



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

Katedra biomedicínské techniky

Ekonomicko-klinické hodnocení léčby karcinomu pankreatu

Economical and clinical evaluation of pancreatic cancer treatment

Diplomová práce

Studijní program: Systémová integrace procesů ve zdravotnictví

Vedoucí práce: Ing. Ondřej Gajdoš, Ph.D.

Bc. Tereza Filipková

Kladno 2023

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Filipková** Jméno: **Tereza** Osobní číslo: **487459**
Fakulta: **Fakulta biomedicínského inženýrství**
Garantující katedra: **Katedra biomedicínské techniky**
Studijní program: **Systémová integrace procesů ve zdravotnictví**

II. ÚDAJE K DIPLOMOVÉ PRÁCI

Název diplomové práce:

Ekonomicko-klinické hodnocení chemoterapie u karcinomu pankreatu

Název diplomové práce anglicky:

Economic-clinical evaluation of chemotherapy in pancreatic cancer

Pokyny pro vypracování:

Cílem diplomové práce je ekonomicko-klinické hodnocení chemoterapeutické léčby karcinomu pankreatu u pacientů s metastázemi. Analyzujte současný stav problematiky týkající se léčby karcinomu pankreatu v ČR a zahraničí. Na základě současného stavu stanovte vhodný postup vyhodnocení analýzy nákladové efektivity. Analyzujte klinické přínosy a vyčístele náklady vybraných přístupů chemoterapie u pacientů s metastatickým postižením. Proveďte analýzu nákladové efektivity a zhodnoťte vybrané přístupy chemoterapie u pacientů s metastázemi.

Seznam doporučené literatury:

- [1] MURPHY, James D., Daniel T. CHANG, Jon ABELSON, Megan E. DALY, Heidi N. YEUNG, Lorene M. NELSON a Albert C. KOONG., Cost-effectiveness of modern radiotherapy techniques in locally advanced pancreatic cancer, Cancer [online], ročník 118, číslo 4, 2012, 1119-1129 s., doi:10.1002/cncr.26365
- [2] HE, Chaobin, Jun WANG, Yu ZHANG, Zhiyuan CAI, Xiaojun LIN a Shengping LI., Comparison of combination therapies in the management of locally advanced pancreatic cancer: Induction chemotherapy followed by irreversible electroporation vs radiofrequency ablation, Cancer Medicine [online], ročník 9, číslo 13, 2020, 4699-4710 s., doi:10.1002/cam4.3119

Jméno a příjmení vedoucí(ho) diplomové práce:

Ing. Ondřej Gajdoš, Ph.D.

Jméno a příjmení konzultanta(ky) diplomové práce:

Datum zadání diplomové práce: **14.02.2023**

Platnost zadání diplomové práce: **20.09.2024**

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

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

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci s názvem „Ekonomicko-klinické hodnocení léčby karcinomu pankreatu“ vypracovala samostatně a použila 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 18. 4. 2023

.....

Bc. Tereza Filipková

PODĚKOVÁNÍ

Na tomto místě bych ráda poděkovala svému vedoucímu diplomové práce, panu Ing. Ondřeji Gajdošovi, Ph.D. za odborné vedení, trpělivost a všechen věnovaný čas v průběhu zpracování práce. Mé díky patří také mé rodině a přátelům, kteří mě v průběhu celého studia nepřetržitě podporovali.

ABSTRAKT

Ekonomicko-klinické hodnocení léčby karcinomu pankreatu

Metastatický karcinom pankreatu je charakteristický svou agresivitou, rychlou progresí a často pozdní diagnostikou, která je dána asymptomatickými příznaky. Chemoterapeutická léčba těchto pacientů je velmi nákladná a nese s sebou řadu nepříznivých účinků. Cílem diplomové práce je ekonomicko-klinické zhodnocení cytostatik FOLFIRINOX a GemNab pomocí analýzy nákladů a užitku z perspektivy plátce péče i celospolečenské. Analýza byla provedena prostřednictvím Markovových modelů vytvořených v programu TreeAge Pro Healthcare s 5letým časovým horizontem a jednoměsíčním cyklem opakování. Výsledky jsou prezentovány v podobě incremental cost-utility ratio (ICUR). Nejistota výsledků je hodnocena jednocestnou a probabilistickou analýzou senzitivity a analýzou scénářů. Hodnota ICUR z perspektivy plátce zdravotní péče je 2 292 863 Kč/QALY a z perspektivy celospolečenské 2 504 268 Kč/QALY. Výsledky naznačují, že FOLFIRINOX je nákladově neefektivním způsobem léčby vzhledem k hranici ochoty platit 1,2 mil. Kč/QALY v ČR. Provedením analýzy senzitivity a analýzy scénáře je tento závěr potvrzen.

Klíčová slova

chemoterapeutická léčba, FOLFIRINOX, GemNab, analýza nákladů a užitku

ABSTRACT

Economical and clinical evaluation of pancreatic cancer treatment

Metastatic pancreatic cancer is characterized by its aggressiveness, rapid progression and often late diagnosis, which is due to asymptomatic symptoms. Chemotherapy treatment of these patients is very expensive and carries with it a number of adverse effects. The aim of the master thesis is the economic-clinical evaluation of the cytostatics FOLFIRINOX and GemNab using a cost-utility analysis from the perspective of the health care payer and society as a whole. The analysis was performed using Markov models created in the TreeAge Pro Healthcare program with a 5-year time horizon and a one-month recurrence cycle. The results are presented in the form of an incremental cost-utility ratio (ICUR). The uncertainty of the results is assessed by one-way and probabilistic sensitivity analysis and scenario analysis. The ICUR value from the perspective of the health care payer is 2,292,863 CZK/QALY and from the perspective of society as a whole 2,504,268 CZK/QALY. The results indicate that FOLFIRINOX is a cost-ineffective method of treatment given the willingness-to-pay threshold of 1.2 million CZK/QALY in the Czech Republic. By carrying out sensitivity analysis and scenario analysis, this conclusion is confirmed.

Keywords

chemotherapy treatment, FOLFIRINOX, GemNab, cost utility analysis

Obsah

Seznam zkratk	9
Seznam tabulek	11
Seznam obrázků	13
1 Úvod	14
2 Přehled současného stavu	15
2.1 Slinivka břišní	15
2.2 Karcinom slinivky břišní	15
2.2.1 TNM klasifikace	16
2.2.2 Rizikové faktory	16
2.2.3 Možnosti diagnostiky	17
2.3 Léčba	17
2.3.1 Resekabilní karcinom pankreatu	18
2.3.2 Neresekabilní karcinom pankreatu	18
2.3.3 Metastatický karcinom pankreatu.....	18
2.4 Ekonomicko-klinické hodnocení.....	19
2.5 Přehled současného stavu v ČR	19
2.6 Přehled současného stavu v zahraničí	20
2.6.1 Chemoterapie.....	23
2.6.2 Chirurgická léčba.....	25
2.6.3 Kombinace léčebných metod	26
2.7 Shrnutí současného stavu problematiky	27
3 Cíle práce	29
4 Metody	30
4.1 Sběr dat.....	30
4.2 Ekonomicko-klinické hodnocení.....	30
4.2.1 Perspektiva hodnocení.....	31

4.2.2	Definice cílové populace	31
4.2.3	Popis a výběr komparátoru a intervence	32
4.2.4	Časový horizont.....	32
4.2.5	Markovův model	33
4.2.6	Vstupní parametry pro Markovovy modely	34
4.2.7	Vyhodnocení analýzy nákladů a užitku.....	39
4.2.8	Validace a přesnost výsledků	41
4.2.9	Analýza scénářů.....	42
5	Výsledky.....	43
5.1	Model chemoterapeutické léčby karcinomu pankreatu.....	43
5.1.1	Léčba	43
5.1.2	Pravděpodobnosti změn zdravotních stavů	46
5.1.3	Náklady z perspektivy plátce zdravotní péče v ČR.....	48
5.1.4	Náklady z celospolečenské perspektivy	53
5.1.5	Přínosy	54
5.1.6	Vyhodnocení Markovových modelů z perspektivy plátce péče.....	54
5.1.1	Vyhodnocení Markovových modelů z celospolečenské perspektivy.	56
5.2	Analýza nákladů a užitku z perspektivy plátce zdravotní péče v ČR	58
5.2.1	Nejistota výsledků CUA.....	59
5.3	Analýza nákladů a užitku z celospolečenské perspektivy celospolečenské...	63
5.3.1	Nejistota výsledků CUA.....	64
6	Diskuse.....	69
7	Závěr.....	73
	Seznam použité literatury	74

Seznam zkratek

Zkratka	Význam
AE	adverse event (nežádoucí účinek)
BR/LA PDAC	borderline resectable/locally advanced pancreatic ductal adenocarcinoma (resekovatelný/lokálně pokročilý duktální adenokarcinom pankreatu)
CEA	cost effectiveness analysis (analýza nákladové efektivity)
ČSÚ	Český statistický úřad
DPP	Dopravní podnik hl. m. Praha
DFS	disease free survival (přežití bez známek onemocnění)
EMA	European Medicines Agency (Evropská léková agentura)
ERCP	endoscopic retrograde cholangiopancreatography (retrogradní cholangiopankreatografie)
EUS	endoskopická ultrasonografie
FDA	Food And Drug Administration (Úřad pro kontrolu potravin a léčiv)
FN Motol	Fakultní nemocnice Motol
GemNab	komplex gemcitabin + nab-paclitaxel
HDP	hrubý domácí produkt
HR	hazard ratio (poměry rizik)
ICER	incremental cost-effectiveness ratio (přírůstková nákladová efektivita)
IMRT	intensity-modulated radiation therapy (radioterapie s modulovanou intenzitou)
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics (Mezinárodní společnost pro farmakoekonomii)
LDP	laparoskopická distální pankreatektomie
MDCT	multidetector computer tomography (multidetektorová počítačová tomografie)
MIDP	minimální invazivní distální pankreatektomie
MR	magnetická rezonance
MZ ČR	Ministerstvo zdravotnictví ČR

Zkratka	Význam
NHS	National Health Systém (Národní zdravotní systém)
NMB	net monetary benefit (čistý peněžní přínos)
NOR	Národní onkologický registr
ODP	otevřená distální pankreatektomie
ORR	overall response rate (míra objektivní odpovědi)
OS	overall survival (celkové přežití)
PET	pozitronová emisní tomografie
PET/CT	hybridní diagnostická modalita
PSA	probabilistic sensitivity analysis (probabilistická analýza citlivosti)
QALY	Quality Adjusted Life Year (rok života přizpůsobený kvalitě)
QoL	Quality of life (kvalita života)
RDP	robotická distální pankreatektomie
RR	relative risk (poměry relativních rizik)
RT	radioterapie
SBRT	stereotactic body radiotherapy (stereotaktická radioterapie)
SRS	stereotactic radiosurgery (stereotaktická radiochirurgie)
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TNM	tumor, uzliny, metastáza
TRAE	treatment-related adverse events (nežádoucí účinky spojené s léčbou)
ÚZIS	Ústav zdravotnických informací a statistiky
WHO	World Health Organization (Světová zdravotnická organizace)
WTP	willingness to pay (hranice ochoty platit)
2. LF UK	2. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy

Seznam tabulek

Tabulka 2.1: Lokalizace tumoru (T – primární tumor) [3]	16
Tabulka 2.2: Postižení uzlin (N – regionální uzliny) [4]	16
Tabulka 2.3: Přítomnost metastáz (M – vzdálené metastázy) [4].....	16
Tabulka 2.4: Přehled zahraničních publikací.....	21
Tabulka 4.1: Parametry analýzy nákladů a užítku	31
Tabulka 4.2: Shrnutí interpretace výsledků [48]	41
Tabulka 4.3: Parametry probabilistické analýzy senzitivity.....	42
Tabulka 5.1: Léčebné schéma FOLFIRINOX [12]	44
Tabulka 5.2: Léčebné schéma GemNab [12].....	45
Tabulka 5.3: Léčebné schéma 2. linie chemoterapeutické léčby [12]	46
Tabulka 5.4: Přechodové pravděpodobnosti zdravotních stavů – FOLFIRINOX, GemNab	48
Tabulka 5.5: Náklady na léky 1. linie chemoterapeutické léčby	50
Tabulka 5.6: Náklady na léky 2. linie chemoterapeutické léčby	51
Tabulka 5.7: Seznam výkonů pro aplikaci léčby	52
Tabulka 5.8: Náklady na dopravu pacienta v rámci léčby.....	53
Tabulka 5.9: Měsíční doplatky pacientů za léky	53
Tabulka 5.10: Ušlý zisk pacienta v rámci terapie	54
Tabulka 5.11: Hodnoty utilit.....	54
Tabulka 5.12: Nepřímé náklady a náklady z perspektivy pacienta	57
Tabulka 5.13: Výsledky CUA z perspektivy plátce – FOLFIRINOX, GemNab	58
Tabulka 5.14: Výsledky jednocestných analýz senzitivity při $\pm 30\%$ změně parametru nákladů z perspektivy plátce	60
Tabulka 5.15: Výsledky jednocestných analýz senzitivity při $\pm 30\%$ změně parametru přínosů z perspektivy plátce	60

Tabulka 5.16: Výsledek CUA s 0% diskontní sazbou – perspektiva plátce.....	63
Tabulka 5.17: Výsledek CUA s 5% diskontní sazbou – perspektiva plátce.....	63
Tabulka 5.18: Výsledky CUA z celospolečenské perspektivy – FOLFIRINOX, GemNab	63
Tabulka 5.19: Výsledky jednocestných analýz senzitivity při $\pm 30\%$ změně parametru nákladů z celospolečenské perspektivy	65
Tabulka 5.20: Výsledky jednocestných analýz senzitivity při $\pm 30\%$ změně parametru přínosů z celospolečenské perspektivy	65
Tabulka 5.21: Výsledek CUA s 0% diskontní sazbou – perspektiva celospolečenská ..	68
Tabulka 5.22: Výsledek CUA s 5% diskontní sazbou – perspektiva celospolečenská ..	68

Seznam obrázků

Obrázek 2.1: Věkově standardizované (světové) míry výskytu pankreatu podle pohlaví, 2020 [25].....	20
Obrázek 4.1: Stavový diagram Markovova modelu chemoterapeutické léčby karcinomu pankreatu s metastatickým postižením [50].....	33
Obrázek 4.2: Markovův rozhodovací strom chemoterapie FOLFIRINOX.....	35
Obrázek 4.3: Markovův rozhodovací strom chemoterapie GemNab	36
Obrázek 4.4: Grafické znázornění možných výsledků [47]	40
Obrázek 5.1: Proložení Kaplan-Meierovy křivky přežití křivkami rozdělení pravděpodobností pro FOLFIRINOX.....	47
Obrázek 5.2: Proložení Kaplan-Meierovy křivky přežití křivkami rozdělení pravděpodobností pro GemNab	47
Obrázek 5.3: Distribuce kohorty v jednotlivých cyklech léčby FOLFIRINOX.....	55
Obrázek 5.4: Distribuce kohorty v jednotlivých cyklech léčby GemNab	55
Obrázek 5.5: Kumulativní náklady chemoterapeutické léčby z perspektivy plátce	56
Obrázek 5.6: Kumulativní přínosy chemoterapeutické léčby z perspektivy plátce.....	56
Obrázek 5.7: Kumulativní náklady chemoterapeutické léčby z celospolečenské perspektivy.....	57
Obrázek 5.8: Zobrazení výsledné hodnoty ICUR – perspektiva plátce.....	58
Obrázek 5.9: Tornádo diagram jednocestné analýzy senzitivity – perspektiva plátce ...	61
Obrázek 5.10:Graf inkrementální nákladů a přínosů probabilistické analýzy senzitivity – perspektiva plátce	62
Obrázek 5.11:Zobrazení výsledné hodnoty ICUR – perspektiva celospolečenská	64
Obrázek 5.12: Tornádo diagram jednocestné analýzy senzitivity – perspektiva celospolečenská	66
Obrázek 5.13: Graf inkrementální nákladů a přínosů probabilistické analýzy senzitivity – perspektiva celospolečenská	67

1 Úvod

Slinivka břišní představuje v lidském těle jeden z nejdůležitějších orgánů a je zodpovědná za trávicí a metabolické pochody. Počínající karcinom pankreatu je ve většině případů asymptomatický a pacienti jsou diagnostikováni již v pokročilém, neresekabilním stádiu vyznačujícím se špatnou prognózou. Incidence tohoto onemocnění celosvětově každoročně narůstá zároveň s téměř totožnými statistikami mortality.

Léčba karcinomu pankreatu závisí na mnoha faktorech. Fyzický i psychický stav pacienta a stádium onemocnění souvisí s klinickými přínosy zvoleného typu léčby. Nelze však opomenout ani finanční stránku této problematiky.

Klinicko-ekonomická hodnocení představují proces, díky kterému lze snadno porovnat léčebné strategie z hlediska jejich účinnosti i finanční náročnosti. V rámci klinického hodnocení je posuzována především bezpečnost a účinnost hodnocené intervence. Ekonomická stránka analyzuje finance, které jsou s porovnávanými léčebnými strategiemi úzce spjaty. Výsledky analýzy přinášejí strategická rozhodnutí, na základě kterých může dojít k významnému ovlivnění nových léčebných postupů

Cílem diplomové práce je provedení analýzy nákladové efektivity 1. linie chemoterapeutické léčby karcinomu pankreatu u pacientů s metastatickým postižením.

2 Přehled současného stavu

Cílem této kapitoly je shrnout současný stav problematiky v ČR i v zahraničí. První část je věnována charakteristice slinivky břišní, jejímu nádorovému postižení a mezinárodní klasifikaci tohoto onemocnění. Dále jsou popsány rizikové faktory, způsoby diagnostiky, a především možnosti poskytované léčby podle stádia nemoci. V druhé části této kapitoly jsou podrobně analyzovány zahraniční nákladové studie.

2.1 Slinivka břišní

Slinivka břišní neboli pankreas je orgán dutiny břišní o velikosti 12-16 cm s hmotností u dospělého člověka 60-90 g. Nachází se za žaludkem, mezi duodenem a slezinou a je rozdělena na tři hlavní segmenty: *caput pancreatis*, *corpus pancreatis* a *cauda pancreatis* [1].

Tato žláza s vnější i vnitřní sekrecí plní v lidském těle hned dvě základní, životně důležité funkce. Exokrinní vlastnost spočívá ve tvorbě sekretu obsahující trávicí enzymy, které jsou vylučovány do duodena, kde se následně účastní na trávení cukrů, tuků i bílkovin. Naopak endokrinní část pankreatu tvoří milióny buněk, tzv. Langerhansovy ostrůvky, produkující různé druhy hormonů vylučované do krevního oběhu. Za prvořadé můžeme považovat inzulín a glukagon ovlivňující hladinu cukru v krvi. Nedostatek inzulínu v krevním obraze vede k rozvoji diabetes mellitus. Opačný efekt má glukagon udávající při snížení hladiny cukru v krvi signál ostatním buňkám ke štěpení zásobních látek, a to z důvodu nezbytné potřeby vyživovat životně důležité orgány (např. mozek) [1, 2].

2.2 Karcinom slinivky břišní

Adenokarcinom pankreatu se již léta řadí na přední příčky mezi nádory s každoročně rostoucí incidencí a vysokou mortalitou postihující pacienty především nad 60 let. Jeho agrese a velmi špatná prognóza, ve smyslu absolutního vyléčení, spočívá zejména v pozdní diagnostice, a tím značně klesá procento prevalence. Umístění orgánu v těsné blízkosti velkých krevních cév způsobuje často doprovázená metastatická postižení. Raná stádia tohoto nádoru jsou mnohdy asymptomatická, což je hlavním důvodem, proč rakovinu slinivky břišní můžeme již od počátku stanovení diagnózy zařazovat mezi systémová onemocnění [3, 4].

Nádorové buňky mohou postihnout kteroukoliv část pankreatu [4]. Podle mezinárodní klasifikace onemocnění [3] se karcinom pankreatu člení následovně:

- hlava pankreatu C25.0;
- tělo pankreatu C25.1;
- kauda pankreatu C25.2;
- pankreatický vývod C25.3.

2.2.1 TNM klasifikace

TNM klasifikace udává dvě základní kritéria, na základě kterých je možné rozhodnout o následném postupu léčby. Jedná se o rozsah nádoru a stádium onemocnění (viz následující tabulky 2.1-2.3):

Tabulka 2.1: Lokalizace tumoru (T – primární tumor) [3]

TX	primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
Tis	karcinom in situ (zahrnuje i pankreatickou intraepitelovou neoplázií)
T1	nádor o velikosti do 2 cm včetně v největším rozměru
T1a	nádor o velikosti do 0,5 cm včetně v největším rozměru
T1b	nádor větší než 0,5 cm, do 1 cm včetně v největším rozměru
T1c	nádor větší než 1 cm, do 2 cm včetně v největším rozměru
T2	nádor větší než 2 cm, do 4 cm včetně v největším rozměru
T3	nádor větší než 4 cm v největším rozměru
T4	nádor postihuje truncus coeliacus, a. mesenterica superior a/nebo společnou jaterní tepnu (a. hepatica communis)

Tabulka 2.2: Postižení uzlin (N – regionální uzliny) [4]

NX	regionální mízní uzliny nelze zhodnotit
N0	regionální mízní uzliny bez metastáz
N1	metastázy v 1-3 regionálních mízních uzlinách
N2	metastázy ve 4 a více regionálních mízních uzlinách

Tabulka 2.3: Přítomnost metastáz (M – vzdálené metastázy) [4]

MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	nejsou vzdálené metastázy
M1	vzdálené metastázy

2.2.2 Rizikové faktory

Výskyt adenokarcinomu pankreatu je závislý na mnoha faktorech, počínaje povětšinou neovlivnitelnou etnickou příslušností, dědičnými predispozicemi a stářím. Mezi faktory, které mohou v určitém poměru zabránit vzniku nemoci, řadíme na základě několika zahraničních studií [5–8] nejčastěji:

- kouření cigaret;
- konzumaci alkoholu;
- zvýšený index tělesné hmotnosti;
- diabetes mellitus.

2.2.3 Možnosti diagnostiky

Dle České a slovenské onkologické společnosti [9] je včasná diagnostika karcinomu pankreatu důležitá z hlediska zahájení co nejefektivnější léčby. Toto zcela bezpříznakové onemocnění však zabraňuje indikaci k jakémukoliv vyšetření, které by kladlo za cíl potvrdit diagnózu. Ideální metodou volby se jeví plošný screening specifických skupin osob se zvýšeným rizikem vzniku tumoru a osob s dědičnými rizikovými faktory.

Při průkazu nemoci se nelze spoléhat pouze na jednu z diagnostických metod, ale je nezbytné dodržet jejich nejrůznější kombinace [9].

Jak ukazuje publikace [9] popisující prekancerózní stavy karcinomu pankreatu, pozitivní prediktivní hodnota je dána vyšetřením krevního obrazu, avšak jeho senzitivita v některých případech klesá, zvláště u časných nádorů do 3 cm. Multidetektorová počítačová tomografie (MDCT) v porovnání s magnetickou rezonancí (MR) přináší lepší výsledky k posouzení vztahu mezi nádorem a cévními strukturami, nicméně MDCT představuje pro pacienta navíc určitou radiační zátěž. MR udává lepší odhad rozsahu nádoru, ale vyšetření je finančně nákladnější oproti MDCT. De Witt et al. [10] ve své studii uvádí 98% senzitivitu endoskopické sonografie (EUS). Nevýhodou u této metody zůstává nutnost relativní invazivity, stejně jako při využití endoskopické retrogradní cholangiopankreatografie (ERCP), a její sekundární využití v praxi. Mezi další metody diagnostiky tumoru patří také pozitronová emisní tomografie (PET), nejčastěji v hybridním provedení PET/CT, a molekulární vyšetření pankreatického sekretu.

2.3 Léčba

Léčebný postup je zcela individuální pro každého jednotlivce a mimo fyzické parametry je nutné do způsobu léčby zahrnout i psychický stav pacienta. Jak již bylo zmíněno dříve, naprostá většina pacientů s tímto typem onemocnění je zachycena v pokročilé, neresekovatelné fázi. Prevalence v případě metastatického postižení, a zároveň nepodstoupení léčby, je odhadována nejvýše na 3 měsíce [11]. Podle českého doporučeného postupu [4] pro léčbu karcinomu pankreatu z roku 2020 zůstává jedinou případnou kurabilní léčbou chirurgické odstranění tumoru, díky kterému se občas setkáváme také s klasifikací nádoru: resekabilní (hraničně resekabilní), lokálně pokročilý a metastatický. I přesto ani chirurgické odstranění nezaručí 100% vyléčení a čas od času v některých případech dojde k relapsu.

2.3.1 Resekabilní karcinom pankreatu

U pacientů s resekabilním nádorem v dobrém klinickém stavu bez rizikových faktorů je standardně aplikována primární operace s následnou adjuvantní chemoterapií v podání FOLFIRINOXu po dobu 6 měsíců [12]. To také potvrzuje studie [13], která na základě své randomizované klinické studie prokázala prodloužení mediánu celkového přežití (medián OS 54,4 vs. 34,8 měsíců) a přežití bez známkem onemocnění (medián DFS 21,6 vs. 12,8 měsíců) při aplikaci FOLFIRINOXu oproti srovnávanému gemcitabinu. Naopak neoadjuvantní chemoterapie u tohoto stádia nemá smysl [14]. Pacienti se stejným typem postižení, ale navíc s přítomností rizikových faktorů, či pacienti s hraničně resekabilním nádorem podstupují nejdříve chemoterapii s podáním gemcitabinu (případně kombinace gemcitabin + kapecitabin) nebo chemoradioterapii s podpůrnou léčbou, a teprve na základě vyšetření po využití těchto způsobů léčby, se dále rozhoduje o vhodnosti operativy [4]. Přesto je však chirurgický zákrok s vidinou úplného uzdravení prováděn zejména u postižených v primárním stádiu onemocnění, u kterých je po resekci prokázáno výrazně lepší OS než u pacientů s přesně ohraničeným tumorem, jehož cílem je rozsah nádoru dovést do stádia T0 [15]. Dle studie [16], která na základě metaanalýzy porovnávala periodu do relapsu mezi adjuvantní chemoradioterapií se samotným operačním zákrokem je zřejmé, že chemoradioterapie v adjuvantní léčbě nepřináší žádné klinické výsledky. Naopak u resekcí R1 je její indikace vhodná [12].

2.3.2 Neresekabilní karcinom pankreatu

V případě neresekabilního (lokálně pokročilého) karcinomu pankreatu, případně u metastatického postižení, je přijatelnou volbou léčby stejný režim jako u paliativní chemoterapie [4]. Pokud organismus u vybraných pacientů nereaguje na léčbu ani po 3 měsících, můžeme uvažovat o zařazení systémové chemoradioterapie, eventuálně stereotaktické radioterapie (SBRT), při dodržení maximální dávky 32 Gy a zachování středních dávek na okolní kritické orgány [12]. Za použití kombinované chemoterapie s radioterapií (RT) se využívá standardní normofrakcionace s vyšší celkové dávky 45-60 Gy, a to v podobě respiratory gatingu, radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) nebo obrazem řízené radioterapie. Použití samotné chemoradioterapie nebo chemoterapie je prozatím nevyužitelné [17]. Navíc určitá radiorezistence tumoru slinivky břišní a umístění orgánu v blízkosti kritických orgánů dutiny břišní, odsouvá možnost využití radioterapie (do jisté míry navíc toxické) mezi primární postupy léčby [18].

2.3.3 Metastatický karcinom pankreatu

Poslední stádium tohoto onemocnění má různé variace chemoterapie, které se odvíjí od toxicity jednotlivých cytostatik a preferencí a fyzického stavu pacienta. U nemocných v dobrém celkovém stavu je podáván FOLFIRINOX stejně tak jako při adjuvantní chemoterapii [12]. Dále je možné využít komplex gemcitabin + nab-paclitaxel (GemNab), který má lepší klinický efekt než monoterapie gemcitabinem, jež se doporučuje spíše u pacientů v horším celkovém stavu. Studie [4, 12, 19] uvádí i další využívaná cytostatika jako např. gemcitabin + cisplatina pro dědičné tumory, Olaparib

pro pacienty s germinální mutací, 5-fluorouracil u nemocných, kterým nezabrala léčba gemcitabinem a další.

2.4 Ekonomicko-klinické hodnocení

Omezení finančních zdrojů zdravotní péče ve srovnání s klinickými přínosy různých terapeutických přístupů si žádá provedení analýzy nákladové efektivity (CEA), aby bylo docíleno co největšího úspěchu v léčbě pacienta z hlediska ekonomických možností konkrétního státu [20]. Jak uvádí zahraniční studie [21, 22], v praxi se setkáváme s mnoha druhy hodnocení nákladů a přínosů, které se od sebe navzájem odlišují svými specifickými jednotkami. Výstupy efektů jsou interpretovány pomocí umělých jednotek QALY (Quality Adjusted Life Year), přirozených jednotek či slovního popisu, kdežto náklady se ve všech ekonomických analýzách měří vždy pouze v peněžních jednotkách.

Při vyhledávání studií zaměřujících se na ekonomicko-klinické hodnocení karcinomu pankreatu bylo využíváno internetové databáze Google Scholar, dále rozhraní vyhledávače PubMed, bibliografická databáze Web of Science a multioborové plnotextové databáze Springer Link, Science Direct a Scopus. Studie v těchto databázích byly vyhledávány pomocí klíčových slov vztahujících se k nákladové i klinické efektivitě nádoru slinivky břišní s použitím termínů „cost effectiveness analysis of pancreatic cancer“, „cost of pancreatic cancer“, „comparison of pancreatic cancer treatment“, „cost of surgical ablation of pancreatic cancer“, „cost of pancreatic cancer chemotherapy“ a „cost utility of pancreatic cancer“. Během analýzy studií orientovaných na současný stav problematiky v ČR byla použita stejná klíčová slova jako při vyhledávání zahraničních studií, ale navíc včetně českého překladu.

2.5 Přehled současného stavu v ČR

Národní onkologický registr (NOR) [23] v ČR zodpovídá za registraci onkologicky nemocných pacientů a poskytuje komplexní údaje pro národní i mezinárodní statistické přehledy. Podle Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) ČR [24], který dokládá nejnovější přehledy z roku 2018, je karcinomu pankreatu 7. nejčastěji diagnostikovaným nádorem v ČR postihující častěji muže než ženy. Jeho prevalence 5letého přežití dosahuje pouze 11,6 %. Křivka mortality je téměř srovnatelná s křivkou incidence, a tím tak bohužel potvrzuje celosvětové pravidlo velice špatné prognózy.

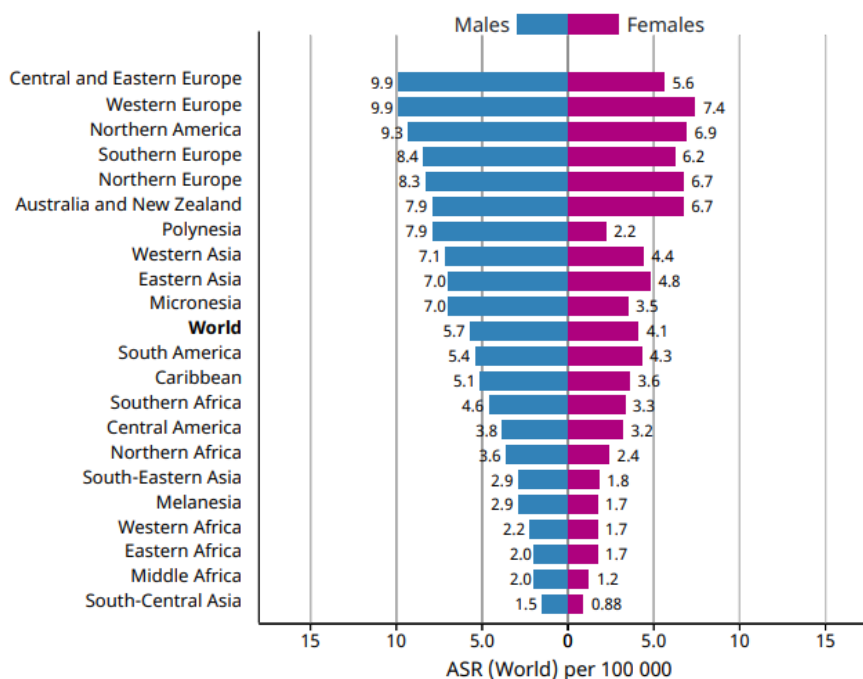
Během analýzy studií zaměřených na ekonomicko-klinické hodnocení karcinomu pankreatu nebyly nalezeny žádné studie, které by pocházely přímo z ČR. Existují zde pouze publikace [4, 13, 19] týkající se klinického hodnocení onemocnění.

První z nich je Protokol pro léčbu karcinomu slinivky břišní [4] pocházející z Fakultní nemocnice Hradec Králové, publikovaný v roce 2020. Obsahuje standardní léčebné postupy pro adenokarcinomy pankreatu mimo neuroendokrinní nádory a karcinomy.

Druhým zdrojem je aktualizovaná publikace, Modrá kniha České onkologické společnosti [12], s platností od 1. 3. 2022, vydána Masarykovým onkologickým ústavem. Přesto se toto vydání odkazuje na zahraniční studie [13, 19].

2.6 Přehled současného stavu v zahraničí

Rozsah přítomnosti karcinomu pankreatu se mezi zeměmi napříč světem liší. Podle statistiky GLOBOCAN 2020 [25] je nejvyšší incidence v závislosti na věku pozorována v Evropě a Severní Americe, a naopak nejnižší ve Střední Africe a Asii. Wong et al. [26] ve své studii prokázali, že ve vyspělých zemích je viditelná vyšší incidence ve srovnání s rozvojovými zeměmi, a to současně u obou pohlaví (viz obrázek 2.1). Tato kapitola zahrnuje přehled zahraničních studií (viz tabulka 2.4), které posuzují klinickou a nákladovou efektivitu jednotlivých způsobů léčby tohoto onemocnění.



Obrázek 2.1: Věkově standardizované (světové) míry výskytu pankreatu podle pohlaví, 2020 [25]

Tabulka 2.4: Přehled zahraničních publikací

Autor	Název studie	Rok	Metody	Komparátor
Myles A. Ingram et al. [27]	Cost-effectiveness of neoadjuvant FOLFIRINOX versus gemcitabine plus nab-paclitaxel in borderline resectable/locally advanced pancreatic cancer patients	2022	Markovův model, PSA	FOLFIRINOX vs. Gemcitabin
A. Kharat et al. [28]	PCN77 Cost-effectiveness analysis of adjuvant FOLFIRINOX vs Gemcitabine/Nab-paclitaxel for resected pancreatic cancer in the United States: based on PRODIGE and APACT trial	2021	Markovův model, PSA	FOLFIRINOX vs. Gemcitabin
J. Cui et al. [29]	PCN20 Comparison of Nab-paclitaxel PLUS Gemcitabine Versus FOLFIRINOX in First LINE Treatment of Metastatic Pancreatic Cancer in China: A Cost-Effectiveness Analysis	2020	Markovův model, PSA	FOLFIRINOX vs. Gemcitabin
M. De Pastena et al. [30]	Cost-effectiveness and quality of life analysis of laparoscopic and robotic distal pancreatectomy: a propensity score-matched study	2020	EORTC QLQ-C30, EQ-5D	LDP vs. RDP
K. S. Gurusamy et al. [31]	Cost-effectiveness of laparoscopic versus open distal pancreatectomy for pancreatic cancer	2017	Rozhodovací strom, PSA	LDP vs. standartní otevřená chirurgie
N. H. Lester-Coll et al. [32]	Cost-Effectiveness of Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy: a Critical Review	2017	Markovův model	SRS vs. SBRT

Autor	Název studie	Rok	Metody	Komparátor
J. Zhou et al. [33]	Cost-Effectiveness Analysis of Treatments for Metastatic Pancreatic Cancer Based on Prodigie and MPACT Trials	2016	Markovův model, PSA	FOLFIRINOX vs. Gemcitabin
Henry W.C.Leung MD et al. [34]	Cost-effectiveness of Gemcitabine Plus Modern Radiotherapy in Locally Advanced Pancreatic Cancer	2016	Markovův model	Gemcitabin vs. gem-IMRT vs. gem-SBRT
S. Hollmann et al. [35]	An Indirect Treatment Comparison and Cost-Effectiveness Analysis Comparing Folfirinox with Nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine for First-Line Treatment for Patients with Metastatic Pancreatic Cancer	2014	Markovův model, PSA	FOLFIRINOX vs. Gemcitabin
A. Bijlani et al. [36]	Stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy cost-effectiveness results	2013	Systematická rešerše	SRS vs. SBRT
Daniel E. Abbott MD et al. [37]	Cost-effectiveness of Treatment Strategies for Pancreatic Head Adenocarcinoma and Potential Opportunities for Improvement	2012	Retrospektivní studie, PSA	Žádná léčba vs. samotná RT vs. samotná operativa vs. operace + adjuvantní terapie
James D. Murphy et al. [38]	Cost-effectiveness of modern radiotherapy techniques in locally advanced pancreatic cancer	2011	Markovův model	Gemcitabin vs. gem-IMRT vs. gem-SBRT vs. Gemcitabin + konvenční RT

2.6.1 Chemoterapie

Zahraniční studie [27–29, 33, 35] zabývající se léčbou karcinomu pankreatu pomocí chemoterapie se od sebe v této části kapitoly odlišují účelem jejich podání na základě stádia onemocnění.

Nejnovější studie [27] pocházející z února roku 2022 hodnotila nákladovou efektivitu přípravku FOLFIRINOX vs. GemNab u pacientů s hraničně resekovatelným/lokálně pokročilým duktálním adenokarcinomem pankreatu (BR/LA PDAC) při neoadjuvantní léčbě. Cílem bylo porovnat klinické efekty léčby, toxicitu vybraných cytostatik, náklady a kvalitu života mezi těmito dvěma druhy léčebných přípravků. Autoři ve své práci vycházeli z pokynů National Comprehensive Cancer Network 2020 a data pravděpodobností přechodu zdravotního stavu pacientů čerpali z publikované literatury. Použitím Pythonu 3.7 byl sestaven Markovův model s časovým horizontem 12 let. Kohortu představovali pacienti ve věku 60 let, které postihovalo stejné stádium onemocnění i lokalizace nádoru. V modelu byly rovněž zohledněny pravděpodobnosti nežádoucích účinků během léčby i možné komplikace během operace.

Obě cytostatika byla podávána ve 28denním schématu v 6 cyklech, a to v souladu s publikovanou literaturou a klinickými studii. Pacienti, kterým byl podáván FOLFIRINOX, dostávali infuzi 1. a 15. den, kdežto ti, kterým byl podán GemNab, navíc i 8. den. Po ukončení chemoterapie podstoupili všichni resekci, na základě které byli rozděleni do skupin R0 a R1, jež odpovídaly přítomnosti nebo naopak absenci mikroskopických rakovinných buněk na okraji primárního nádoru. Tyto skupiny pak vstoupily do fáze remise či recidivy. Pacienti ze stádia remise mohli přejít do stádia recidivy nebo zemřeli. Pacienti ze skupiny recidiva mohli postoupit pouze do stádia smrti. Ti, kteří chemoterapii neukončili, podstoupili paliativní léčbu, léčbu druhé linie nebo zemřeli.

Poměr inkrementálních přínosů a nákladů (ICER) GemNab vs. FOLFIRINOX byl hodnocen z pohledu amerického zdravotnického systému. Cílem bylo určit, které z těchto dvou cytostatik bude prezentovat optimální neoadjuvantní léčbu pacientů s BR/LA PDAC v závislosti na nejvyšší klinické účinnosti a hodnotě ICERu pod hranicí ochoty platit (WTP) ve výši 100 000 USD. Mezi sekundární posuzované parametry spadaly celkové náklady na péči, stav R0, míra resekce PDAC, měsíční náklady na nežádoucí účinky spojené s léčbou (TRAE), a dále pak OS a DFS. Kalkulace nákladů probíhala z pohledu pojištěnce v USA a analýza nezahrnovala žádné nepřímé náklady. Byla použita 3% roční diskontní sazba na náklady i QALY a finance byly očištěny o inflaci do roku 2021. Finanční prostředky vynaložené na léky na chemoterapii, náklady spojené s hospitalizací pro TRAE, s léčbou druhé linie a operací pocházely z průměrných prodejních cen Centers for Medicare a Medicaid 2020.

Z provedené studie byly patrné výrazně vyšší náklady na TRAE FOLFIRINOXu než GemNabu, stejně jako vyšší medián OS a DFS. Pravděpodobnostní analýzu citlivosti (PSA), která hodnotila vliv nejistoty na vstupní parametry modelu, prokázala nejcitlivější výsledky na měsíční náklady spojené s toxicitou léčby, náklady na operaci, míru recidivy,

přežití a TRAE PDAC. Z výsledků je patrné, že FOLFIRINOX, přestože má vyšší finanční náklady díky TRAE, je nákladově efektivnějším léčivem než srovnávaný GemNab. Přesto je tento nový fakt potřeba potvrdit dlouhodobým sledováním prospektivních randomizovaných klinických studií.

Analogická studie [28] popisuje tuto cytostatika podávaná při adjuvantní terapii dospělých z perspektivy pojištěnce v USA. Odráží skutečnosti vyplývající ze studií PRODIGE a APACT, odkud byla také odvozena data pravděpodobností přechodu zdravotního stavu pacientů vstupující do Markovova modelu s časovým horizontem 10 let a jednoměsíční délkou cyklu. Strategii modelu tvořily tři stavy onemocnění (bez relapsu, progresivní onemocnění a smrt). Z výsledků jsou patrné vyšší náklady na FOLFIRINOX než na GemNab. Hodnota QALY nabývala opět vyšších čísel u FOLFIRINOXu ve srovnání s GemNabem, a to i přes jeho zvýšenou toxicitu. Dle stanovené WTP 200 000 USD/QALY nebyl FOLFIRINOX nákladově efektivní variantou léčby oproti GemNabu.

Následující studie [29, 33, 35] provádějící analýzu nákladové efektivity FOLFIRINOXu vs. GemNabu se soustředí na léčbu u pacientů s metastatickým postižením karcinomu pankreatu.

I čínská studie [29] využila pro dosažení svých výsledků Markovův model se třemi fázemi zdravotního stavu (přežití bez progresu, progresu onemocnění a smrt). Zde však autoři zvolili hodnocení z pohledu zdravotnického systému s celoživotním časovým horizontem. Všechny náklady byly diskontovány 3,5% roční sazbou. Výdaje za léky byly získány z čínské databáze, kdežto náklady na léčbu, nežádoucí účinky, laboratorní testy, hospitalizaci a smrt, pocházely z publikované literatury a rozhovorů s místními lékaři. Vstupní parametry pro klinickou účinnost hodnocené PSA byly správné, protože hodnoty vzaty ze skutečnosti a dosazeny zpět do prvotního Markovova modelu odpovídaly výsledkům, které se doopravdy staly, čímž se potvrdila správnost tohoto modelu. Výsledky studie popisují GemNab jako dominantní variantu.

Zhou et al. [33] ve své publikované studii pocházející rovněž z Číny tvrdí, že léčba režimem GemNab je dominantní variantou ve srovnání s cytostatikem FOLFIRINOX pro léčbu pacientů s metastatickým postižením rakoviny slinivky břišní, což by odpovídalo stejnému tvrzení, které vyplývá z předešlé studie [29]. Ke svým výsledkům dospěli na základě sestavení identického Markovova modelu s celoživotním časovým horizontem, délkou jednoměsíčního cyklu a z pohledu plátce zdravotní péče [33]. Klinické údaje vkládány do modelu pocházejí z randomizovaných kontrolovaných studií PRODIGE a MPACT, které zahrnovaly dospělé pacienty s histologicky i cytologicky potvrzeným metastatickým postižením. Ve studii byly zohledněny jak přímé náklady (protinádorové léky, laboratorní a zobrazovací vyšetření, hospitalizace, žilní vstup), tak i nepřímé (cestovní a časové, absence v zaměstnání po dobu hospitalizace). Pro náklady i přínosy byla použita 3% diskontní sazba. Dle výsledků je FOLFIRINOX dle hodnoty WTP za nákladově neefektivní.

Kanadská studie [35] stavěla svou teorii na základech studií ACCORD a MPACT. Jelikož v době (2014), kdy byla prováděna, neměla k dispozici přímé klinické údaje

FOLFIRINOXu a GemNabu, bylo provedeno nepřímé srovnání léčby z důvodu usnadnění CEA. Byly vypočteny poměry rizik (HR) obou cytostatik pro OS a DFS a poměry relativních rizik (RR) pro četnost nežádoucích účinků (AE) a porovnání míry objektivní odpovědi (ORR). Podle těchto kritérií byl znovu sestaven Markovův model se třemi postupujícími stavy (stabilní, progresivní, smrt) a celoživotním časovým horizontem. V analýze byla použita 5% diskontní sazba. Výstupem této studie je vyšší nákladová efektivnost FOLFIRINOXu vs. GemNabu při srovnatelné toxicitě obou léčiv. Nebyly zaznamenány žádné AE, které by se mezi léčbami markantně lišily.

2.6.2 Chirurgická léčba

Za poslední desetiletí dosáhla minimálně invazivní distální pankreatektomie (MIDP) významného vzestupu oproti standardní otevřené distální pankreatektomii (ODP). Italská studie Pastena et al. [30] se soustředila na kvalitu života (QoL) společně v porovnání s nákladovou analýzou laparoskopické (LDP) vs. robotické distální pankreatektomie (RDP). Druhým parametrem analýzy byly intraoperační a pooperační aspekty. Studie probíhala retrospektivně a pojímala pacienty s benigním nebo premaligním nádorem menším než 10 cm, kteří podstoupili jeden z těchto dvou zákroků v rozmezí let 2011 až 2017. Ke zhodnocení QoL byli pacienti sledováni alespoň po dobu jednoho roku od zákroku a absolvovali celkem 2 dotazníky (EORTC QLQ-C30 a EQ-5D). Z těch bylo po vyhodnocení zřejmé, že pacienti, kteří podstoupili robotickou resekci, pocítovali větší fyzickou i sociální kondici než ti, kteří podstoupili laparoskopii. Jako podklad pro výpočet QALY posloužil dotazník EQ-5D. Celkové náklady byly vypočteny z údajů poskytnutých nemocnicí, jedná se tedy o perspektivu zdravotnického zařízení. Náklady na obě léčebné metody byly kalkulovány v eurech a nezahrnovaly nákup robotického a laparoskopického přístroje. RDP je nákladově efektivnější při stanovené WTP.

Studie [31] provedla analýzu nákladů a přínosů z pohledu National Health System (NHS) mezi laparoskopickým a standardním otevřeným chirurgickým zákrokem. Pro získání výsledků byl sestaven model rozhodovacího stromu, který tvořily údaje z publikovaných zdrojů. Diskontování odpovídalo 3,5 % roční sazby. Za pomoci simulace Monte Carlo byla následně provedena PSA zohledňující různorodost všech vstupních parametrů s 5 000 opakováními. Ta poukázala na snížení nákladů a zvýšení QALY laparoskopie oproti otevřené chirurgii. I jednosměrná PSA hodnotila laparoskopii při WTP lépe.

Americká studie [36] porovnávala nákladovou efektivitu stereotaktické radiochirurgie (SRS) a SBRT. SBRT je obecně spojena s nízkou toxicitou orgánu, jelikož je doprovázena kritickou monitorací a tím jsou její vysoké dávky na malý počet frakcí dodávány přímo do nádoru. Rychlý spád dávky v okolí tumoru pak šetří přidružené kritické orgány. SRS byla původně využívána pouze k léčbě intrakraniálních lézí, nicméně s příchodem přístroje CyberKnife, je dnes již možné léčit nádory postihující i jiné orgánové soustavy. Na základě několika klíčových slov a pomocí systematické rešerše byly v databázi PubMed vyhledány publikované studie z období 1997-2012 se stejnými závěry. Německá studie [39] prokázala, že průměrné náklady na pacienta

léčeného chirurgickou resekcí jsou podstatně vyšší než náklady na jednoho pacienta spojené se SRS. Navíc doba přežití byla u první možnosti léčby odhadnuta na 13 měsíců a u druhé dokonce na 18,4 měsíce. Z perspektivy pojištěnce přehled studií jasně prokázal, že klinická i nákladová efektivita SRS a SBRT minimalizuje náklady oproti standardní operativě na přímé i nepřímé využití zdravotnického systému, zejména z důvodu možnosti ambulantní léčby.

Novější studie [32] pocházející z roku 2017 porovnávající stejné léčebné postupy jako předchozí studie [36] docílila shodných výsledků za využití jiné strategie. Její analýza probíhala v letech 2006 až 2016, do níž bylo zahrnuto 14 studií využívající Markovův model, 2 studie využívající model rozhodovacího stromu a zbylých 8 retrospektivních studií. Byla sestavena na základě tří strategií jako „jasně nákladově efektivní“ ($ICER \leq 50\,000\ USD/QALY$), „pravděpodobně nákladově efektivní“ ($ICER \leq 100\,000\ USD/QALY$) a „možná nákladově efektivní“ ($ICER \leq 200\,000\ USD/QALY$). Hodnocení studií bylo provedeno v souladu se společností ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics) a obsahovalo analýzu i jiných nádorových onemocnění než jen pouze karcinom pankreatu.

2.6.3 Kombinace léčebných metod

Účelem studie [34] prováděné na Tchaj-wanu v roce 2016 bylo zhodnotit nákladovou efektivitu tří způsobů léčeb pokročilého karcinomu pankreatu, které zahrnovaly chemoterapii samotným gemcitabinem, gemcitabin + IMRT (gem-IMRT) a gemcitabin + stereotaktickou radioterapii (gem-SBRT). Právě SBRT je od roku 2007 považována za pokrok radioterapeutické techniky využívané u těchto pacientů, což dokládá již zmíněná studie [40]. K analýze bylo využito modelování prostřednictvím Markovova modelu za pomoci softwaru TreeAge s pěti zdravotními stavy (stabilní, lokální progresse, přítomnost vzdálených metastáz, přítomnost lokálních i vzdálených metastáz a smrt). Časový horizont byl stanoven na 5 let s jednoměsíční délkou cyklu, která odpovídala perspektivě národního zdravotního pojištění na Tchaj-wanu. Studie byla doplněna o PSA s využitím simulace Monte Carlo, která prokázala vysoce citlivé výsledky modelu při změně prvních 5 parametrů. Na základě stanovení WTF Světovou zdravotnickou organizací (WHO), bylo užito hodnoty pomoci trojnásobku HDP na obyvatele na Tchaj-wanu. Z tohoto důvodu nebyl gem-IMRT ani gem-SBRT v této analýze nákladově efektivní v porovnání se samotným gemcitabinem. Jinak by tomu bylo, pokud by se zvýšila hranice WTP na nebo nad 97 080 USD/QALY. Autoři však v závěru přiznávají ovlivnění výsledků různými omezeními (odhady nákladů, OS, nedostatečné údaje o kvalitě života pacientů).

Stejně řešení problematiky jako předešlá práce [34], zaujala i studie [38], která ve svém Markovově modelu disponovala navíc 4. léčebným režimem v podobě konkomitantní léčby gemcitabinem s konvenční RT, zatímco stanovených pět zdravotních stavů přechodu se nijak nelišilo. I přestože existuje pouze malé procento pacientů s lokálně pokročilým adenokarcinomem pankreatu, kteří se dožívají více než 2 let, byl model opět sestaven s časovým horizontem 5 let s perspektivou plátce a délkou cyklu 1 měsíce. Náklady byly odhadnuty z předešlých let, případně z veřejných publikací,

byly přepočteny na americké dolary pomocí indexu spotřebitelských cen a podléhaly 3% diskontaci. První z analýz zahrnovala všechny možnosti léčby a dokázala, že gem-SBRT převyšoval nákladnější a méně efektivní gem-RT a gem-IMRT. Druhá analýza porovnávající samotný gemcitabin s konvenční RT prezentovala výsledky gem-RT s ICERem ve výši 126 800 USD/QALY v porovnání se samotným gemcitabinem. V této době neexistovala ve Spojených Státech pevně stanovená WTP, ale běžně uváděná hodnota 50 000 USD/QALY zamítla léčbu gem-SBRT ve srovnání se samotným gemcitabinem, ačkoliv gem-SBRT prokázal vyšší klinickou účinnost. Simulace Monte Carlo PSA probíhala s 10 000 opakováními. Na základě výše zmíněné WTP/QALY ve Spojených Státech pak studie v závěru prokázala, že nejvíce nákladově efektivní je samotný gemcitabin.

Cílem studie [37] podle Abbotta et al. bylo zhodnocení nákladové efektivity pro adenokarcinom hlavy pankreatu (mimo lokálně pokročilé a metastatické stádium) hned několika způsoby léčebných metod. Ke zpracování analýzy byl použit rozhodovací strom se šesti léčebnými strategiemi, které zahrnovaly možnosti: žádná léčba (n = 15 429), samotná RT (n = 1 187), samotná chemoterapie (n = 2 234), konkomitantní chemoterapie s RT (n = 6 249), samotná operace a operace + adjuvantní terapie (n = 2 127 u pacientů podstupujících resekci). Během operačních zákroků mohlo dojít ke třem situacím: zjištění neresekability tumoru, dokončená resekce a přežití nebo smrt pacienta v perioperačním období. Svůj stav po úspěšném zákroku pacienti hodnotili třemi možnostmi: bez potíží, s menšími komplikacemi nebo s velkými komplikacemi. Údaje těchto výsledků byly založeny na amerických studiích a publikované literatuře. Pravděpodobnosti podání adjuvantní léčby v podobě chemoterapie či RT u pacientů, kterým byl zjištěn během zákroku neresekovatelný karcinom, se rovnaly pacientům, kteří operaci nepodstoupili vůbec. Perspektiva této studie byla hodnocena z pohledu plátce Medicare. Veškeré náklady pak byly kalkulovány v amerických dolarech. Výsledky uvádí, že operace a adjuvantní terapie odpovídají hodnotě ICERu vyšší než WTP ve srovnání se samotnou chemoterapií i přesto, že je chirurgické odstranění nádoru s adjuvantní chemoterapií spojeno se zvýšeným přežitím. Provedená PSA prezentuje pouze jediný faktor, který podstatně snížil ICER pro operativu + adjuvantní terapii vs. samotnou chemoterapii, a to u pacientů s resekci včetně negativních okrajů primárního tumoru a negativními uzlinami.

2.7 Shrnutí současného stavu problematiky

Adenokarcinom pankreatu představuje pro své typické bezpříznakové či velice nenápadné projevy celosvětový problém. Situace, kdy je pacientům toto onemocnění diagnostikováno v počátečním stádiu, nemají rovněž ve většině případů příznivou prognózu, a to zejména kvůli nepřiměřené agresi nádorových buněk [41].

Aby bylo možné předejít takto vysoké incidenci, bylo by zapotřebí provádět plošný screening slinivky břišní u všech potenciálních pacientů. Toto opatření je však nereálné z časového důvodu, kdy není jasně prokázáno, v kolika letech se může onemocnění projevit, případně kdo přesně je možným adeptem [42].

Jedinou kurabilní léčbou již léta zůstává chirurgické odstranění celého nádoru, často rovnou s celým orgánem, či alespoň jeho částí. Tento zákrok je možno provádět pouze u pacientů v primárním stádiu onemocnění s vhodnou lokalizací tumoru (mimo zásah velkých cév) a dobré fyzické kondici. Cílem je úplné uzdravení pacienta, nicméně i přesto je po resekci nutné jeho sledování, eventuálně podpoření exo-/endokrinních funkcí za pomoci podpůrné léčby. Paliativní terapie napomáhá pacientům s lokálně pokročilým/neresekabilním onemocněním vést pohodlnější život a klade za cíl snížit intenzitu doprovázených komplikací [37, 41–43].

Provedení literární rešerše bylo zaměřeno na ekonomicko-klinickou analýzu karcinomu pankreatu v ČR a zahraničí. V ČR nebyla nalezena žádná studie, která by se zabývala nákladovou efektivitou léčby karcinomu pankreatu. Publikovány jsou však dvě studie [4, 12] se zaměřením na klinické řešení dané problematiky. Oproti tomu několik zahraničních publikací prezentuje tuto otázku včetně nákladové efektivity různých způsobů léčeb. Pro pacienty s resekovatelným tumorem je doporučováno primární odstranění nádoru s následnou adjuvantní chemoterapií pomocí gemcitabinu. Právě gemcitabin ve všech studiích srovnávaný s FOLFIRINOXem byl nákladově efektivnější a zároveň méně toxický, i přestože FOLFIRINOX disponoval ve všech případech vyšší hodnotou QALY. Chirurgická léčba byla ve studiích prováděna laparoskopicky, pomocí robotické pankreatektomie nebo provedením SRS. Všechny možnosti resekce jsou nákladově efektivnější než standartní otevřená chirurgie. Nejvíce zastoupenou metodou zpracování CEA bylo sestavení Markovova modelu, případně rozhodovacího stromu, s doplněním o PSA.

3 Cíle práce

Hlavním cílem diplomové práce bude provedení analýzy nákladové efektivity 1. linie chemoterapeutické léčby karcinomu pankreatu u pacientů s metastatickým postižením.

Dílčí cíle práce budou sestaveny následně:

- Analýza doporučených postupů chemoterapie.
- Sestavení modelu pro zhodnocení efektivity chemoterapeutické léčby.
- Identifikace vstupních parametrů modelu.
 - Sběr a analýza přímých nákladů.
 - Sběr a analýzy nepřímých nákladů.
 - Sběr a analýza dat o klinické účinnosti.
 - Sběr a analýza dat o změnách zdravotních stavů.
- Vyhodnocení Markovových modelů.
- Výpočet analýzy nákladové efektivity z celospolečenské perspektivy a z perspektivy plátce zdravotního pojištění.
- Validace a interpretace výsledků.

4 Metody

Záměrem této kapitoly je popis metod aplikovaných pro zpracování praktické části diplomové práce. Výběr jednotlivých metod byl získán na základě analýzy současného stavu problematiky, která byla výstupem literární rešerše.

4.1 Sběr dat

Vstupní data potřebná pro sestavení modelů byla čerpána z několika stěžejních zdrojů. Samotný postup léčby karcinomu pankreatu s metastatickým postižením u jednotlivých pacientů byl konzultován na základě osobní působnosti na pracovišti Onkologické kliniky 2. LF UK FN Motol a faktické údaje byly doplněny z Modré knihy [12] pro rok 2022, která udává doporučené postupy léčby tohoto onemocnění. Struktura nákladů byla získána za základě elektronické databáze registračních listů zdravotních výkonů [44], a dále v rámci konzultace s odborníky 2. LF FN Motol. Nabyté údaje týkající se adekvátního postupu léčby tohoto onemocnění se shodovaly s výsledky jednotlivých studií nalezených při zpracování současného stavu problematiky v předchozí kapitole 2.

Finanční částka dílčích postupů léčby byla čerpána z dat Úhradové vyhlášky 315/2022 Sb. [45] a seznamu výkonů na základě číselníku VZP čísla 1399 s platností od 1. 4. 2023 [46]. Tyto dokumenty jsou každoročně aktualizovány a vydávány Ministerstvem zdravotnictví. Konečné náklady pro celou terapii rakoviny slinivky břišní doplňuje databáze léků Státního úřadu pro kontrolu léčiv (SÚKL) [47] shrnující všechny kategorie léčiv závislých i nezávislých na omezeném výdeji produktu na lékařský předpis.

4.2 Ekonomicko-klinické hodnocení

Ekonomicko-klinická hodnocení jsou nástrojem pro hledání vhodné medicínské technologie, zejména z důvodu alokace objemu finančních prostředků. Vyjadřují přínosy zdravotnických technologií ve vztahu k jejich nákladům, které je potřeba vynaložit k jejich užití v konkrétním časovém horizontu z předem určené perspektivy. Jak již bylo výše zmíněno, před provedením takovéto analýzy je zapotřebí jasně stanovit několik zásadních parametrů (perspektiva hodnocení, cílová populace, stanovení komparátoru a intervence, náklady, přínosy, diskontní sazba, analýza senzitivity) [48].

Na základě podrobné analýzy současného stavu problematiky byla praktická část diplomové práce zaměřena na komparaci dvou cytostatik aplikovaných pacientům, kterým byla diagnostikována rakovina slinivky břišní. Cílová populace byla zaměřena na dospělé pacienty s metastazujícím karcinomem pankreatu, v dobrém stavu (PS 0-1), indikována k 1. linii chemoterapeutické léčby. Hodnocenou intervencí byl FOLFIRINOX a jejím komparátorem GemNab. V rámci ekonomicko-klinického hodnocení byly sestaveny Markovovy modely pro vyhodnocení analýzy nákladů a užítku (CUA).

Analýza byla provedena ze dvou perspektiv, a to z perspektivy plátce zdravotní péče a z celospolečenské perspektivy. Do analýzy vstupních parametrů byly zahrnuty přímé i nepřímé náklady dle dané perspektivy, přínosy jednotlivých léčiv prezentovány následně pomocí QALY a pravděpodobnosti změn zdravotních stavů pacientů během léčby. Práce byla provedena s 5letým časovým horizontem a jednoměsíčním cyklem Markovova modelu z důvodu extrémní progrese tohoto onemocnění. Nastavení parametrů CUA je uvedeno v tabulce 4.1.

Tabulka 4.1: Parametry analýzy nákladů a užitku

CUA	
Cíl a předmět	Zhodnocení nákladové efektivity 1. linie chemoterapie
Perspektiva	Plátce zdravotní péče, celospolečenská
Cílová populace	Dospělý pacient s metastazujícím karcinomem pankreatu v dobrém stavu (PS 0-1)
Komparátor	GemNab
Intervence	FOLFIRINOX
Časový horizont	5 let (měsíční cyklus)
Náklady	Přímé a nepřímé náklady
Přínosy	QALY
Diskontování	3% diskontní sazba
Vyhodnocení	Incremental cost-effectiveness ratio (ICER)
Analýza citlivosti	Jednocestná, probabilistická
Analýza scénářů	Diskontní sazba

4.2.1 Perspektiva hodnocení

Perspektiva hodnocení je zásadním parametrem ve vztahu k nákladům a přínosům, které do analýzy vstupují. Náklady i přínosy jednotlivých perspektiv jsou výrazně odlišné a je potřeba neopomenout jejich variabilitu v čase [48]. Z tohoto důvodu byla i v této práci stanovena obvyklá 3% diskontní sazba [49] jak pro náklady, tak pro přínosy. Jak již bylo dříve zmíněno, CUA byla provedena ze dvou perspektiv, a to z perspektivy plátce péče a perspektivy celospolečenské.

4.2.2 Definice cílové populace

Cílovou populací rozumíme skupinu osob podstupující léčbu hodnotící intervence, která musí být jednoznačně specifikována [48]. Takovouto skupinu zastupovali v praktické části diplomové práce jedinci:

- od 18 let do 75 let;
- bez předešlé chemoterapie jakéhokoliv metastatického postižení;
- v adekvátním fyzickém stavu;
- celkový dobrý stav (PS 0-1).

4.2.3 Popis a výběr komparátoru a intervence

Komparátorem se rozumí taková technologie, která je schopna substituovat hodnocenou intervenci v cílové populaci [48]. Pro účely této práce byl komparátorem zvolen GemNab a hodnocenou intervencí FOLFIRINOX na základě výstupu literární rešerše včetně reálné praxe a Modré knihy [12].

Modrá kniha pro rok 2022 popisující doporučení pro léčbu karcinomu pankreatu uvádí zásady aplikace pro FOLFIRINOX následovně:

- *oxaliplatina 85 mg/m² intravenózně 120 minut;*
- *irinotekan 180 mg/m² intravenózně 90 minut;*
- *leukovorin 400 mg/m² intravenózně 60 minut;*
- *5FU 400 mg/m² intravenózně bolus;*
- *5FU 2400 mg/m² intravenózně 46 hodin;*

s opakováním na 14 dní, a to pro pacienty reagující na léčbu, do progresu či nepřijatelné toxicity organismu. Dále je doporučen 6měsíční cyklus chemoterapie se sledováním pacienta každý 3. měsíc až do smrti. Pro komparátor byla na základě stejné studie [29] a Modré knihy [12] doporučena aplikace:

- *nab-paclitaxel 125 mg/m² intravenózně 30 minut;*
- *gemcitabine 1000 mg/m² intravenózně 30 minut;*

s opakováním 28 dní, s podmínkou podání cytostatika 1., 8. a 15. den rovněž až do progresu onemocnění či výskytu nežádoucích účinků.

Stejný postup léčby volily i další zahraniční studie [50], které vycházely ze základů studií PRODIGE-24 [51] a APACT [52] nalezených během analýzy současného stavu problematiky porovnávající totožná cytostatika v léčbě rakoviny pankreatu.

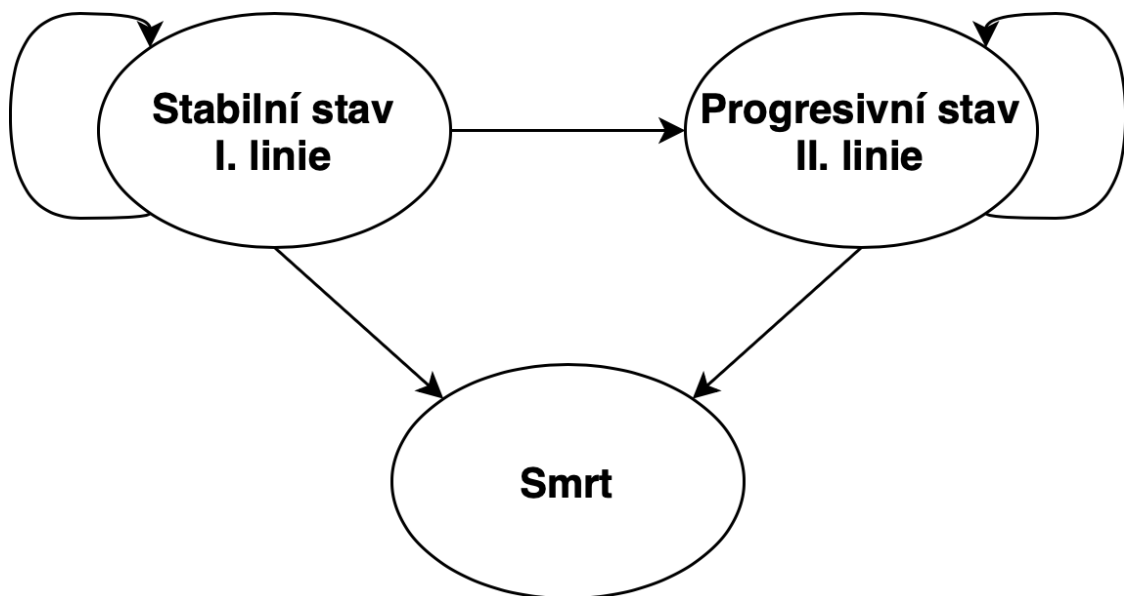
4.2.4 Časový horizont

Aby bylo dosaženo co nejpřesnějšího závěru CUA, je zapotřebí volit dostatečně dlouhý časový horizont, který by měl zahrnout všechny potenciální změny zdravotních stavů pacientů [48]. Vzhledem k rychlosti progresivity, a zároveň vysoké agresi rakoviny slinivky břišní byla tato práce provedena s 5letým časovým horizontem a jednoměsíčním cyklem opakování.

4.2.5 Markovův model

Markovův model je matematický nástroj používaný pro modelování a analýzu systémů s diskrétními stavy, ve kterých pravděpodobnost přechodu ze stavu do stavu závisí pouze na aktuálním stavu systému. Tento model je založen na Markovově stochastickém procesu, kde dochází ke změně stavu systému v diskrétních časových okamžicích. Každý stav může mít spojenou pravděpodobnost přechodu do jiného stavu. Markovovy modely mají široké uplatnění v různých oblastech, včetně ekonomie, epidemiologie, inženýrství, bioinformatiky a mnoha dalších. Jsou často používány pro předpovídání budoucího chování systému a hodnocení různých strategií nebo rozhodování ve složitých situacích [48]. Markovův model v této diplomové práci nachází využití pro modelování progresu konkrétního onemocnění vyvíjejícího se v čase, kterým byl zvolen karcinom pankreatu s metastatickým postižením. Model byl zkonstruován a následně aplikován pro CUA, jejíž popis a nastavení je uvedeno v předchozí kapitole 4.2. Pro zhotovení finální verze modelu bylo využito softwaru TreeAge Pro (TreeAge Software, LLC, Williamstown, Massachusetts, USA) [53].

Stavový diagram Markovova modelu definuje rakovinu slinivky břišní z pohledu tří odlišných zdravotních stavů (viz obrázek 4.1) navzájem se vylučujících. Jedná se o stabilní stav 1. linie, progresivní stav 2. linie a smrt. Stabilní stav 1. linie je charakterizován jednou z variant (hodnocená intervence, komparátor) chemoterapie. Progresivní stav 2. linie zastupuje kombinaci postupů chemoterapie, která je pro obě varianty (hodnocená intervence, komparátor) stejná. Stav „smrt“ je stavem konečným.



Obrázek 4.1: Stavový diagram Markovova modelu chemoterapeutické léčby karcinomu pankreatu s metastatickým postižením [50]

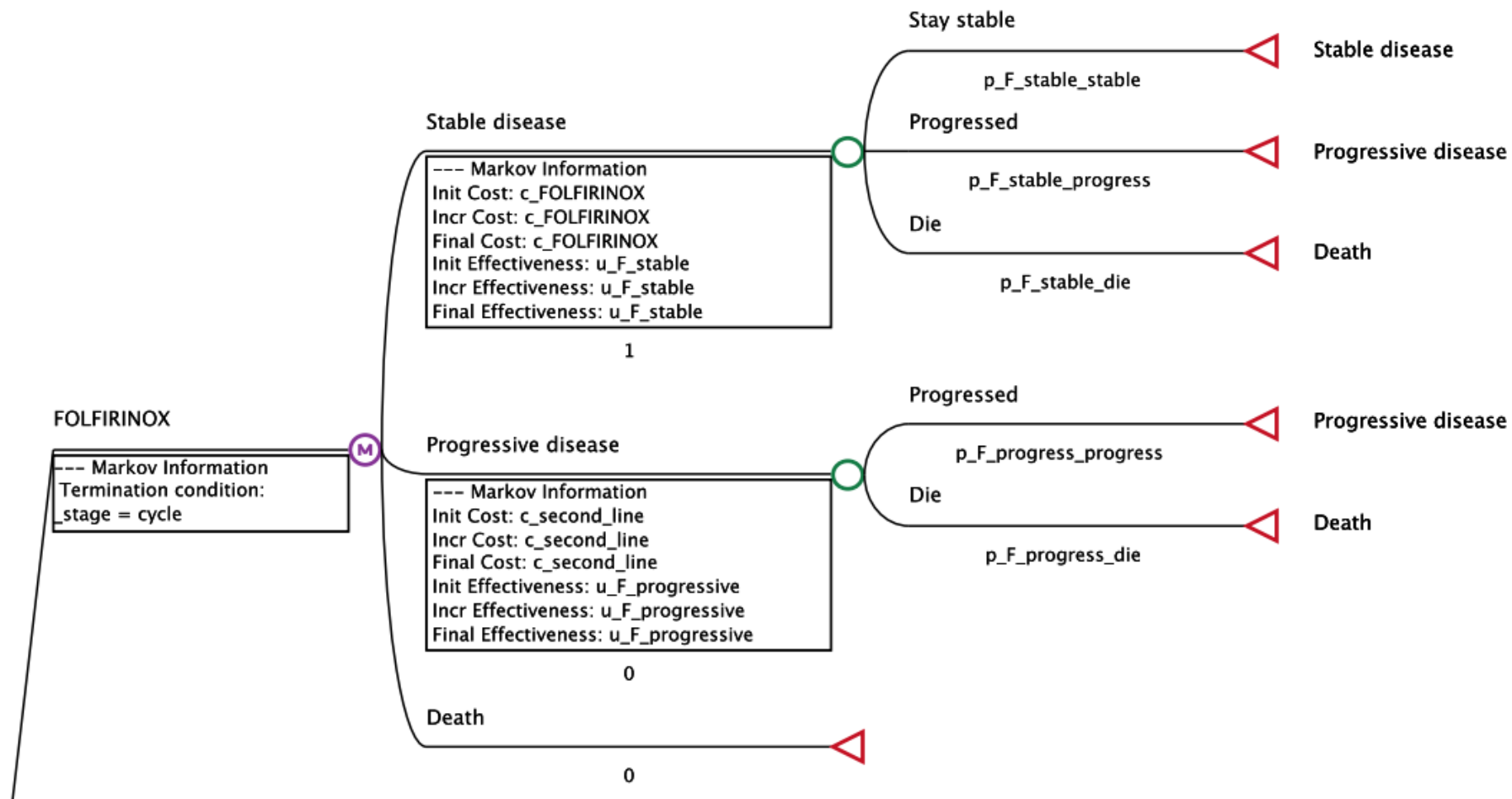
Model představují dva Markovovy třístavové rozhodovací stromy, které zastupují dva odlišné způsoby chemoterapeutické léčby. Struktura Markovova modelu pro FOLFIRINOX je uvedena na obrázku 4.2 a pro GemNab na obrázku 4.3. Každá

jednotlivá větev modelu charakterizuje pacienta v průběhu jeho léčby, a to na základě aktuálního pacientova zdravotního stavu. Všechny jednotlivé stavy i přechody mezi nimi navíc disponují daty potřebnými pro následnou simulaci Markovova modelu. Větve zakončeny zeleným kruhem znázorňují situační neboli rozhodovací uzly. Oproti tomu větve s červeným pravoúhlým trojúhelníkem charakterizují terminální uzly stromů se stanoveným směrem přechodu.

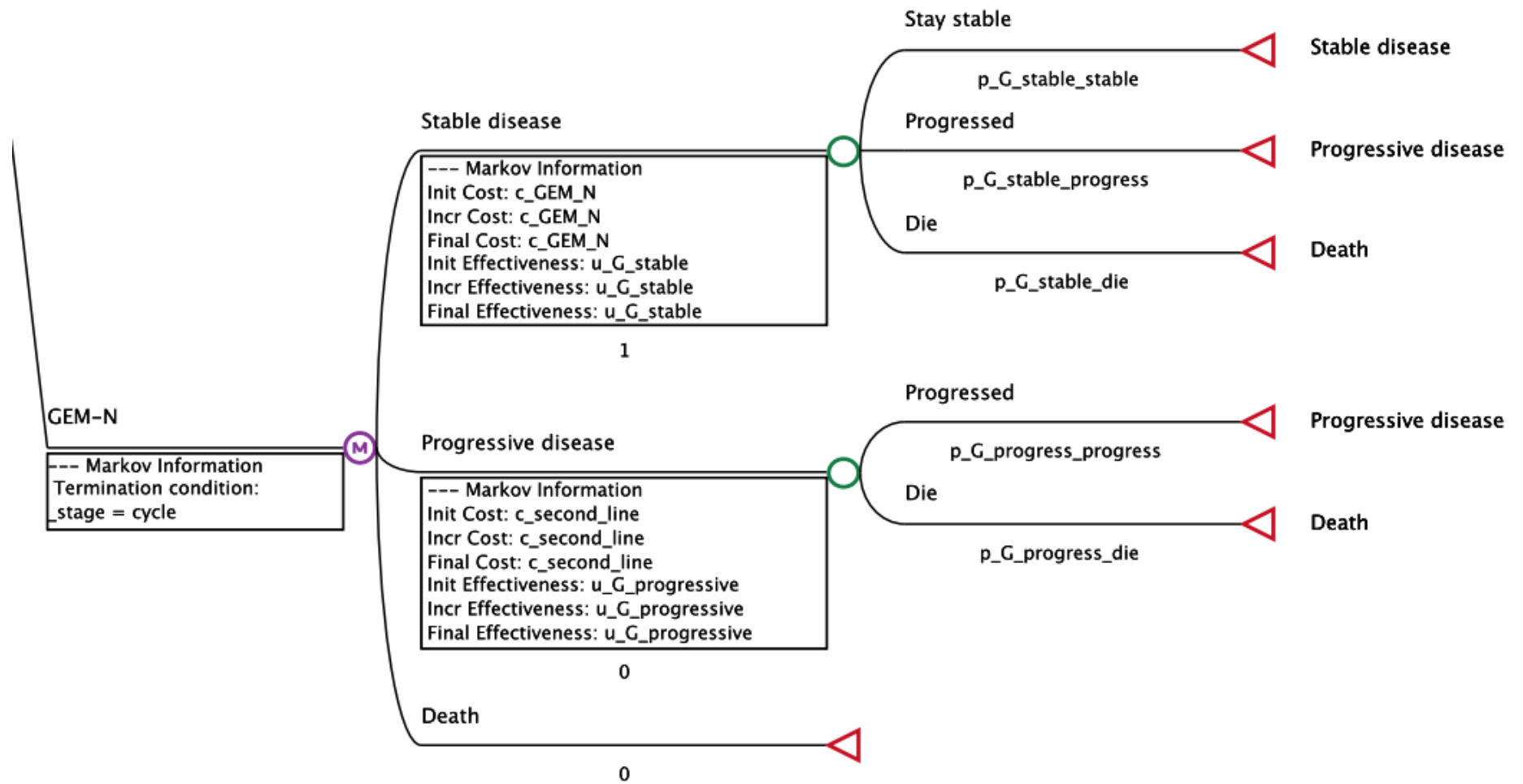
4.2.6 Vstupní parametry pro Markovovy modely

Pravděpodobnosti změn zdravotních stavů

Nezbytným prvkem funkčnosti modelu je stanovení přechodů pravděpodobnosti mezi jednotlivými stavy v Markovově modelu. Nejčastějšími zdroji těchto dat jsou randomizované kontrolované studie, metaanalýzy nebo nepřímá srovnání. Tyto data jsou nepostradatelná, jelikož jsme díky nim schopni předpokládat postup vybrané kohorty pacientů v průběhu simulace chemoterapeutické léčby [48]. Pravděpodobnosti přechodu mezi modelem nabízenými třemi zdravotními stavy vycházely z americké studie APACT [52] a z francouzské studie PRODIGE-24 [51]. Tyto klinické studie využily pravděpodobností závislých na čase. Následně pak díky analýze přežití byli autoři schopni parametrizovat a projektovat Kaplan-Meierovy křivky do delšího časového horizontu.



Obrázek 4.2: Markovův rozhodovací strom chemoterapie FOLFIRINOX



Obrázek 4.3: Markovův rozhodovací strom chemoterapie GemNab

Přínosy

Hodnocení zdravotnických technologií využívá k ocenění přínosů daných léčebných metod jednotku QALY, která představuje funkci kvality života a získaných let života. Kvalita života, nebo chceme-li utilita, nelze snadno definovat, jelikož představuje pro každého pacienta subjektivní parametr. V rámci hodnocení kvality života jsou nám známy dva způsoby měření – přímé a nepřímé. Pro měření utility akutních stavů upřednostňujeme přímou metodu měření. Oproti tomu pro nemoci zkoumané cíleně v delším časovém horizontu využíváme metody nepřímého měření, pro něž jsou typické také dotazníky cílené na konkrétní typy onemocnění [48, 54].

Hodnoty utility pro stabilní i progresivní stav v této práci vychází ze studie [50] čerpající základní data rovněž z jiných zahraničních studiích, které však uvažují identické hodnoty pro obě cytostatika. Kharat et al. [50] na základě odborného posudku a přehledu literatury doplnili svůj výzkum o hodnoty pravděpodobného výskytu nežádoucích účinků (tzv. disutilit), které považují za klinicky významné, neovlivnitelné, a které viditelně snižují kvalitu života pacientům v progresivním stavu. Jedná se zejména o tyto nežádoucí účinky:

- průjem;
- únava;
- neutropenie;
- trombocytopenie;
- zvracení.

Náklady

Náklady jsou nezbytnou součástí všech ekonomických úvah závislé na perspektivě, ze které je ekonomicko-klinické hodnocení zamýšleno, neboť právě uvažovaná perspektiva ovlivňuje danou nákladovou studii. Obecně rozlišujeme dva typy nákladů, které do analýzy vstupují. Nazýváme je **přímé a nepřímé náklady**. Přímé náklady odrážejí finance vynaložené na poskytování zdravotní péče, včetně nákladů na léčbu nežádoucích účinků, nákladů na lékařské služby, léky, ale také i dopravu pacienta do nemocnice. Mezi nepřímé náklady řadíme náklady spojené se ztrátou produktivity (či pouze sníženou produktivitu práce), předčasným odchodem do důchodu, předčasným úmrtím, neformální péčí, sociálními transferovými platbami atd. Pokud čerpáme finance z rozdílných časových období, je nutné je překalkulovat na ceny téhož roku a očistit o obecnou míru inflace měřenou pomocí indexu spotřebitelských cen. Není možno opomenout ani 3% diskontní sazbu, neboli úpravu budoucích nákladů (včetně přínosů) na jejich aktuální tržní hodnotu [48].

Výsledky této diplomové práce vychází z perspektivy plátce zdravotní péče a z perspektivy celospolečenské. Z toho důvodu bylo nutné do analýzy zahrnout oba typy nákladů relevantní danému onemocnění. Náklady týkající se laboratorních testů a diagnostických (zobrazovacích) vyšetření nebyly zahrnuty do celkových nákladů vstupujících do Markovova modelu, jelikož bylo předpokládáno se stejným finančním

obnosem pro obě léčebné varianty. Další potřebné informace týkající se financí byly čerpány z literární rešerše.

Náklady z perspektivy plátce zdravotního pojištění

Celkové přímé náklady z perspektivy plátce neboli zdravotní pojišťovny byly analyzovány pro oba léčebné postupy individuálně a zahrnovaly náklady na léky, vykázanou péči a případnou hospitalizaci pacienta, která je však využívána pouze při aplikaci cytostatika FOLFIRINOX či léčby progresivního stavu 2. linie.

- **Léky**

Obě medikace obsahují řadu léčivých látek v různých cenových relacích a doporučených dávkách dle Modré knihy pro rok 2022 [12] vhodných pro aplikaci pacientům. Jednotlivé ceny léčiv byly získány z databáze léků SÚKL [47], jejichž cena za jednu dávku byla přepočtena jako součin jádrové úhrady ze zdravotního pojištění a množství dávky určené pro standartního pacienta (1,83m²) v podílu k množství léčivé látky obsažené v jednom balení léčiva. Jádrová úhrada ze zdravotního pojištění představuje cenu léčiva bez DPH a obchodní přírážky. Na základě této úhrady je pak stanovena maximální úhrada ze zdravotního pojištění. Celkové shrnutí přímých nákladů na léky pro chemoterapeutickou léčbu 1. linie pomocí cytostatik FOLFIRINOX a GemNab nalezneme v tabulce 5.5. Terapii 2. linie obsahující pro obě intervence totožná cytostatika shrnuje tabulka 5.6.

- **Hospitalizace**

Hospitalizace pacienta byla vypočítána pomocí systému DRG (Diagnosis Related Group) [55], který má za cíl motivovat nemocnice v adekvátní době pobytu pacienta na lůžku, nikoliv k jeho bezdůvodnému prodloužení, a to striktně stanovenou cenou za každý uzavřený případ. Tento způsob určování ceny nemocniční péče je závislý na diagnóze pacienta a typu poskytované péče. Každá diagnóza je zařazena do určité skupiny DRG a má danou fixní cenu. Tento systém umožňuje nemocnicím porovnat náklady na léčbu a snížit tak nerovnost ve kvalitě péče. Finanční obnos určen k úhradě nemocniční péče je přidělován na základě stanovení ceny DRG, nikoliv na základě skutečných nákladů na poskytnutí péče, což nabádá nemocnice k efektivnímu hospodaření [56].

Primárním krokem k výpočtu nákladů na hospitalizaci je určení diagnózy a výkonů provedených během hospitalizace pacienta, kterým následně software připojí identifikační kód. Jednotlivým kódům jsou přiřazeny relativní váhy charakterizující pravděpodobné náklady na léčbu onemocnění. Pro celkový výpočet hospitalizace je nutno vynásobit relativní váhu DRG kódu a DRG bodový tarif. Ten stanovuje Ministerstvo zdravotnictví ČR (MZ ČR) pro konkrétní období a jeho hodnota se každoročně mění v závislosti na průměrných nákladech na jedno lůžko v nemocnici [56].

- **Výkony**

Seznam výkonů nezbytných pro aplikaci chemoterapeutické léčby proplácené zdravotními pojišťovnami shrnuje tabulka 5.7. Uvedené výkony týkající se aplikace léčivých látek se pro jednotlivé medikamenty v zásadě neliší. Jediný rozdíl můžeme nalézt pouze u FOLFIRINOXu, u něž je vyžadována hospitalizace pacienta, a to vzhledem k délce podání tohoto léčiva.

Náklady z celospolečenské perspektivy

Náklady z celospolečenské perspektivy navíc vyjadřovaly náklady na dopravu pacienta, na doplatky pacienta za léky a náklady spojené se ztrátou produktivity. Výpočty jednotlivých nákladů jsou detailně popsány níže.

- **Doprava pacienta**

Finanční výdaje pacienta vynaložené na dopravu do nemocnice za účelem podstoupení léčby byly vypočítány dle vzorce níže zmíněného, kde frekvence docházky na léčbu odpovídala rozvrhu léčebné strategie viz tabulka 5.1. Pro odhad nákladů na dopravu byla využita hodinová sazba jízdného, se kterou bylo kalkulováno z pohledu základního jízdného Dopravního podniku hl. m. Prahy, a. s. (DPP) [57].

$$2 \times \text{hodinová sazba jízdného} \times \text{počet podstoupení léčby}$$

- **Doplatky pacienta za léky**

Volba dražšího léčebného režimu pomocí FOLFIRINOXu a GemNabu si žádá částečný doplatek pacienta za jednotlivé léčebné látky, a to z důvodu limitace pokrytí nákladů na tyto léky plátcem péče. Konkrétní částky doplatků pro 1. linii léčby shrnuje tabulka 5.5 a pro 2. linii léčby tabulka 5.6 vycházející ze zveřejněných údajů SÚKLU [47].

- **Náklady spojené se ztrátou produktivity**

Na náklady spojené se ztrátou produktivity je vhodné pohlížet v rámci absenteismu (celkový zameškaný čas pacienta v jeho zaměstnání z důvodu nemoci kalkulován ve dnech) a presenteismu (omezený výkon a produktivita zaměstnance z důvodu jeho nemoci kalkulován v % z pracovní doby), nicméně v této diplomové práci bylo využito pouze absenteismu. Zásadním parametrem k výpočtu je tedy čas pacienta, který stráví v nemocnici během aplikace léčby, což způsobí vznik jeho ušlé mzdy. Ztráta produktivity spojená s léčbou vychází z mediánu měsíčního platu (základ daně) v ČR.

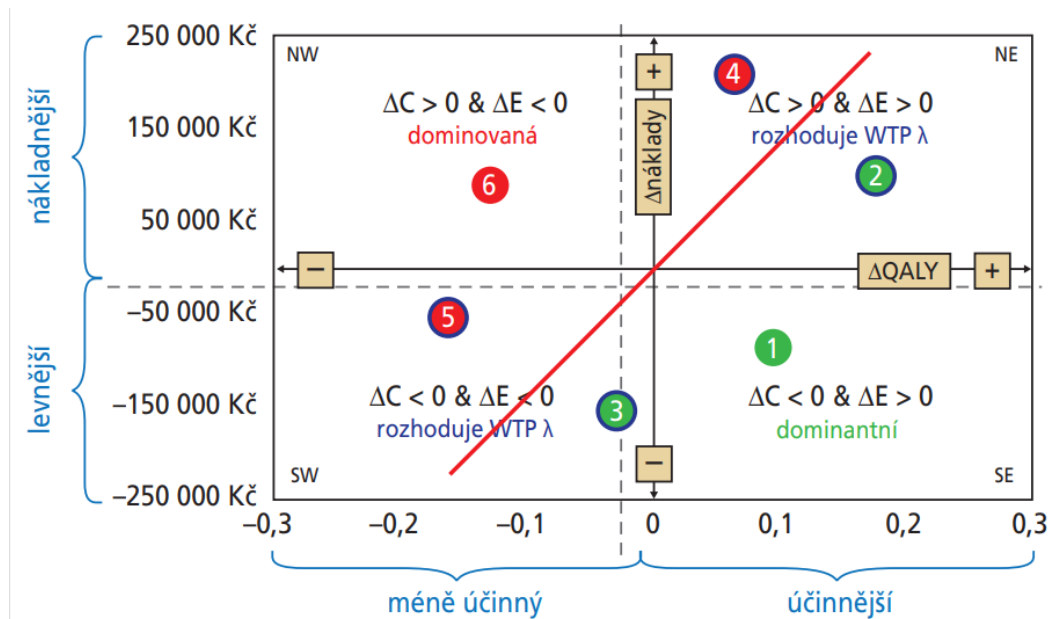
4.2.7 Vyhodnocení analýzy nákladů a užitku

Výsledky analýzy nákladů a užitku za využití Markovových modelů byly prezentovány pomocí podílu inkrementálních nákladů a inkrementálních přínosů tzv. incremental cost-utility ratio (ICUR) počítaný dle následujícího vzorce:

$$ICUR = \frac{(Cost_1 - Cost_2)}{(QALY_1 - QALY_2)} = \frac{\Delta Cost}{\Delta QALY} = \frac{\Delta C}{\Delta E}, \quad (4.1)$$

kde $Cost_1$ (náklady) a $QALY_1$ (efekt) zastupují hodnocenou intervenci, $Cost_2$ (náklady) a $QALY_2$ (efekt) zastupují komparátor, ΔC je rozdílem nákladů, ΔE je obecně rozdílem přínosů (efektů) a v tomto případě hodnotou QALY.

Obrázek 4.4 zobrazuje čtyři pole vhodná pro zapsání výsledků ICUR. Pravý dolní kvadrant poukazuje na dominantní intervenci, levý horní kvadrant označuje hodnocenou intervenci jako dominantovanou a zbylé dva kvadranty jsou závislé na hranici ochoty platit, která v ČR nabývá hodnoty 1,2 mil Kč/QALY [49]. K obrázku 4.4 se také pojí tabulka 4.2 udávající přehled možných výsledků provedené nákladové analýzy [48].



Obrázek 4.4: Grafické znázornění možných výsledků [47]

Tabulka 4.2: Shrnutí interpretace výsledků [48]

Scénář	Kvadrant	ΔC	ΔE	$\Delta C/\Delta E \sim \lambda$
1	SE	$\Delta C < 0$	$\Delta E > 0$	Nákladově efektivní, resp. dominantní intervence
2	NE	$\Delta C > 0$	$\Delta E > 0$	$ICUR < \lambda$, nákladově efektivní intervence
3	SW	$\Delta C < 0$	$\Delta E < 0$	$ICUR > \lambda$, nákladově efektivní intervence
4	NE	$\Delta C > 0$	$\Delta E > 0$	$ICUR > \lambda$, nákladově NE-efektivní intervence
5	SW	$\Delta C < 0$	$\Delta E < 0$	$ICUR < \lambda$, nákladově NE-efektivní intervence
6	NW	$\Delta C > 0$	$\Delta E < 0$	Nákladově NE-efektivní, resp. dominovaná intervence

4.2.8 Validace a přesnost výsledků

Nezbytnou součástí všech nákladových analýz je také zamýšlení případných nejistot, které mohou vzniknout ze struktury a fungování modelu či chybného určení vstupních parametrů [48]. Validace a přesnost výsledků byla v této práci provedena pomocí jednocestné a probabilistické analýzy senzitivity a také pomocí analýzy scénářů. Dále byly výsledky diskutovány s výsledky příslušných literárních zdrojů v kapitole diskuze.

Jednocestná analýza senzitivity

Jedná se o nejjednodušší formu analýzy senzitivity, neboť zde dochází ke změně pouze jednoho parametru, kdy sledujeme, jaký má dopad na celý model a výsledek ICUR. Díky této analýze jsme schopni určit, který z parametrů má největší vliv na finální výsledek CUA [48]. Byly měněny vstupní parametry týkající se nákladů a přínosů v rozmezí $\pm 30\%$. Výsledky jednocestné analýzy senzitivity byly následně prezentovány prostřednictvím tornádo diagramu.

Probabilistická analýza

Pravděpodobnostní analýza senzitivity nebo také simulace Monte Carlo 2. řádu zkoumá vliv více proměnných ve stejný čas, na rozdíl od jednocestné analýzy senzitivity, a to na základě rozdělení pravděpodobností [48]. Měněny byly jednotlivé proměnné týkající se nákladů a přínosů. Následně byla provedena simulace s 10 000 náhodnými opakováními. Všechny výsledky simulací byly prezentovány pomocí grafu v podobě inkrementálních nákladů a přínosů za pomoci křivky WTP.

Pro hodnoty přínosů se předpokládalo rozdělení beta a pro náklady se předpokládalo rozdělení gama a logaritnicko-normální. U parametrů bez směrodatné odchylky se

předpokládala 10 % odchylka daných hodnot parametrů. V následující tabulce 4.3 jsou uvedeny jednotlivé proměnné a rozdělení pravděpodobností.

Tabulka 4.3: Parametry probabilistické analýzy senzitivity

	Proměnná	Rozdělení pravděpodobností
Přínosy FOLFIRINOX	stabilní	beta
	progresivní	beta
Přínosy GemNab	stabilní	beta
	progresivní	beta
Náklady FOLFIRINOX	léčivé přípravky	gama
	hospitalizace	logaritmicko-normální
Náklady GemNab	léčivé přípravky	gama
	zdravotní výkony	gama
Náklady 2. linie	léčivé přípravky a	gama
	hospitalizace	
Náklady FOLFIRINOX (celospolečenská perspektiva)	doplatky pacienta za léky	gama
	náklady na dopravu	gama
	náklady spojené se ztrátou produktivity	gama
Náklady GemNab (celospolečenská perspektiva)	doplatky pacienta za léky	gama
	náklady na dopravu	gama
	náklady spojené se ztrátou produktivity	gama
Náklady 2. linie (celospolečenská perspektiva)	doplatky pacienta za léky	gama
	náklady na dopravu	gama
	náklady spojené se ztrátou produktivity	gama

4.2.9 Analýza scénářů

Analýza scénářů hodnotila dopad jiného nastavení celého ekonomicko-klinického hodnocení. V této diplomové práci byla měněna diskontní míra a bylo zkoumáno, jak takové nastavení ovlivní výsledky původního scénáře. V rámci analýzy scénářů byla využita také odlišná modelovací technika v podobě partitioned survival analýzy.

5 Výsledky

Tato kapitola prezentuje výsledky provedené CUA chemoterapie karcinomu pankreatu u pacientů s metastatickým postižením, jež byli léčeni cytostatikou FOLFIRINOX či GemNab na území ČR. První část se zaměřuje na skutečnost nemoci a popis její léčby pomocí výchozí intervence i komparátoru. Další část se týká tvorby Markovových modelů pro obě léčebné metody, vytvořených v programu TreeAge Pro pomocí modulu Healthcare. Vyhodnocení jednotlivých modelů bylo provedeno prostřednictvím CUA, jejíž výstup je postupně a detailně popsán v rámci celé kapitoly.

5.1 Model chemoterapeutické léčby karcinomu pankreatu

Postup zpracování praktické části této diplomové práce vychází ze zahraničních studií [33, 50], které se zabývají kombinovanými režimy paliativní chemoterapie FOLFIRINOX a GemNab schválenými jako nové standardy v léčbě metastatického karcinomu pankreatu. Cílem této práce bylo využití získaných dat a informací z klinických studií, jejich následná aplikace do Markovova modelu a vyhodnocení výstupů prostřednictvím CUA.

5.1.1 Léčba

Na základě analýzy současného stavu problematiky v kapitole 2 je tato práce zaměřena pouze na 1. linii chemoterapeutické léčby karcinomu pankreatu u pacientů s metastázemi v ČR. Výchozím dokumentem pro vhodný léčebný postup byl guideline [12] z roku 2022, který kopíruje identický postup léčby jako zahraniční studie [33, 50], o něž se práce opírá. Oba schválené léčebné postupy nabízejí léčbu cytostatikou FOLFIRINOX či GemNab v doporučených režimech. Kohorta pacientů vstupující do modelu byla limitována několika zásadními parametry shodnými pro obě medikace:

- věk pacientů $18 \leq 75$ let;
- bez předešlé chemoterapie jakéhokoliv metastatického postižení;
- v adekvátním fyzickém stavu;
- celkový dobrý stav (PS 0-1).

FOLFIRINOX

Cytostatikum FOLFIRINOX je na základě Modré knihy 2022 [12] terapií volby u pacientů v celkovém dobrém stavu (PS 0-1), s absencí komorbidit. Léčba FOLFIRINOXem se ukázala jako účinná v prodlužování přežití u těchto pacientů oproti monoterapii gemcitabinem. Léčebné schéma 1. linie paliativní chemoterapie FOLFIRINOXem kombinuje celkem 5 léčivých látek (viz tabulka 5.1), které se aplikují pacientům za všech okolností intravenózně ve formě žilní infuze, případně žilního bolusu. Každá léčivá látka je absorbována v těle pacienta v rozdílné dávce stanovené v jednotkách mg/m². Hospitalizace pacienta, která se běžně odhaduje na 2,15-2,16 dní, je

nezbytná vzhledem ke způsobu i délce podání léčiva. Léčba se provádí v cyklech, kdy se jednotlivé dávky aplikují v pravidelných intervalech určených indikujícími lékaři. Dle tabulky 5.1 se tedy jedná o 14 dní intenzivní léčby a 14 dní bez chemoterapie. Po celou dobu jsou pacienti sledováni a průběžně podstupují kontrolní vyšetření. Cílem je maximalizovat účinnost léčby a zároveň minimalizovat vedlejší účinky, které jsou v případě výskytu řízeny podpůrnou terapií.

Tabulka 5.1: Léčebné schéma FOLFIRINOX [12]

	Dávka (mg/m ²)	Způsob podání	Den podání	Opakování cyklu
Oxaliplatina	85	i. v. inf. 120 min.	1.	
Irinotekan	180	i. v. inf. 90 min	1.	
Leukovorin	400	i. v. inf. 120 min	1.	
5-fluorouracil	400	i. v. bolus 15-30 min	1.	
5-fluorouracil	2400	kont. inf. 46 hod.	1.	2 týdny

GemNab

Komplex léčivých látek Gemcitabinu + nab-palitaxelu (GemNab) je považován americkou FDA (Food And Drug Administration) i EMA (Evropská léková agentura) za standardní léčivo volené při léčbě 1. linie paliativní chemoterapie u pacientů s metastázami v celkovém dobrém stavu [58]. Gemcitabin je nukleosid bránící nádorovým buňkám v syntéze jejich DNA, která má za následek růst a dělení buněk. Nab-paclitaxel je derivátem rostlinného tricyklického diterpenu využívaného v onkologii jako běžné cytostatikum. Paclitaxel v rakovinných buňkách zabraňuje rovnováze mikrotubulů a tím rovněž dochází k zastavení růstu a jejich šíření [59, 60]. GemNab se aplikuje stejně jako FOLFIRINOX intravenózní infúzí v několika cyklech, které jsou závislé na celkovém zdravotním stavu pacienta s ohledem na vedlejší účinky léčby. Rovněž i léčivé látky GemNabu mají jasně stanoveny dávky potřebné k žilní aplikaci. Toto cytostatikum však nevyžaduje hospitalizaci pacienta, jelikož předpokládaná doba léčby je 1 hodina. Další diferenciaci nalzáme v doporučených dnech podání medikace. Navržený postup paliativní léčby GemNabem dle Modré knihy 2022 nabízí terapii se 4týdenním cyklem opakování, kdy pacienti navštěvují ambulanci každý 1., 8. a 15. den (viz tabulka 5.2) [12].

Tabulka 5.2: Léčebné schéma GemNab [12]

	Dávka (mg/m ²)	Způsob podání	Den podání	Opakování cyklu
Nab-paclitaxel	125	i. v. inf. 30 min.	1., 8., 15.	
Gemcitabin	1000	i. v. inf. 30 (100) min.	1., 8., 15.	4 týdny

V případě situace, která u pacienta vyvolá neúspěch léčby 1. linie, a přesto je pacient schopen pokračovat v terapii, je nutné přistoupit k 2. linii chemoterapeutické léčby, která ač nabízí omezenější možnosti, stále existuje a je celosvětově využívána. I zde ovšem všechny podmínky závisí na stavu a preferencích pacienta, včetně indikace lékaře. Standardní postup paliativní chemoterapeutické léčby karcinomu pankreatu 2. linie představuje tabulka 5.3 [12]. Léčivé látky se u obou cytostatik oproti předchozím dvěma v zásadě neliší. Jedinými rozdíly jsou v dávce Leukovorinu 200 oproti Leukovorinu 400 u FOLFIRINOXu, který se však přesto vyskytuje ve stejném obsahu u naI-IRI + 5-FU/LV a stejně tak dávka 5-fluorouracilu 2000 ve srovnání s FOLFIRINOXem 2400. Standardně intravenózně aplikovaná léčiva vyžadují alespoň částečnou hospitalizaci pacienta závislou na dni podání. Cytostatikum OFF předpokládá hospitalizaci 1., 8., 15. a 22. den minimálně na 24 hodin s celkovými 4 týdny léčby a 2 týdny bez chemoterapie. Na rozdíl od naI-IRI + 5 FU/LV, kde je prováděna 14denní terapie s hospitalizací na 26 hodin, a poté následuje znovu 14 dní bez léčby.

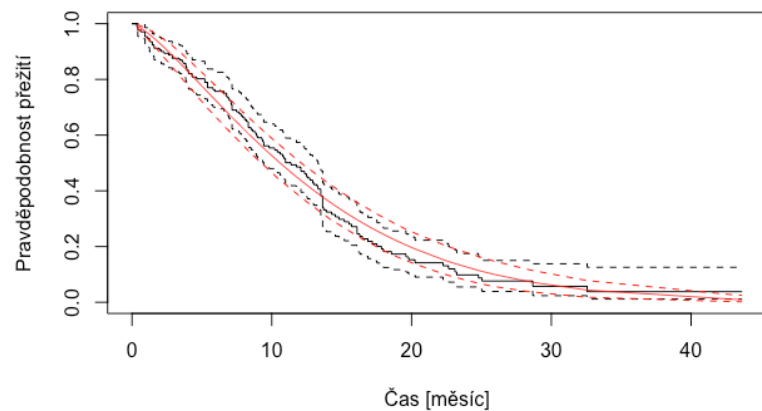
Tabulka 5.3: Léčebné schéma 2. linie chemoterapeutické léčby [12]

	Dávka (mg/m ²)	Způsob podání	Den podání	Opakování cyklu
OFF				
Oxaliplatina	85	i. v. inf. 120 min.	8., 22.	
Leukovorin	200	i. v. inf. 120 min.	1., 8., 15., 22.	
5-fluorouracil	2000	kont. Inf. 24 hod.	1., 8., 15., 22.	6 týdnů
naI-IRI + 5-FU/LV				
naI-IRI	80	i.v. inf. 90 min.	1.	
Leukovorin	400	i.v. inf. 30 min.	1.	
5-fluorouracil	2400	kont. Inf. 46 hod.	1.	2 týdny

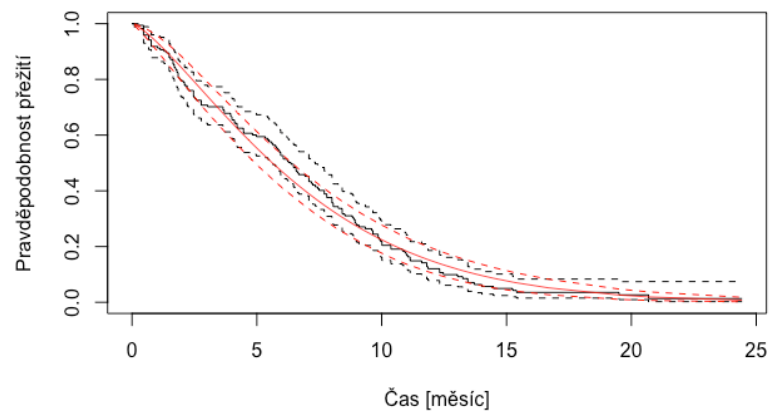
5.1.2 Pravděpodobnosti změn zdravotních stavů

Pravděpodobnosti přechodu mezi modelem nabízenými třemi zdravotními stavy vycházely z americké studie APACT [52] a francouzské studie PRODIGE-24 [51]. Tohoto kroku bylo dosaženo extrakcí jednotlivých Kaplan-Meierových křivek přežití týkajících se chemoterapeutické léčby pomocí cytostatik FOLFIRINOX a GemNab. Převzaté Kaplan-Meierovy křivky přežití, které byly vytvořeny dle zahraničních studií [51, 52], byly následně proloženy v programu R křivkami rozdělení pravděpodobnosti [61]. Dle hodnoty log-likelihood ratio bylo zvoleno pro všechny převzaté křivky Weibullovo rozdělení pravděpodobností, jež je dáno veličinami tvaru (shape) a měřítka (scale). Grafy Kaplan-Meierových křivek celkového přežití (overall survival; OS) a přežití bez progresse (progression-free survival) pro FOLFIRINOX jsou zobrazeny na obrázku 5.1 a pro GemNab na obrázku 5.2. Na základě americké studie [50] bylo předpokládáno s 5% pravděpodobností přechodu ze stavu stabilního do stavu progresivního ve všech časových bodech. Následná tabulka 5.4 znázorňuje kompletní přehled zdravotních stavů a pravděpodobnosti přechodů mezi nimi.

A Overall Survival

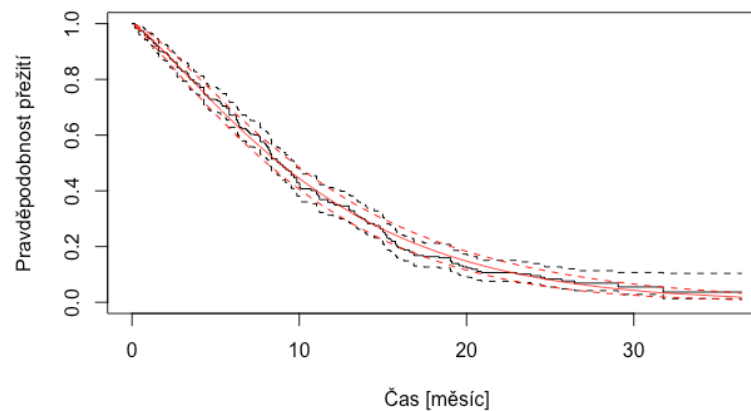


B Progression-free Survival

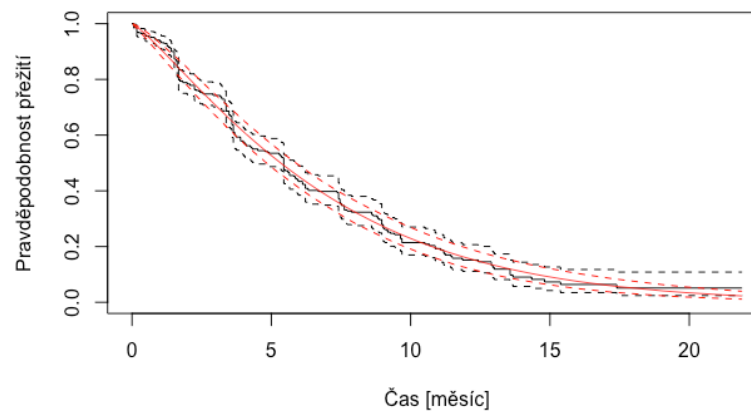


Obrázek 5.1: Proložení Kaplan-Meierovy křivky přežití křivkami rozdělení pravděpodobností pro FOLFIRINOX

A Overall Survival



B Progression-free Survival



Obrázek 5.2: Proložení Kaplan-Meierovy křivky přežití křivkami rozdělení pravděpodobností pro GemNab

Tabulka 5.4: Přechodové pravděpodobnosti zdravotních stavů – FOLFIRINOX, GemNab

Zdravotní stav FOLFIRINOX	Přechod do stavu	Pravděpodobnost	Zdroj dat
	Stay stable	$1 - (0,05 + pPFS_F)$	[50, 51]
Stable disease	Progressed	0,05	[50]
	Die	pPFS_F	[51]
	Progressed	$1 - pOS_F$	[51]
Progressive disease	Die	pOS_F	[51]
	Death	-	-
Zdravotní stav GemNab			
	Stay stable	$1 - (0,05 + pPFS_GN)$	[50, 52]
Stable disease	Progressed	0,05	[50]
	Die	pPFS_GN	[52]
	Progressed	$1 - pOS_GN$	[52]
Progressive disease	Die	pOS_GN	[52]
	Death	-	-

pPFS_F – pravděpodobnost úmrtí FOLFIRINOX (Weibullovo rozdělení pravděpodobnosti pro křivku progression-free survival)

pOS_F – pravděpodobnost úmrtí FOLFIRINOX (Weibullovo rozdělení pravděpodobnosti pro křivku overall survival)

pPFS_GN – pravděpodobnost úmrtí GemNab (Weibullovo rozdělení pravděpodobnosti pro křivku progression-free survival)

pOS_GN – pravděpodobnost úmrtí GemNab (Weibullovo rozdělení pravděpodobnosti pro křivku overall survival)

5.1.3 Náklady z perspektivy plátce zdravotní péče v ČR

Vstupní nákladové položky v Markovově modelu se týkaly pouze přímých nákladů z perspektivy plátce zdravotní péče v ČR. V obou léčebných metodách nejsou zahrnuty náklady na laboratorní testy a diagnostické (zobrazovací) vyšetření, neboť bylo předpokládáno, že je tato finanční částka totožná. V terminálním stavu modelu „Smrt“ jsme očekávali nulové náklady. Pro stálou aktuálnost budoucích nákladů byla zvolena 3% diskontní sazba [49].

Náklady léčiv na 1. linii terapie

Obě léčebné strategie v 1. linii chemoterapeutické léčby kalkulovaly s odlišnými náklady na léky (viz tabulka 5.5) a byly považovány za stěžejní data vstupující do modelu. Obě cytostatika nejsou plně propláceny zdravotní pojišťovnou a pacienti si musí část léku hradit ze svých finančních zdrojů. S orientačním doplatkem pacienta bylo následně počítáno u celospolečenské perspektivy. Léčba FOLFIRINOXem zahrnuje celkem pět léčivých látek, které jsou dodávány v balení v podobě průhledných skleněných lahvíček s roztokem určeným pro intravenózní podání. Maximální úhrada ze zdravotního pojištění pro FOLFIRINOX je 3 933,57 Kč. Již na první pohled by se mohlo zdát, že náklady na GemNab budou bezpochyby nižší, a to z důvodu obsahu pouze dvou léčivých látek tohoto

cytostatika. Tuto úvahu potvrzuje i nižší cena za dávku, která je ve výši 2 104,68 Kč a následná maximální částka 368,75 Kč proplácená zdravotní pojišťovnou. I přesto, že je GemNab určen k intravenóznímu podání, je oproti FOLFIRINOXu dodáván Gemcitabin v podobě prášku pro přípravu infuzního roztoku a Nab-paclitaxel v podobě koncentráту určeného pro ředění na požadovanou koncentraci vhodnou k podání pacientovi.

Náklady léčiv na 2. linii terapie

Náklady na léky pro 2. linii chemoterapeutické léčby shrnuje tabulka 5.6. Obě léčiva obsahují stejný počet léčivých látek, ale jejich cenová hladina se pochopitelně liší. Výrazný rozdíl můžeme pozorovat u léčiva naI-IRI (80 mg/m²), které má za následek zřetelné navýšení celkové ceny za dávku, od které se odráží i vysoká maximální úhrada ze zdravotního pojištění v hodnotě 23 743,48 Kč. Hlavní důvod takto markantní částky vidíme v relativně nedávném schválení (2016) léku pro léčbu metastatického karcinomu pankreatu, se kterým se pojí také vysoké náklady na předchozí vývoj a výzkum léku a výroba komplexního léku [62]. V této diplomové práci byly náklady pro 2. linii chemoterapeutické léčby zprůměrovány a využity pro obě léčebné varianty modelu shodně.

Tabulka 5.5: Náklady na léky 1. linie chemoterapeutické léčby

FOLFIRINOX	Dávka (mg/m²)	Dávka 1,83 m² (mg)	Balení (mg)	Maximální úhrada ze zdravotního pojištění (Kč)	Jádrová úhrada ze zdravotního pojištění (Kč)	Cena za dávku (Kč)	Orientační doplatek pacienta (Kč)
Oxaliplatina	85	155,55	100	1431,36	996,16	2226,48	482,82
Irinotekan	180	329,40	40	225,06	162,20	1853,37	799,06
Leukovorin	400	732,00	1000	2203,99	1462,50	1613,32	0
5-fluorouracil	400	732,00	500	36,58	24,55	53,55	0
5-fluorouracil	2400	4392,00	500	36,58	24,55	321,32	0
Gemcitabin + nab-paclitaxel							
Nab-paclitaxel	125	228,75	30	235,29	165,00	1794,09	989,38
Gemcitabin	1000	1830,00	200	133,46	92,52	1221,16	0

Tabulka 5.6: Náklady na léky 2. linie chemoterapeutické léčby

OFF	Dávka (mg/m²)	Dávka 1,83 m² (mg)	Balení (mg)	Maximální úhrada ze zdravotního pojištění (Kč)	Jádrová úhrada ze zdravotního pojištění (Kč)	Cena za dávku (Kč)	Orientační doplatek pacienta (Kč)
Oxaliplatina	85	155,55	100	1431,36	996,16	2226,48	1159,77
Leukovorin	200	366	1000	2203,99	1462,50	806,66	0
5-fluorouracil	2000	3660	500	36,58	24,55	267,77	0
naI-IRI + 5FU/LV							
naI-IRI	80	146,40	43	21502,91	18323,63	73209,91	33 317
Leukovorin	400	732,00	1000	2203,99	1462,50	1613,32	0
5-fluorouracil	2400	4392,00	500	36,58	24,55	321,32	0

Náklady na hospitalizaci

Náklady na hospitalizaci pacienta byly do modelu zahrnuty pouze v případě, pokud se jednalo o léčebnou strategii chemoterapie pomocí FOLFIRINOXu, během které byla předpokládaná doba hospitalizace odhadována na 2,15-2,16 dní (viz tabulka 5.1). V této diplomové práci bylo kalkulováno s částkou 44 614 Kč na základě dat klasifikačního systému DRG [55] jako přepočítané měsíční náklady pro plátce péče.

Bodové ohodnocení zdravotních výkonů

Podle číselníku VZP čísla 1399 s platností od 1. 4. 2023 [46] byl každému výkonu přiřazen jak specifický kód, díky němuž je možné výkon v číselníku dohledat, tak rovněž odpovídající bodová hodnota potřebná pro výpočet nákladů za provedené výkony. Bodové ohodnocení bylo provedeno dle Vyhlášky č. 315/2022 Sb. [45] (viz tabulka 5.7).

Tabulka 5.7: Seznam výkonů pro aplikaci léčby

Kód	Název	Bodová hodnota	Bodové ohodnocení [Kč]
6551	Příprava parenterálních bolusů a očních kapek s obsahem cytostatické látky	256	1,05
6555	Příprava infuze cytostatické látky s obsahem více hromadně vyráběných léčivých přípravků (HVLP) nebo ze suché substance/lyofilizátu	375	1,05
6557	Příprava kontinuální infuze cytostatické látky do infuzoru	355	1,05
9219	Intravenózní injekce u dospělého či dítěte nad 10 let	72	1,32
9220	Kanylace periférní žíly včetně infuze	169	1,32
9223	Intravenózní infuze u dospělého nebo dítěte nad 10 let	153	1,32
9541	Aplikace léčiva do portu a průplach portu	97	1,32
42021	Komplexní vyšetření klinickým onkologem	862	1,11
42022	Cílené vyšetření klinickým onkologem	435	1,11
42023	Kontrolní vyšetření klinickým onkologem	217	1,11
42510	Náročná aplikace režimů léčby cytostatiky (1. den, nezahrnuje přípravu léčiv)	609	1,11
42520	Aplikace protinádorové terapie	285	1,11
99991	(VZP) kód pouze pro centra dle vyhl. 368/2006 – slouží pro vykázaní ZULP, který je aplikován mimo centrum, nebo ambulantního ZULP aplikovaného v centru (spolu s klinickým vyšetřením)	0	0

5.1.4 Náklady z celospolečenské perspektivy

Náklady týkající se celospolečenské perspektivy v této diplomové práci byly v modelu zahrnuty v rámci nepřímých nákladů, jejichž výsledky shrnují následující tabulky.

Náklady na dopravu

Dle platného ceníku DPP [57] pro rok 2023 bylo v této nákladové analýze kalkulováno se základní sazbou jízdného pro dospělého člověka s částkou v hodnotě 40 Kč, která odpovídala platnosti kupónu 90 min. Četnost dojezdu pacienta do nemocnice za účelem jeho léčebného procesu byla vypočítána na základě doporučených postupů léčby dle Modré knihy [12]. Pacienti v 1. linii chemoterapeutické léčby léčení FOLFIRINOXem museli v rámci jednoho měsíce cestovat celkem 2x, kdežto pacienti podstupující léčbu GemNabem 3x. Léčba 2. linie vyžadovala v průměru 2,66 absolvovaných cest pacienta. Celkové shrnutí nákladů na dopravu pacienta (vypočtené dle vzorce z předchozí kapitoly 4) zobrazuje tabulka 5.8.

Tabulka 5.8: Náklady na dopravu pacienta v rámci léčby

	1. linie		2. linie
	FOLFIRINOX	GemNab	
Četnost dojezdu do nemocnice/měsíc	2	3	2,66
Náklady pacienta na dopravu [Kč]	160	240	200

Doplatky pacienta za léky

V rámci celospolečenské perspektivy byly v analýze zahrnuty i doplatky za léky, jejichž kompletní přehled je k vidění v předchozí podkapitole 5.1.3. Tabulka 5.9 charakterizuje finální doplatky za jednotlivá cytostatika v 1. i 2. linii léčby, které musí pacient v rámci měsíční léčby dopláct.

Tabulka 5.9: Měsíční doplatky pacientů za léky

	1. linie		2. linie
	FOLFIRINOX	GemNab	
Částka zaokrouhlená na celé koruny [Kč]	2 564	2 968	35 057

Náklady spojené se ztrátou produktivity

Výsledek výpočtu ztráty produktivity pacienta prezentoval absenci pacienta v zaměstnání v rámci jednoho měsíce. Z tabulek 5.1, 5.2 a 5.3 odrážejících délku jednotlivých léčebných schémat byla čerpána doba, kterou stráví pacienti mimo své

zaměstnání v nemocnici z důvodu terapie. Ztráta produktivity vycházela z mediánu měsíčního platu (základ daně), jehož výše v roce 2022 byla 37 463 Kč [63]. Doba strávená léčbou a s ní spojený ušlý zisk pacienta zobrazuje tabulka 5.10.

Tabulka 5.10: Ušlý zisk pacienta v rámci terapie

	1. linie		2. linie
	FOLFIRINOX	GemNab	
Doba léčby [dny/měsíc]	2	3	3
Ušlý zisk [Kč]	7 493	5 619	4 364

5.1.5 Přínosy

Hodnoty přínosů pro oba zdravotní stavy, ve kterých se pacient může během své léčby ocitnout, odrážejí v této diplomové práci výsledky z americké studie [50], která pro větší přesnost svého výzkumu zahrnovala navíc hodnoty nežádoucích účinků často se vyskytujících v rámci této chemoterapeutické léčby. Pro jednotlivé nežádoucí účinky byly vypočteny vážené hodnoty vynásobením odhadů disutilit získaných z přehledu literatury a četností výskytu nežádoucích účinků hlášených ze zahraničních studií. Následně byl proveden součet všech těchto vážených hodnot disutilit napříč nežádoucími účinky pro každý lék. Konečná hodnota byla získána odečtením vážené hodnoty disutility od hodnoty základní a byla určena pro stabilní i progresivní stav obou cytostatik (tabulka 5.11).

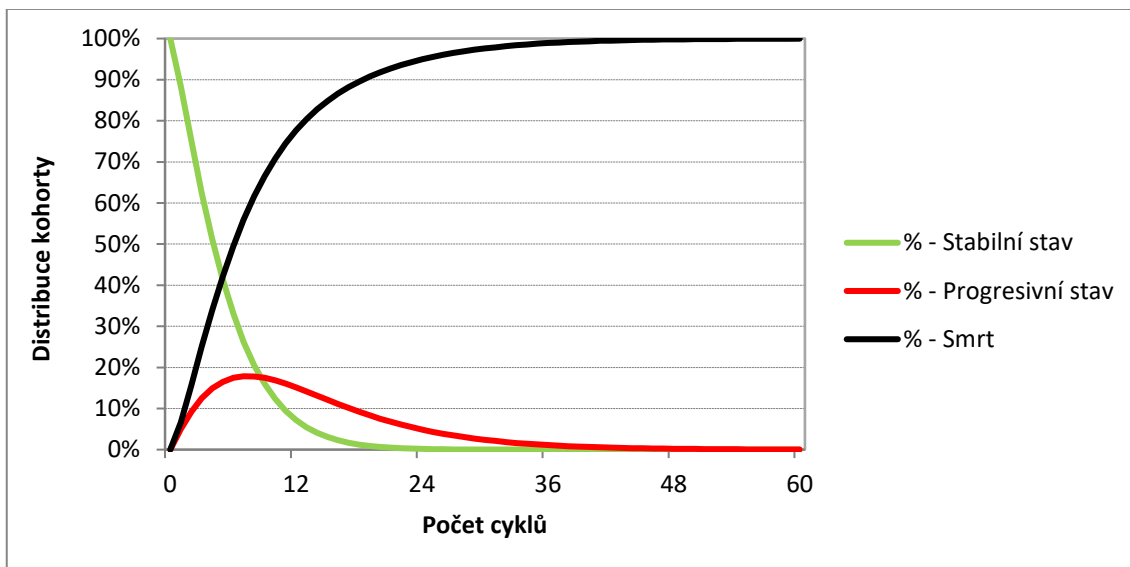
Tabulka 5.11: Hodnoty utilit

	FOLFIRINOX	GemNab
Stabilní stav	0,979	0,867
Progresivní stav	0,859	0,747

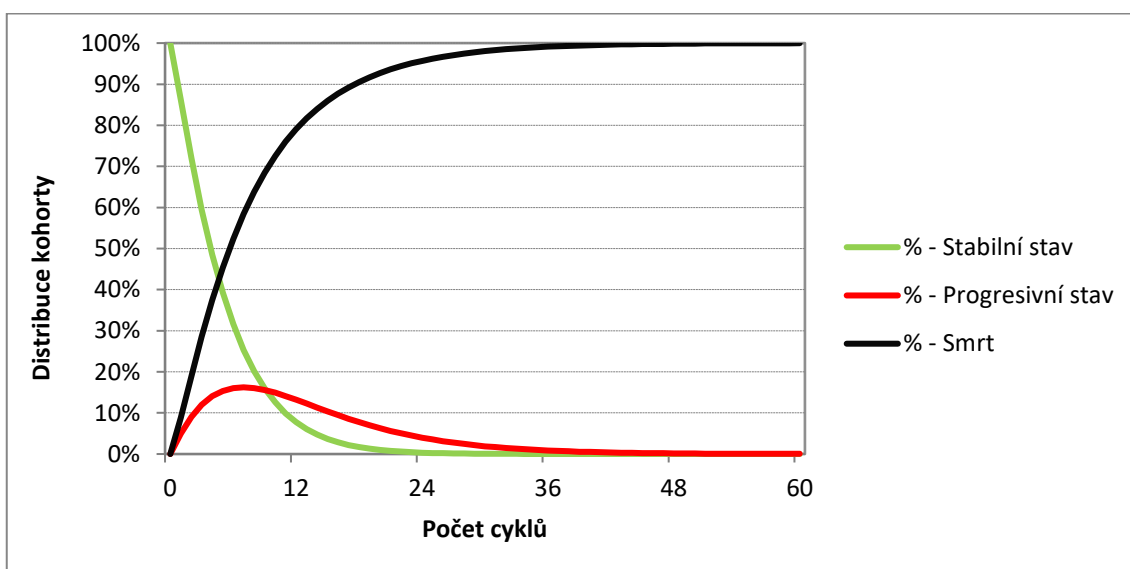
5.1.6 Vyhodnocení Markovových modelů z perspektivy plátce péče

Tato podkapitola představuje výsledky provedené simulace Markovova modelu prostřednictvím grafického znázornění, jež jsou souhrnně komentovány.

Během dílčích cyklů při simulaci Markovových modelů docházelo postupně k přesunu sledované kohorty pacientů, s ohledem na předem zvolené přechodové pravděpodobnosti, mezi zdravotními stavy. Obrázky 5.3 a 5.4 zobrazují grafy distribuce sledované kohorty během původně stanoveného 5letého časového horizontu v modelu pro FOLFIRINOX i v modelu pro GemNab.

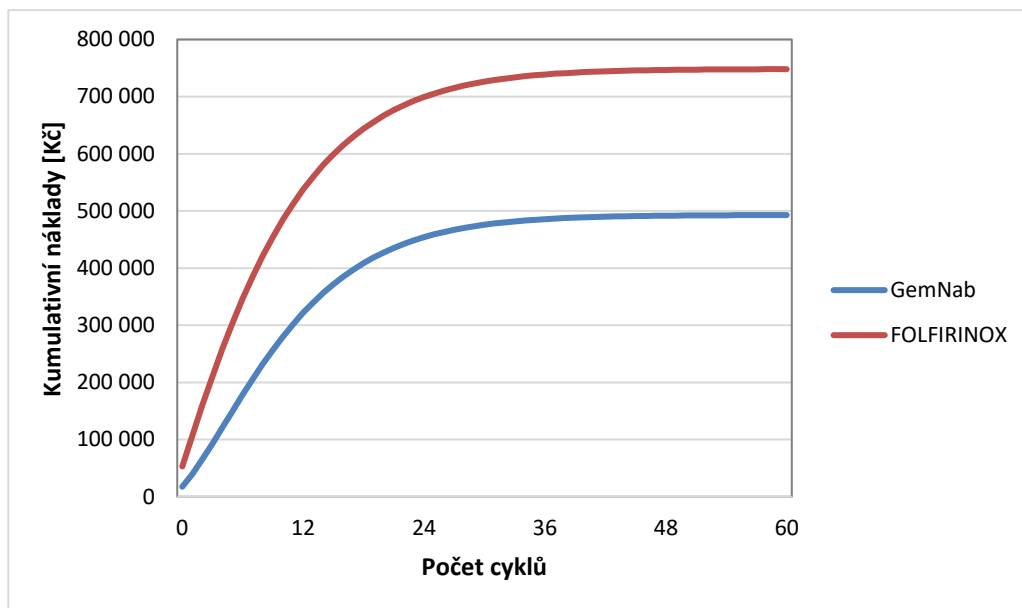


Obrázek 5.3: Distribuce kohorty v jednotlivých cyklech léčby FOLFIRINOX



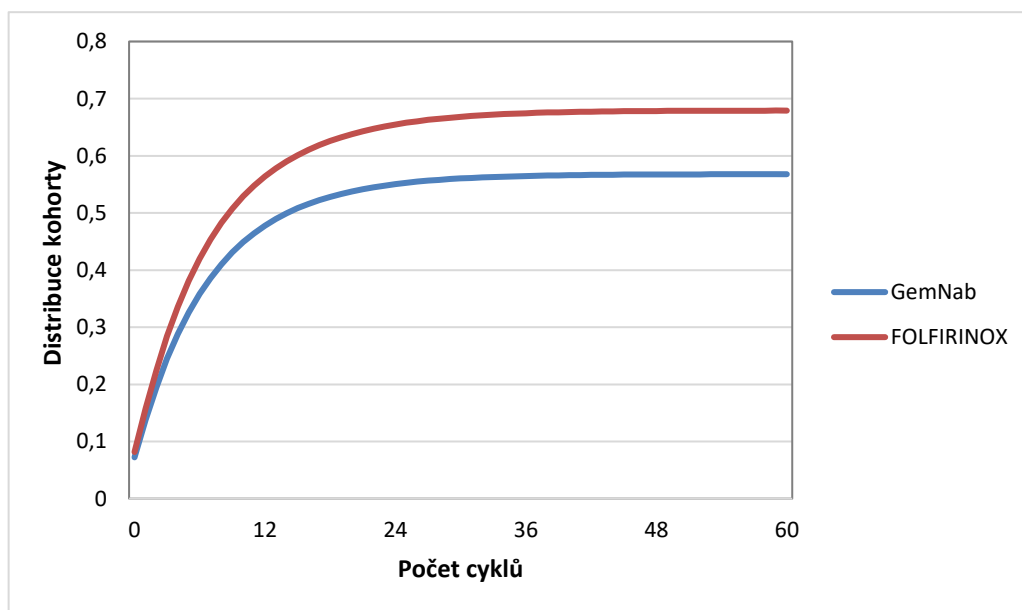
Obrázek 5.4: Distribuce kohorty v jednotlivých cyklech léčby GemNab

Následující graf na obrázku 5.5 prezentuje kumulativní náklady po simulaci modelu s 5letým časovým horizontem a jednoměsíčním cyklem pro FOLFIRINOX a GemNab. Z grafu je viditelný rostoucí charakter křivek pro obě léčebné strategie. Kumulativní náklady při léčbě FOLFIRINOXem však rostou rychleji, a zároveň jsou značně vyšší než u léčby GemNabu. Konkrétní hodnota kumulativních nákladů pro FOLFIRINOX je 748 015 Kč, naopak pro GemNab 492 789 Kč.



Obrázek 5.5: Kumulativní náklady chemoterapeutické léčby z perspektivy plátce

Stejně tak jako náklady, i přínosy souvisely s distribucí kohorty pacientů v jednotlivých cyklech. Graf znázorněn na obrázku 5.6 vyznačuje opět vyšší přínosy pro FOLFIRINOX v hodnotě 0,68 QALY. Cytostatikum GemNab odpovídá o 0,10 QALY menší hodnotě.



Obrázek 5.6: Kumulativní přínosy chemoterapeutické léčby z perspektivy plátce

5.1.1 Vyhodnocení Markovových modelů z celospolečenské perspektivy

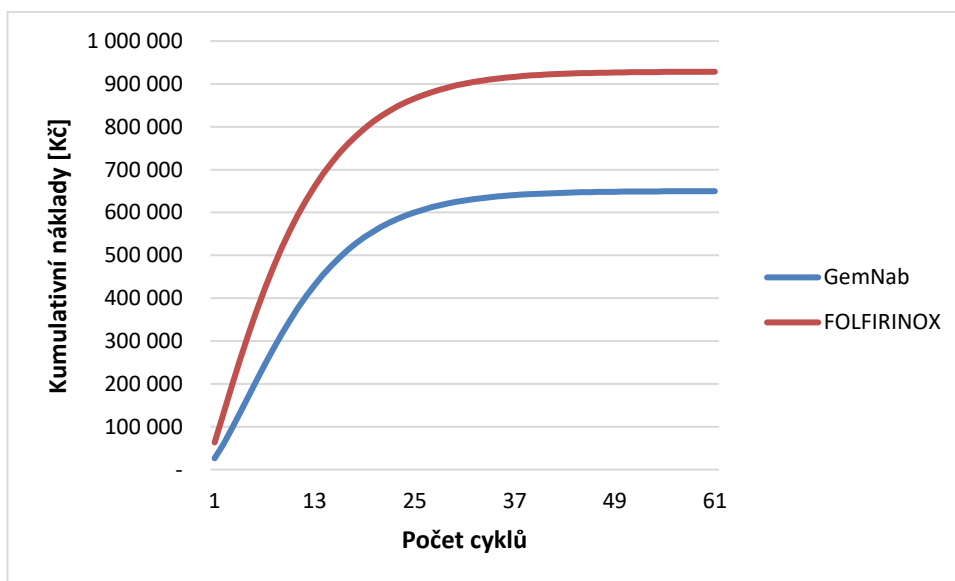
Charakter Markovových modelů hodnocený z celospolečenské perspektivy byl založen na stejném principu, jako tomu bylo při hodnocení z pohledu plátce péče. Jedinou

změnu, kterou můžeme pozorovat, jsou odlišné hodnoty vstupních parametrů nákladů 1. i 2. linie chemoterapeutické léčby, které byly přidány navíc k nákladům z perspektivy plátce zdravotní péče. Tyto náklady z perspektivy pacienta a nepřímé náklady shrnuje tabulka 5.12. Konkrétně se jednalo o náklady na dopravu, doplatky za léky a náklady spojené se ztrátou produktivity pacienta.

Tabulka 5.12: *Nepřímé náklady a náklady z perspektivy pacienta*

	Doprava	Léky	Ztráta produktivity	Celkem
FOLFIRINOX	160	2 564	7 493	10 217
GemNab	240	2 968	5 619	8 827
2. linie	200	35 057	4 364	39 621

Obrázek 5.7 charakterizuje kumulativní náklady z celospolečenské perspektivy po simulaci modelu s 5letým časovým horizontem a jednoměsíčním cyklem opakování. Hodnota kumulativním nákladů z celospolečenské perspektivy byla pro FOLFIRINOX opět viditelně vyšší s konkrétní částkou 928 529 Kč. Nižší kumulativní náklady GemNabu představovaly 649 771 Kč. Z celospolečenského pohledu nebylo účinné prezentovat kumulativní přínosy, jelikož ve vstupních parametrech nejevily známky změny.



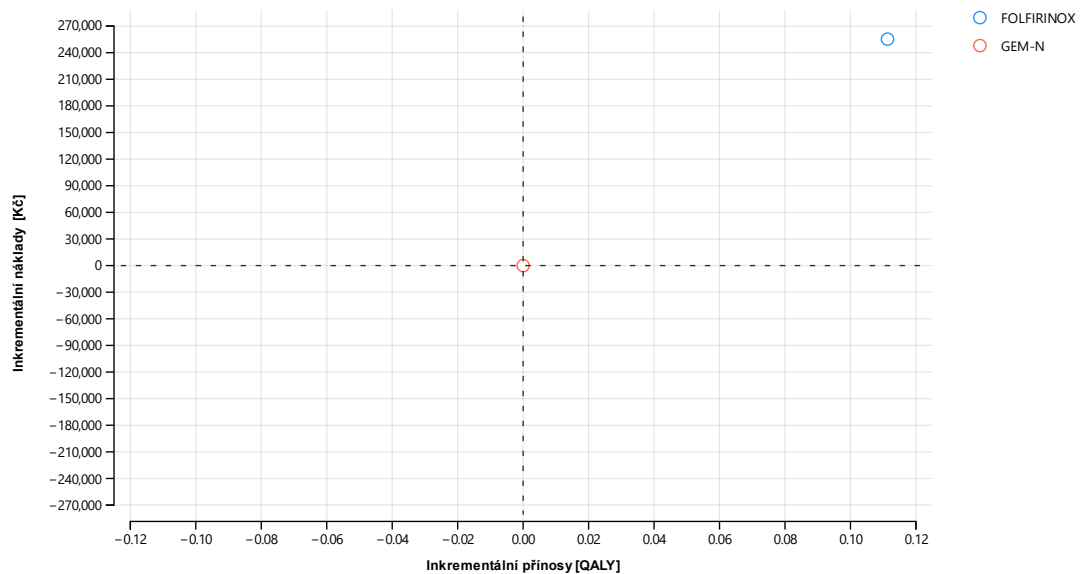
Obrázek 5.7: *Kumulativní náklady chemoterapeutické léčby z celospolečenské perspektivy*

5.2 Analýza nákladů a užitku z perspektivy plátce zdravotní péče v ČR

Dalším krokem v praktické části diplomové práce bylo vyhodnocení CUA srovnávající dva odlišné způsoby léčby chemoterapie metastatického karcinomu pankreatu. Již na základě výsledků v předchozí podkapitole 5.1.5 bylo zřejmé, že nižší náklady potřebné k provedení léčby pomocí GemNabu přináší zároveň i nižší úroveň přínosů vyjádřených v jednotkách QALY. Přehledné výsledky CUA charakterizuje tabulka 5.13. Promítneme-li výslednou hodnotu inkrementálních nákladů i přínosů do grafu na obrázku 5.8 dle předchozí kapitoly 4, zjistíme, že se díky oběma kladným hodnotám pohybujeme v horním pravém kvadrantu. Výsledky vyskytující se v této části grafu společně s dolním levým kvadrantem nejsou jasným signálem, která z léčebných strategií je nákladově efektivnější a jejich definitivní určení je závislé na WTP v ČR [49]. V této diplomové práci byla výsledná hodnota ICUR 2 320 236 Kč/QALY srovnávaných léčebných variant vyšší, než 1,2 mil. Kč/QALY stanovené WTP v ČR, z čehož plyne, že léčba pomocí cytostatika FOLFIRINOX je nákladově neefektivní.

Tabulka 5.13: Výsledky CUA z perspektivy plátce – FOLFIRINOX, GemNab

Strategie	Náklady [Kč]	Inkrementální náklady [Kč]	Přínosy [QALY]	Inkrementální přínosy	ICUR [Kč/QALY]
FOLFIRINOX	748 015	0	0,68	0	0
GemNab	492 789	255 226	0,57	0,11	2 292 863



Obrázek 5.8: Zobrazení výsledné hodnoty ICUR – perspektiva plátce

5.2.1 Nejistota výsledků CUA

Vzhledem k možnosti výskytu případných nejistot, které jsou součástí výpočtu nákladové analýzy a mohou značně ovlivnit celkové výsledky, byly v této části diplomové práce využity níže detailně popsane analýza senzitivity a analýza scénářů.

Jednocestná analýza senzitivity

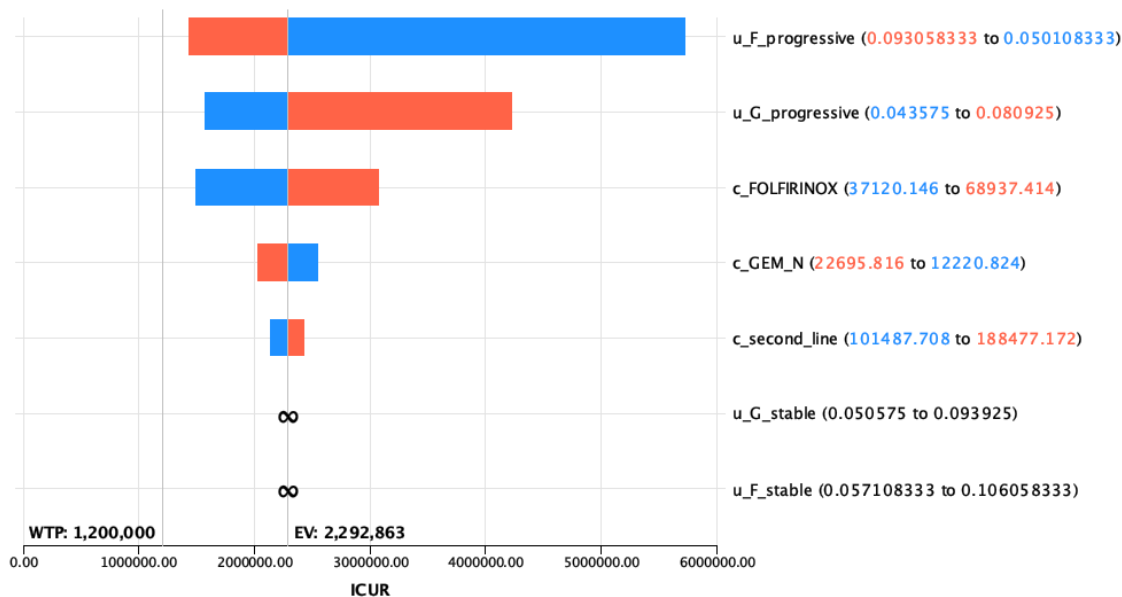
Vzhledem k faktu, že v této analýze lze variovat pouze jeden parametr, byla provedena dvakrát, a to se zaměřením na data týkající se nákladů a přínosů vstupujících do Markovova modelu. Výše hodnoty nejistoty, která byla aplikována na jednotlivé parametry, odpovídala $\pm 30\%$. Výsledky analýzy týkající se nejistoty nákladů jsou přehledně zobrazeny v tabulce 5.14. Snížení ani zvýšení nákladů o 30 % nijak neovlivnilo výsledek ICUR, tudíž hodnocená intervence byla považována stále za nákladově neefektivní. Tabulka 5.15 charakterizuje nejistoty přínosů. V tomto případě je vhodné vytknout hodnotu snížení QALY FOLFIRINOXu, která způsobuje jasnou dominanci GemNabu. Dle tornádo diagramu na obrázku 5.9 má největší vliv na změnu výsledků snížení hodnoty kvality života v progresivním stavu u léčebné strategie FOLFIRINOX.

Tabulka 5.14: Výsledky jednocestných analýz senzitivity při ±30% změně parametru nákladů z perspektivy plátce

Parametr	Základní hodnota [Kč]	Dolní hodnota [Kč]	Horní hodnota [Kč]	ICUR [Kč/QALY] Základní hodnota	ICUR [Kč/QALY] Dolní hodnota	ICUR [Kč/QALY] Horní hodnota
FOLFIRINOX	53 029	37 120	68 937	2 292 863	1 493 817	3 091 909
GemNab	17 458	12 221	22 696	2 292 863	2 034 061	2 551 664
2. linie	144 982	101 488	188 477	2 292 863	2 145 248	2 440 477

Tabulka 5.15: Výsledky jednocestných analýz senzitivity při ±30% změně parametru přínosů z perspektivy plátce

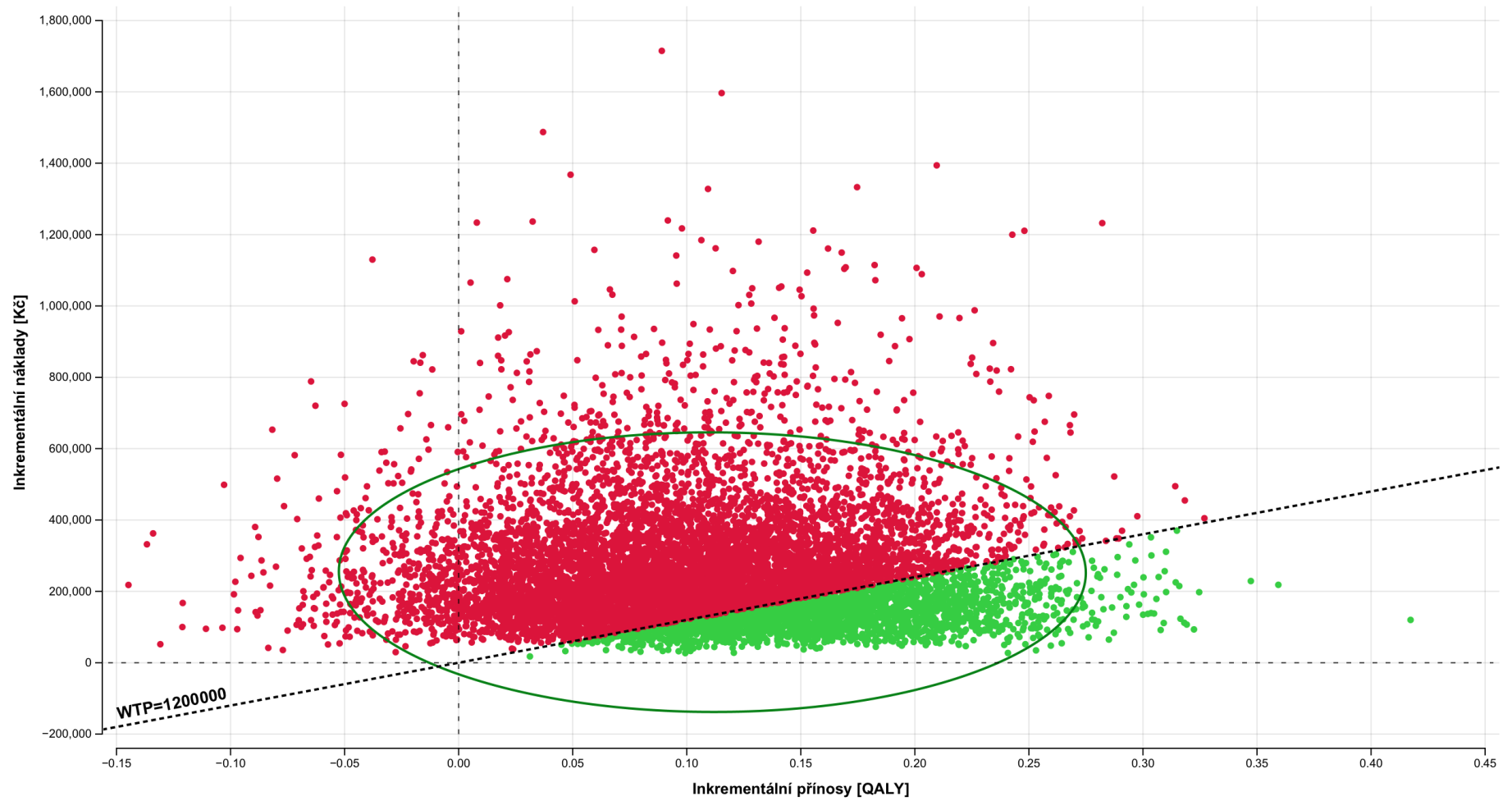
Parametr	Základní hodnota	Dolní hodnota	Horní hodnota	ICUR [Kč/QALY] Základní hodnota	ICUR [Kč/QALY] Dolní hodnota	ICUR [Kč/QALY] Horní hodnota
FOLFIRINOX						
Stabilní stav	0,082	0,057	0,106	2 292 863	-9 998 952	12 705 670
Progresivní stav	0,072	0,050	0,093	2 292 863	1 432 284	5 744 273
GemNab						
Stabilní stav	0,072	0,051	0,094	2 292 863	-32 279 823	8 017 579
Progresivní stav	0,062	0,044	0,081	2 292 863	1 571 398	4 239 159



Obrázek 5.9: Tornádo diagram jednocestné analýzy senzitivity – perspektiva plátce

Probabilistická analýza senzitivity

Pro ověření nejistoty výsledků byla provedena dále probabilistická analýza senzitivity. Pro vhodné proměnné byla zvolena rozdělení pravděpodobností a jejich nastavení uvedené v kapitole 4.2.8. Na grafu inkrementálních nákladů a přínosů (obrázek 5.10) jsou znázorněny výsledky každé z 10 000 provedených simulací. Zelené body pod WTP představující 24,5 % výsledků v kvadrantu NE můžeme považovat za stav, kdy je FOLFIRINOX nákladově efektivní. Červené body v kvadrantu NE nad WTP představující 70,7 % výsledků odpovídají stavu, kdy je FOLFIRINOX nákladově neefektivní. Absolutně dominovanou intervencí je FOLFIRINOX u 4,8 % výsledků, které znázorňují červené body v kvadrantu NW. Zelená elipsa představuje 95% elipsu spolehlivosti.



Obrázek 5.10: Graf inkrementální nákladů a přínosů probabilistické analýzy senzitivity – perspektiva plátce

Analýza scénářů

Díky zpracování analýzy scénářů bylo možné hodnotit, jaký dopad na CUA bude mít změna nastavení konkrétních parametrů celého Markovova modelu. Tato diplomová práce byla orientována na změnu diskontní míry.

Transformace výchozí 3% diskontní sazby odpovídala hodnotám snížení na 0 % a zvýšení na 5 %. Tabulka 5.16 svými výsledky poukazuje na dominovanou intervenci, tudíž snížení diskontace na 0 % nijak neovlivní nákladovou efektivitu hodnocené intervence. Dokonce ani navýšení diskontní sazby na 5 % výsledek vzhledem k WTP v ČR nijak neovlivní, a i tato změna značí nákladovou neefektivitu FOLFIRINOXu (viz tabulka 5.17).

Tabulka 5.16: Výsledek CUA s 0% diskontní sazbou – perspektiva plátce

Strategie	Náklady [Kč]	Inkrementální náklady [Kč]	Přínosy [QALY]	Inkrementální přínosy [QALY]	ICUR [Kč/QALY]
FOLFIRINOX	765 828	0	0,58	0	0
GemNab	506 444	259 385	0,69	0,11	2 282 182

Tabulka 5.17: Výsledek CUA s 5% diskontní sazbou – perspektiva plátce

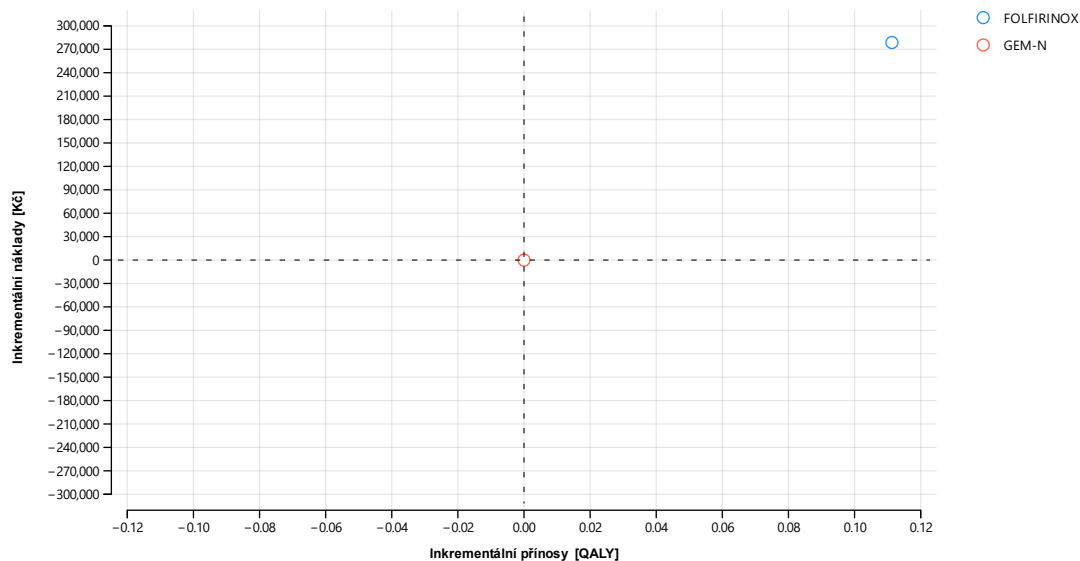
Strategie	Náklady [Kč]	Inkrementální náklady [Kč]	Přínosy [QALY]	Inkrementální přínosy [QALY]	ICUR [Kč/QALY]
FOLFIRINOX	736 824	0	0,67	0	0
GemNab	484 221	252 603	0,56	0,11	2 299 713

5.3 Analýza nákladů a užitku z celospolečenské perspektivy celospolečenské

V rámci této diplomové práce byla provedena také CUA z celospolečenské perspektivy, jejíž výsledky jsou zobrazeny v tabulce 5.18. a přidruženém obrázku 5.11. I zde bylo využito 5letého časového horizontu s jednoměsíčním cyklem opakování. Závěry ICUR i z tohoto pohledu hodnotí FOLFIRINOX jako nákladově neefektivní léčbu při WTP 1,2 mil. Kč v ČR.

Tabulka 5.18: Výsledky CUA z celospolečenské perspektivy – FOLFIRINOX, GemNab

Strategie	Náklady [Kč]	Inkrementální náklady [Kč]	Přínosy [QALY]	Inkrementální přínosy	ICUR [Kč/QALY]
FOLFIRINOX	928 529	0	0,68	0	0
GemNab	649 771	278 758	0,57	0,11	2 504 268



Obrázek 5.11: Zobrazení výsledné hodnoty ICUR – perspektiva celospolečenská

5.3.1 Nejistota výsledků CUA

Z celospolečenského pohledu byly provedeny totožné analýzy citlivosti, u kterých existoval předpoklad ovlivnění finálních výstupů práce, jejichž závěry jsou popsány níže.

Jednocestná analýza citlivosti

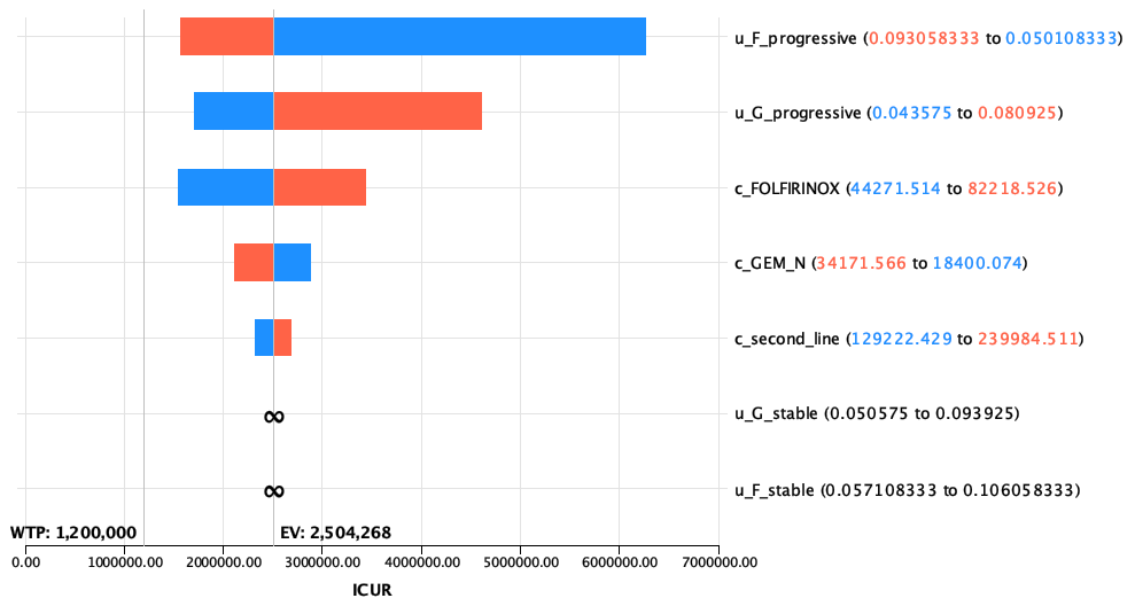
Hodnota nejistoty $\pm 30\%$ stejně jako u perspektivy plátce byla aplikována na náklady i přínosy hodnocených intervencí. Výsledné hodnoty snížení či zvýšení nejistoty jsou zobrazeny v tabulkách 5.19 a 5.20. Rovněž ani zde nedošlo k ovlivnění výsledků, ale naopak pouze potvrzení stálé dominance GemNabu. Tornádo diagram na obrázku 5.12 charakterizuje stupně vlivu jednotlivých vstupních dat sestupně a nijak se neliší od perspektivy plátce péče v ČR.

Tabulka 5.19: Výsledky jednocestných analýz senzitivity při ±30% změně parametru nákladů z celospolečenské perspektivy

Parametr	Základní hodnota [Kč]	Dolní hodnota [Kč]	Horní hodnota [Kč]	ICUR [Kč/QALY] Základní hodnota	ICUR [Kč/QALY] Dolní hodnota	ICUR [Kč/QALY] Horní hodnota
FOLFIRINOX	63 245	44 272	82 219	2 504 268	1 553 105	3 437 478
GemNab	26 286	18 400	34 172	2 504 268	2 109 888	2 880 696
2. linie	184 603	129 222	239 985	2 504 268	2 303 487	2 687 097

Tabulka 5.20: Výsledky jednocestných analýz senzitivity při ±30% změně parametru přínosů z celospolečenské perspektivy

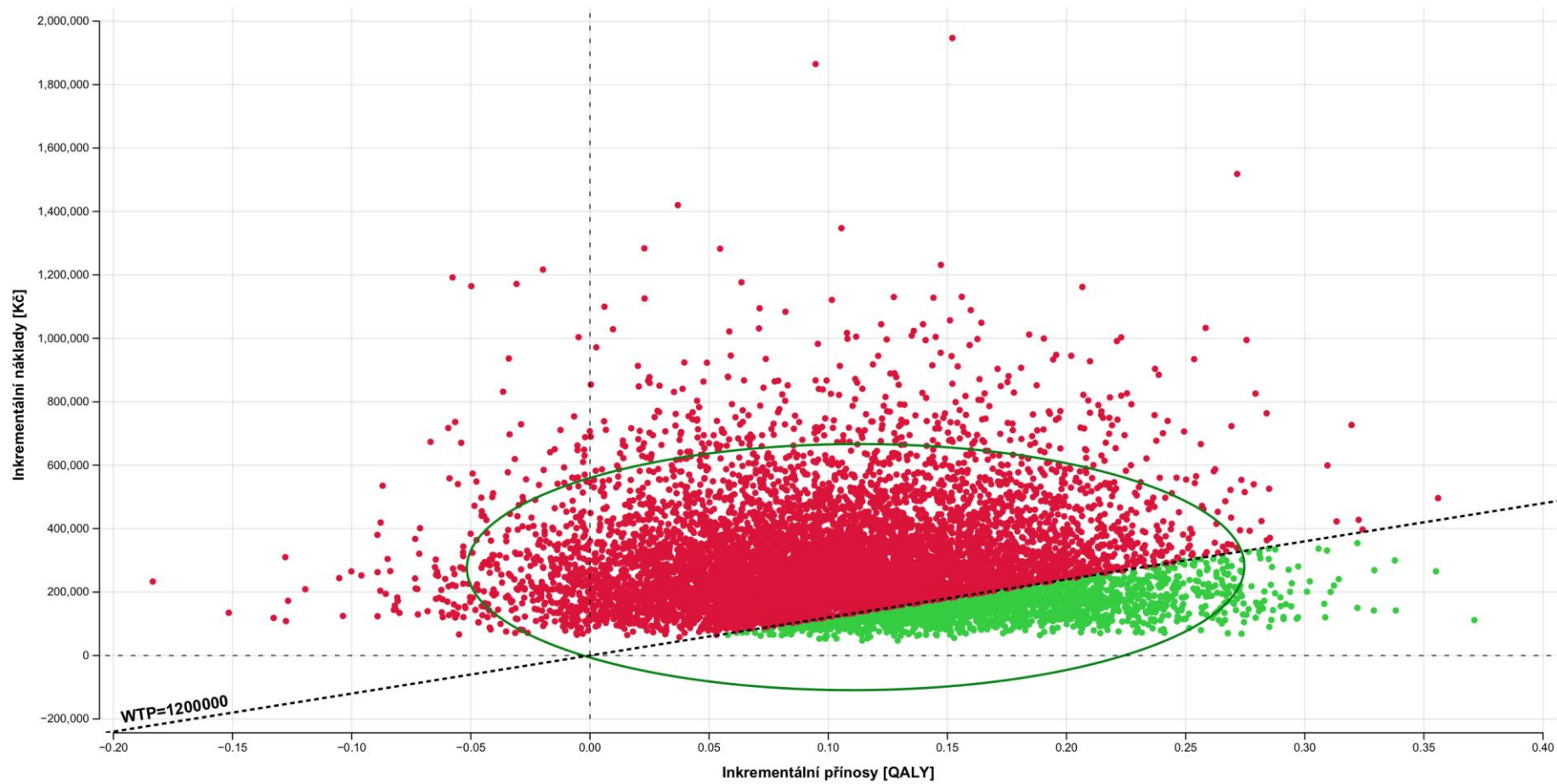
Parametr	Základní hodnota	Dolní hodnota	Horní hodnota	ICUR [Kč/QALY] Základní hodnota	ICUR [Kč/QALY] Dolní hodnota	ICUR [Kč/QALY] Horní hodnota
FOLFIRINOX						
Stabilní stav	0,082	0,057	0,106	2 504 268	-10 920 872	6 498 772
Progresivní stav	0,072	0,050	0,093	2 504 268	1 564 343	6 273 904
GemNab						
Stabilní stav	0,072	0,051	0,094	2 504 268	-35 256 075	5 391 499
Progresivní stav	0,062	0,044	0,081	2 504 268	1 716 283	4 630 016



Obrázek 5.12: Tornádo diagram jednocestné analýzy senzitivity – perspektiva celospolečenská

Probabilistická analýza senzitivity

V rámci ověření nejistoty výsledků byla opět dále provedena probabilistická analýza senzitivity. Rozdělení pravděpodobností pro jednotlivé proměnné a jejich nastavení je uvedené v kapitole 4.2.8. Na grafu inkrementálních nákladů a přínosů (obrázek 5.13) jsou znázorněny výsledky každé z 10 000 provedených simulací. Zelené body pod WTP představující 18,3 % výsledků v kvadrantu NE můžeme považovat za stav, kdy je FOLFIRINOX nákladově efektivní. Červené body v kvadrantu NE nad WTP představující 77,1 % výsledků odpovídají stavu, kdy je FOLFIRINOX nákladově neefektivní. Absolutně dominovanou intervencí je FOLFIRINOX u 4,6 % výsledků, které znázorňují červené body v kvadrantu NW. Zelená elipsa představuje 95% elipsu spolehlivosti.



Obrázek 5.13: Graf inkrementální nákladů a přínosů probabilistické analýzy senzitivity – perspektiva celospolečenská

Analýza scénářů

Princip provedení analýzy scénářů v rámci celospolečenské perspektivy byl identický jako provedení analýzy z perspektivy plátce péče v ČR. I zde bylo využito pouze hodnocení dopadu na výsledky při snížení (0 %) i navýšení (5 %) diskontní sazby. Tabulky 5.21 a 5.22 neuvádí v žádném případě jakoukoliv změnu, která by generovala odlišný závěr výsledků z pohledu celospolečenské perspektivy.

Tabulka 5.21: Výsledek CUA s 0% diskontní sazbou – perspektiva celospolečenská

Strategie	Náklady [Kč]	Inkrementální náklady [Kč]	Přínosy [QALY]	Inkrementální přínosy	ICUR [Kč/QALY]
FOLFIRINOX	950 984	0	0,69	0	0
GemNab	667 378	283 606	0,58	0,11	2 495 292

Tabulka 5.22: Výsledek CUA s 5% diskontní sazbou – perspektiva celospolečenská

Strategie	Náklady [Kč]	Inkrementální náklady [Kč]	Přínosy [QALY]	Inkrementální přínosy	ICUR [Kč/QALY]
FOLFIRINOX	914 425	0	0,67	0	0
GemNab	638 721	275 705	0,56	0,11	2 510 036

6 Diskuse

Cílem této diplomové práce bylo zpracování ekonomicko-klinické analýzy 1. linie chemoterapeutické léčby u pacientů s metastázemi. Primárním krokem pro naplnění hlavního cíle bylo provedení detailní literární rešerše, ze které práce vychází. Na základě podrobného přehledu současného stavu problematiky byly identifikovány dvě léčebné strategie, jež jsou v klinické praxi celosvětově využívány. Za vhodná cytostatika pro chemoterapeutickou léčbu rakoviny slinivky břišní jsou považovány FOLFIRINOX a GemNab. Vhodnost tohoto výběru srovnávaných intervencí potvrzují i dvě zahraniční studie [51, 52], které v rámci svého výzkumu hodnotily FOLFIRINOX i GemNab s monoterapií Gemcitabinem. FOLFIRINOX i GemNab výrazně prokázaly příznivé účinky oproti Gemcitabinu a zároveň podobné přežití včetně téměř identické kontroly nad onemocněním. Existuje řada rozdílů mezi oběma léčivými, avšak na každého pacienta působí individuálně. Způsob podání těchto léčivých látek je identický, a proto je důležité brát zřetel na četnost aplikace, odpovědi nádorových buněk na terapii a vedlejší účinky medikamentů. Určení, který typ léčby je pro pacienta vhodný, závisí na preferencích samotného pacienta a jeho zdravotním stavu po konzultaci s indikujícím lékařem [4, 11, 12, 19].

Studie GLOBOCAN [64] 2020, která poskytuje informace o globální zátěži rakovinou uvádí, že z celkového počtu 19,3 miliónů nových případů výskytu rakoviny, je právě 495 773 týkajících se slinivky břišní. Vývoj moderní lékařské techniky ani zlepšení chemoterapeutických režimů však nevede k převzetí kontroly nad tímto postižením. V současné době vidí lékaři východisko ve včasné detekci tumoru a brzkém zachycení premaligních stavů. Nicméně ani na základě dosavadních možností a znalostí stále neexistuje standard pro optimální screeningový test [42]. Incidence onemocnění v ČR vychází z databáze NOR [23] 2018 a uvádí hodnotu 2 332 případů. Fakt, že prevalence tohoto onemocnění je vzhledem k pozdní diagnostice velice nízká, potvrzuje i křivka mortality stejného zdroje [23] odpovídající číslu 2 159. Vedené statistiky za období 1980-2018 jasně dokazují, že každoročně dochází ke značnému vývoji incidence novotvarů, a to zejména u mužů. Nejpostiženější oblastí v ČR je Královéhradecký kraj se statistikou 25,9 případů v přepočtu na 100 000 osob v rozmezí let 2014-2018. Důvodem je podle české lékařské literatury [41] a zahraniční studie [65] rapidní nárůst výskytu obezity, diabetu a nadměrné konzumaci alkoholu v celosvětové společnosti.

Chemoterapie je standardně využívanou metodou při léčbě metastatického karcinomu pankreatu u pacientů, u nichž není vhodné či nelze provést chirurgické odstranění nádoru nebo náročnou RT. Pro pacienty s touto diagnózou jsou dlouhodobé výhledy do budoucna téměř vždy nepříznivé. Zpravidla i přes okamžité zahájení léčby nemoc progreduje do progresivního stavu. Délka přežití pacientů s tímto onemocněním je závislá na mnoha faktorech. Jedná se především o celkový zdravotní stav, rozsah metastáz a reakci organismu na podanou léčbu. Výzkumy a klinické studie se nepřetržitě soustředí na hledání nových léčebných možností a terapií [66]. ČR se aktuálně řídí doporučenými léčebnými režimy dle Modré knihy [12], u kterých je předpoklad

prodloužení přežití a zlepšení kvality života. Stejně léčebné schéma je voleno i v jiných zemích světa, což potvrzují zahraniční studie [27–29, 33, 35].

Pro výstup zhodnocení chemoterapeutické léčby v rámci CUA byl využit Markovův model se třemi zdravotními stavy totožný pro FOLFIRINOX i GemNab. Volba zpracování dat byla provedena na základě průzkumu problematiky současného stavu. Všechny analyzované zahraniční studie [27–29, 33, 35, 50] dospěly ke svým výsledkům pomocí stejného charakteru modelu včetně provedení PSA. Důvodů četného využití Markovova modelu v oblasti zdravotnického výzkumu je hned několik. Díky této simulaci onemocnění jsme schopni posoudit efektivitu léčebných strategií a jejich dlouhodobé důsledky. Modely jsou flexibilní a umožňují různé úrovně složitosti a detailů včetně zohlednění nejistot vstupních parametrů a predikcí [67]. V této diplomové práci byly výsledky modelování a simulace realizovány prostřednictvím softwaru TreeAge Pro Healthcare oproti studii [27], která využila pro realizaci modelu software Python 3.7.

V rámci českých studií je ekonomická náročnost chemoterapeutické léčby rakoviny slinivky břišní nedohledatelná, ovšem řada zahraničních studií [27–29, 33, 35, 50] se problematikou ekonomicko-klinické analýzy tohoto onemocnění zabývala. I přestože se nedomníváme dlouhodobého přežití u diagnostikovaných pacientů, bylo vhodné na problematiku pohlížet jak z pohledu výrazné ekonomické zátěže pro plátce péče, tak i pro společnost jako takovou. Nákladová analýza v této práci byla prováděna z perspektivy plátce zdravotního pojištění, který je nucen do svého finančního rozpočtu zahrnout i úhradu za poskytnutou zdravotní péči. Vynaložené finance na celý léčebný proces byly kalkulovány dle doporučených postupů terapie [12], Vyhlášky č. 315/2022 Sb. [45], číselníku VZP 13199 [46], DRG systému [55] a databáze léků SÚKL [47]. Druhým pohledem práce byla také celospolečenská perspektiva, jejíž součástí byla analýza nepřímých nákladů. Náklady zahrnovaly dopravu pacienta, doplatky pacienta za léky a náklady spojené se ztrátou produktivity. Určité omezení propočtů můžeme shledat v nákladech vynaložených na 2. linii, jelikož bylo nezbytné zprůměrování cen vzhledem k nepřesnému určení konkrétního typu cytostatika využitého pro léčbu. Stejným postupem však řešily 2. linii i zahraniční studie [33, 50], kterými se práce tato diplomová práce inspirovala. Zajímavým ukazatelem byly také doplatky pacientů za jednotlivá cytostatika, která přinášejí zamyšlení, zda je tento typ léčby z finančního hlediska dostupný pro pacienty všech sociálních vrstev. Při analýze nákladů z perspektivy plátce péče můžeme nalézt opět limitaci týkající se nákladů na léky pro 2. linii protinádorové léčby, a to ze stejného důvodu, jako je již výše zmíněno. Do analýzy nákladů nebyly zahrnuta data týkající se nákladů na diagnostické (zobrazovací) vyšetření, kontrolní laboratorní testy, pravidelné ambulantní kontroly pacientů, a dále nákladů na léčbu nežádoucích účinků, a to pro obě hodnocené intervence. Důvodem nezahrnutí byl předpoklad rovnosti cenové výše pro obě hodnocené intervence. Můžeme to ale považovat za určitou limitaci diplomové práce.

Výsledky prokazovaly přírůstkové náklady ve výši 255 226 Kč spojené s FOLFIRINOXem v porovnání s GemNabem a stejně tak přírůstkovou účinnost 0,11 QALY u perspektivy plátce. Při WTP 1,2 mil. Kč v ČR však nebyl FOLFIRINOX prokázán jako nákladově efektivní způsob léčby, k čemuž dospěla i americká studie [50].

Čínská studie [33], ze které primárně diplomová práce vychází, uvažuje celospolečenskou perspektivu. K obdobným výsledkům se došlo v diplomové práci právě i z perspektivy celospolečenské, kdy inkrementální náklady nabývaly hodnoty 278 758 Kč a inkrementální přínosy hodnoty 0,11 QALY. Čínská studie navíc ve svém výstupu také uvádí, že nákladově nejefektivnější chemoterapie metastatického karcinomu pankreatu je závislá na WTP. Celkové měsíční náklady nutné k provedení chemoterapie pomocí FOLFIRINOXu byly přibližně 1,5x vyšší než náklady spojené s léčbou GemNabem u obou hodnocených perspektiv. Důvod dražší alternativy léčby můžeme hledat v přidružené hospitalizaci pacienta během terapie, a dále také vyššímu počtu léčivých látek, které cytostatikum obsahuje. Americká studie [50] jako důvod vyšších nákladů udává navíc léčbu nežádoucích účinků, jelikož je klinicky prokázáno, že FOLFIRINOX charakterizuje zvýšená toxicita vyžadující pravidelnou podpůrnou péči. Rovněž i čínská studie [33] hodnotila náklady vynaložené na léčbu nežádoucích účinků, i přestože předpokládala, že vzhledem k přiměřené toxicitě obou cytostatik, není jasně prokázán významný vliv těchto nákladů na finální výstup CUA. Nezahrnutí léčby nežádoucích účinků, jak už bylo zmíněno, můžeme opět považovat za limitaci práce. Vliv vedlejších účinků léčby byl alespoň hodnocen v diplomové práci na straně přínosů dle americké studie [50], což čínská studie [33] neuvažovala a pro obě intervence měla pro jednotlivé stavy stejné hodnoty přínosů v podobě kvality života.

Vysoké procento prudkého vývoje tumoru umožnilo CUA uplatnit relativně krátký časový horizont 5 let s jednoměsíčním cyklem opakování. Odlišný způsob zpracování volily zahraniční studie [29, 33, 35], které hodnotily výsledky svých modelů v rámci celoživotního časového horizontu. I přesto bylo žádáno využití 3% diskontní sazby pro úpravu budoucích nákladů i přínosů na jejich současnou tržní hodnotu. Jedinou studií, která prováděla výpočet s 5% diskontací, byla kanadská studie [35], jejíž výsledky se i přesto nelišily od výstupů této diplomové práce. Každému ze tří stavů v Markovově modelu pro obě léčebné varianty byly přiřazeny hodnoty utility, které odpovídaly průměrným hodnotám ze studie [50], kde stabilní ani progresivní stav nevykazovaly vyšší hodnoty utility pro GemNab oproti FOLFIRINOXu. Pravděpodobnosti přechodu mezi jednotlivými zdravotními stavy v modelu vycházely z Kaplan-Meierových křivek OS a PFS, které využívaly i již zmíněné studie a často se používají právě pro onkologickou problematiku.

Výstupy Markovových modelů přehledně zobrazuje kapitola 5 prostřednictvím tabulek a grafů. Obrázky 5.3 a 5.4 zobrazující distribuci sledované kohorty v 5letém časovém horizontu pouze potvrzují nepříznivou prognózu pacientů, kterou znázorňuje procentuální křivka smrti, a to pro obě léčebné varianty. Grafická znázornění kumulativních nákladů (obrázek 5.5) i přínosů (obrázek 5.6) nabývají vyšších hodnot prezentujících FOLFIRINOX než GemNab. Významného rozdílu si však můžeme všimnout pouze při hodnocení kumulativních nákladů, jelikož kumulativní přínosy pro léčebné varianty nevykazují markantní odlišnost, z čehož můžeme usuzovat lehký závěr pozitivního výběru GemNabu. Na základě těchto dat bylo možné vyhodnotit také CUA, jejíž výstupy poukazovaly na nákladovou neefektivnost FOLFIRINOXu, což pouze

potvrzovalo výsledky zahraničních studií [27, 33, 35] zabývajících se stejnou problematikou.

Pro zhodnocení případných nejistot, které by mohly mít dopad na výstupy této diplomové práce, byla provedena jednocestná analýza senzitivity, pomocí níž byly upraveny náklady i přínosy o ± 30 % jak z celospolečenské perspektivy, tak i z perspektivy plátce péče. Snížení ani zvýšení parametrů o tuto hodnotu však nijak neovlivnilo výsledky ICUR. K jinému závěru došla studie [33], která uvádí citlivost na zvýšení nákladů ve stabilním stavu skupiny FOLFIRINOX. Na základě tornádo diagramu z perspektivy plátce (obrázku 5.8) si můžeme všimnout, že největší vliv mají pouze vstupní utility FOLFIRINOXu a GemNabu v progresivním stavu, a naopak téměř bezvýznamný vliv změny utility pro GemNab a FOLFIRINOX stabilního stavu mohou představovat absolutní dominanci chemoterapie pomocí GemNabu. Americká studie [50] prezentovala své výsledky analýzy citlivosti rovněž prostřednictvím tornádo diagramu, ve kterém zaznamenala vliv změny nákladů nežádoucích účinků. Zbývající změny parametrů v modelu hodnotila také jako bezvýznamné.

Dalším přístupem pro zhodnocení nejistot byla zvolena probabilistická analýza senzitivity, která jako jediná poukazovala na možnou změnu výsledků z obou hodnocených perspektiv. Po provedení 10 000 simulací bylo zjištěno, že ve 24,5 % je možné považovat FOLFIRINOX za nákladově efektivní strategii léčby u perspektivy plátce. U perspektivy celospolečenské to bylo v 18,3 % simulací. Více jak 50 % simulací však u obou perspektiv představují výsledky, kdy můžeme FOLFIRINOX považovat za nákladově neefektivní. V malém procentu je intervence FOLFIRINOX dokonce absolutně dominovanou intervencí. Ke stejným závěrům došly i již zmiňované zahraniční studie [33, 50]. FOLFIRINOX je možné stále považovat za nákladově neefektivní.

Analýza scénářů provedená za účelem zhodnocení dopadu změny diskontní sazby, ať už snížením na 0 % či zvýšením na 5 %, neposkytla rovněž jiné závěry než nákladovou neefektivitu FOLFIRINOXu, a to u obou hodnocených perspektiv.

Vzhledem ke stále vyššímu využívání nákladových analýz, které používají nejrůznější metody k jejich vyhodnocení, je vhodným doporučením pro budoucí výzkumy, týkající se stejné problematiky, hlubší zaměření na vstupní data charakterizující náklady a kvalitu života pacientů. Můžeme předpokládat, že tento zásadní pokrok kupředu by přispěl k přesnějším výsledkům v rámci hodnocení nákladové efektivity a napomohl ke spolehlivějším obecným odhadům.

7 Závěr

Cílem diplomové práce bylo zhodnocení nákladové efektivity 1. linie chemoterapeutické léčby u pacientů s metastázemi. Na základě literární rešerše byly stanoveny srovnávané léčebné strategie standardně využívané v praxi, kde komparátor představoval GemNab a porovnávanou intervencí FOLFIRINOX. Obě léčebné varianty mají svá specifická úskalí v podobě nežádoucích účinků působících na každého pacienta v jiné míře.

Pro získání konkrétního výstupu stanoveného cíle byla provedena CUA prostřednictvím Markovových modelů. Vstupní parametry byly získány z dostupných databází, případně dříve analyzovaných studií. Vzhledem k rychlé progresi onemocnění a nepříznivým vyhlídkám pacienta do budoucna bylo dostačující zvolit simulaci modelu s 5letým časovým horizontem a jednoměsíčním cyklem opakování. Výsledky analýzy byly prezentovány z perspektivy plátce péče, ale také z perspektivy celospolečenské.

Výstupem práce bylo zjevné, že léčba pomocí cytostatika FOLFIRINOX je nákladově neefektivní léčebnou strategií, ač prokazovala vyšší hodnoty QALY. Výsledný ICUR tedy uvádí, že za každou zvýšenou hodnotu QALY pro GemNab ve srovnání s FOLFIRINOXem by bylo nutné zaplatit 2 320 236 Kč, což výrazně přesahuje WTP v ČR. Jediná probabilistická analýza senzitivity prokázala malé procento, kdy je FOLFIRINOX nákladově efektivní strategií léčby vzhledem WTP v ČR. Ostatní provedené analýzy senzitivity toto tvrzení zavrhovaly, a naopak striktně potvrzovaly výhodnost GemNabu.

Praktická část práce potvrzuje výsledky zahraničních studií, které dokazují, že vzhledem nízkému rozdílu v hodnotách QALY mezi srovnávanými intervencemi, je téměř vždy výhodnější léčebnou variantou chemoterapie pomocí GemNabu.

Seznam použité literatury

- [1] ČIHÁK, Radomír. *Anatomie 2*. Praha: Grada, 2013. ISBN 978-80-247-4788-0.
- [2] DYLEVSKÝ, Ivan. *Funkční anatomie*. Praha: Grada, 2009. ISBN 978-80-247-3240-4.
- [3] KRPELANOVA, Eva. International Classification of Diseases for Oncology, 3rd Edition (ICD-O-3). *World Health Organization*. 2019.
- [4] JOHN, Stanislav. Protokol pro léčbu karcinomu slinivky břišní. In: . Hradec Králové: FN Hradec Králové, 2020.
- [5] BOSETTI, C., E. LUCENTEFORTE, D.T. SILVERMAN, G. PETERSEN, P.M. BRACCI, B.T. JI, E. NEGRI, D. LI, H.A. RISCH, S.H. OLSON, S. GALLINGER, A.B. MILLER, H.B. BUENO-DE-MESQUITA, R. TALAMINI, J. POLESEL, P. GHADIRIAN, P.A. BAGHURST, W. ZATONSKI, E. FONTHAM, W.R. BAMLET, E.A. HOLLY, P. BERTUCCIO, Y.T. GAO, M. HASSAN, H. YU, R.C. KURTZ, M. COTTERCHIO, J. SU, P. MAISONNEUVE, E.J. DUELL, P. BOFFETTA a C. LA VECCHIA. Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc4). *Annals of Oncology* [online]. 2012, **23**(7), 1880–1888. ISSN 09237534. Dostupné z: doi:10.1093/annonc/mdr541
- [6] BAGNARDI, V, M ROTA, E BOTTERI, I TRAMACERE, F ISLAMI, V FEDIRKO, L SCOTTI, M JENAB, F TURATI, E PASQUALI, C PELUCCHI, C GALEONE, R BELLOCCO, E NEGRI, G CORRAO, P BOFFETTA a C LA VECCHIA. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose–response meta-analysis. *British Journal of Cancer* [online]. 2015, **112**(3), 580–593. ISSN 0007-0920. Dostupné z: doi:10.1038/bjc.2014.579
- [7] GENKINGER, J.M., C.M. KITAHARA, L. BERNSTEIN, A. BERRINGTON DE GONZALEZ, M. BROTZMAN, J.W. ELENA, G.G. GILES, P. HARTGE, P.N. SINGH, R.Z. STOLZENBERG-SOLOMON, E. WEIDERPASS, H.-O. ADAMI, K.E. ANDERSON, L.E. BEANE-FREEMAN, J.E. BURING, G.E. FRASER, C.S. FUCHS, S.M. GAPSTUR, J.M. GAZIANO, K.J. HELZLSOUER, J.V. LACEY,

- M.S. LINET, J.J. LIU, Y. PARK, U. PETERS, M.P. PURDUE, K. ROBIEN, C. SCHAIRER, H.D. SESSO, K. VISVANATHAN, E. WHITE, A. WOLK, B.M. WOLPIN, A. ZELENIUCH-JACQUOTTE a E.J. JACOBS. Central adiposity, obesity during early adulthood, and pancreatic cancer mortality in a pooled analysis of cohort studies. *Annals of Oncology* [online]. 2015, **26**(11), 2257–2266. ISSN 09237534. Dostupné z: doi:10.1093/annonc/mdv355
- [8] SONG, Shanshan, Baosheng WANG, Xin ZHANG, Liliang HAO, Xianliang HU, Zhongxiang LI a Shaolong SUN. Long-Term Diabetes Mellitus Is Associated with an Increased Risk of Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis. *PLOS ONE* [online]. 2015, **10**(7), e0134321. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0134321
- [9] NOVOTNÝ, Ivo. Prekancerózní stavy a rizikové faktory karcinomu pankreatu a žlučových cest. *Klin Onkol.* 2013, **26**, S29–S33.
- [10] DEWITT, John, Benedict DEVEREAUX, Melissa CHRISWELL, Kathleen MCGREEVY, Thomas HOWARD, Thomas F. IMPERIALE, Donato CIACCIA, Kathleen A. LANE, Dean MAGLINTE, Kenyon KOPECKY, Julia LEBLANC, Lee MCHENRY, James MADURA, Alex AISEN, Harvey CRAMER, Oscar CUMMINGS a Stuart SHERMAN. Comparison of Endoscopic Ultrasonography and Multidetector Computed Tomography for Detecting and Staging Pancreatic Cancer. *Annals of Internal Medicine* [online]. 2004, **141**(10), 753. ISSN 0003-4819. Dostupné z: doi:10.7326/0003-4819-141-10-200411160-00006
- [11] TEMPERO, Margaret A. NCCN Guidelines Updates: Pancreatic Cancer. *JNCCN.* 2019, **17**(5.5).
- [12] KISS, Igor. *Modrá kniha České onkologické společnosti*. 28. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2022. ISBN 978-80-86793-53-5.
- [13] CONROY, Thierry, Pascal HAMMEL, Mohamed HEBBAR, Meher BEN ABDELGHANI, Alice Chia-chi WEI, Jean-Luc RAOUL, Laurence CHONE, Eric FRANCOIS, Pascal ARTRU, James Joseph BIAGI, Thierry LECOMTE, Eric ASSENAT, Roger FAROUX, Marc YCHOU, Julien VOLET, Alain SAUVANET, Claire JOUFFROY-ZELLER, Patrick RAT, Florence CASTAN a Jean-Baptiste BACHET. Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus

- gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas. *Journal of Clinical Oncology* [online]. 2018, **36**(18_suppl), LBA4001–LBA4001. ISSN 0732-183X. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.2018.36.18_suppl.LBA4001
- [14] TAKAORI, Kyoichi, Claudio BASSI, Andrew BIANKIN, Thomas B. BRUNNER, Ivana CATALDO, Fiona CAMPBELL, David CUNNINGHAM, Massimo FALCONI, Adam E. FRAMPTON, Junji FURUSE, Marc GIOVANNINI, Richard JACKSON, Akira NAKAMURA, William NEALON, John P. NEOPTOLEMOS, Francisco X. REAL, Aldo SCARPA, Francesco SCLAFANI, John A. WINDSOR, Koji YAMAGUCHI, Christopher WOLFGANG a Colin D. JOHNSON. International Association of Pancreatology (IAP)/European Pancreatic Club (EPC) consensus review of guidelines for the treatment of pancreatic cancer. *Pancreatology* [online]. 2016, **16**(1), 14–27. ISSN 14243903. Dostupné z: doi:10.1016/j.pan.2015.10.013
- [15] DEMIR, Ihsan Ekin, Carsten JÄGER, A. Melissa SCHLITTER, Björn KONUKIEWITZ, Lynne STECHER, Stephan SCHORN, Elke TIEFTRUNK, Florian SCHEUFELE, Lenika CALAVREZOS, Rebekka SCHIRREN, Irene ESPOSITO, Wilko WEICHERT, Helmut FRIESS a Güralp O. CEYHAN. R0 Versus R1 Resection Matters after Pancreaticoduodenectomy, and Less after Distal or Total Pancreatectomy for Pancreatic Cancer. *Annals of Surgery* [online]. 2018, **268**(6), 1058–1068. ISSN 0003-4932. Dostupné z: doi:10.1097/SLA.0000000000002345
- [16] NEOPTOLEMOS, John P., Deborah D. STOCKEN, Helmut FRIESS, Claudio BASSI, Janet A. DUNN, Helen HICKEY, Hans BEGER, Laureano FERNANDEZ-CRUZ, Christos DERVENIS, François LACAINE, Massimo FALCONI, Paolo PEDERZOLI, Akos PAP, David SPOONER, David J. KERR a Markus W. BÜCHLER. A Randomized Trial of Chemoradiotherapy and Chemotherapy after Resection of Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine* [online]. 2004, **350**(12), 1200–1210. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa032295
- [17] BARHOUMI, M., F. MORNEX, F. BONNETAIN, P. ROUGIER, C. MARIETTE, O. BOUCHÉ, J.-F. BOSSET, T. APARICIO, L. MINEUR, A. AZZEDINE, P. HAMMEL, J. BUTEL, N. STREMSDOERFER, P. MAINGON,

- L. BEDENNE a B. CHAUFFERT. Cancer du pancréas localement évolué non résécable : chimioradiothérapie d'induction suivie de chimiothérapie par gemcitabine contre chimiothérapie exclusive par gemcitabine : résultats définitifs de l'étude de phase III 2000–2001 de la FFCD et de la SFRO. *Cancer/Radiothérapie* [online]. 2011, **15**(3), 182–191. ISSN 12783218. Dostupné z: doi:10.1016/j.canrad.2010.10.001
- [18] MARTINELLI, Erika, Jean-Yves DOUILLARD, Claire BRAMLEY a Svetlana JEZDIC. *Co je karcinom slinivky břišní?* 2018.
- [19] GOLAN, Talia, Pascal HAMMEL, Michele RENI, Eric VAN CUTSEM, Teresa MACARULLA, Michael J. HALL, Joon-Oh PARK, Daniel HOCHHAUSER, Dirk ARNOLD, Do-Youn OH, Anke REINACHER-SCHICK, Giampaolo TORTORA, Hana ALGÜL, Eileen M. O'REILLY, David MCGUINNESS, Karen Y. CUI, Katia SCHLIENGER, Gershon Y. LOCKER a Hedy L. KINDLER. Maintenance Olaparib for Germline *BRCA* -Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine* [online]. 2019, **381**(4), 317–327. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa1903387
- [20] BARDOU, Marc a Isabelle LE RAY. Treatment of pancreatic cancer: A narrative review of cost-effectiveness studies. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* [online]. 2013, **27**(6), 881–892. ISSN 15216918. Dostupné z: doi:10.1016/j.bpg.2013.09.006
- [21] Srovnávací metody klinické a ekonomické analýzy. *Zásady klinické a ekonomické analýzy a vyhlídky na využití jejích výsledků ve zdravotnictví Běloruské republiky. Analýza minimalizace nákladů.* nedatováno.
- [22] ROGALEWICZ, Vladimír a Ivana JUŘIČKOVÁ. *Hodnocení zdravotnických technologií.* Kladno: FBMI ČVUT, 2014.
- [23] *Národní onkologický registr - ÚZIS ČR. Úvod - ÚZIS ČR* [online]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=registry-sber-dat--narodni-zdravotni-registry--narodni-onkologicky-registr>.
- [24] ÚSTAV ZDRAVOTNICKÝCH INFORMACÍ A STATISTIKY ČR. *Novotvary 2018 ČR. Zdravotnická statistika ČR.* 2018.

- [25] GLOBOCAN. Pancreas. In: . USA: Internation Agency for Research on Cancer, 2020.
- [26] WONG, Martin C. S., Johnny Y. JIANG, Miaoyin LIANG, Yuan FANG, Ming Sze YEUNG a Joseph J. Y. SUNG. Global temporal patterns of pancreatic cancer and association with socioeconomic development. *Scientific Reports* [online]. 2017, **7**(1), 3165. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-017-02997-2
- [27] INGRAM, Myles A., Brianna N. LAUREN, Yoanna PUMPALOVA, Jiheum PARK, Francesca LIM, Susan E. BATES, Fay KASTRINOS, Gulam A. MANJI, Chung Yin KONG a Chin HUR. Cost-effectiveness of neoadjuvant <sc>FOLFIRINOX</sc> versus gemcitabine plus nab-paclitaxel in borderline resectable/locally advanced pancreatic cancer patients. *Cancer Reports* [online]. 2022. ISSN 2573-8348. Dostupné z: doi:10.1002/cnr2.1565
- [28] KHARAT, A., R.E. NELSON, T. AU a J. BISKUPIAK. PCN77 Cost-effectiveness analysis of adjuvant FOLFIRINOX vs Gemcitabine/Nab-paclitaxel for resected pancreatic cancer in the United States: based on PRODIGE and APACT trial. *Value in Health* [online]. 2021, **24**, S33. ISSN 10983015. Dostupné z: doi:10.1016/j.jval.2021.04.169
- [29] CUI, J., X. ZHANG, S. QU, Y. LIU, C. YE a L. WANG. PCN20 Comparison of Nab-paclitaxel PLUS Gemcitabine Versus FOLFIRINOX in First LINE Treatment of Metastatic Pancreatic Cancer in China: A Cost-Effectiveness Analysis. *Value in Health Regional Issues* [online]. 2020, **22**, S7–S8. ISSN 22121099. Dostupné z: doi:10.1016/j.vhri.2020.07.070
- [30] DE PASTENA, Matteo, Alessandro ESPOSITO, Salvatore PAIELLA, Niccolò SURCI, Greta MONTAGNINI, Giovanni MARCHEGIANI, Giuseppe MALLEO, Erica SECCHETTIN, Luca CASETTI, Claudio RICCI, Luca LANDONI, Chiara BOVO, Claudio BASSI a Roberto SALVIA. Cost-effectiveness and quality of life analysis of laparoscopic and robotic distal pancreatectomy: a propensity score-matched study. *Surgical Endoscopy* [online]. 2021, **35**(3), 1420–1428. ISSN 0930-2794. Dostupné z: doi:10.1007/s00464-020-07528-1
- [31] GURUSAMY, Kurinchi Selvan, Deniece RIVIERE, C. J. H. VAN LAARHOVEN, Marc BESSELINK, Mohammed ABU-HILAL, Brian R.

- DAVIDSON a Steve MORRIS. Cost-effectiveness of laparoscopic versus open distal pancreatectomy for pancreatic cancer. *PLOS ONE* [online]. 2017, **12**(12), e0189631. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0189631
- [32] LESTER-COLL, Nataniel H. a David J. SHER. Cost-Effectiveness of Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy: a Critical Review. *Current Oncology Reports* [online]. 2017, **19**(6), 41. ISSN 1523-3790. Dostupné z: doi:10.1007/s11912-017-0599-0
- [33] ZHOU, Jing, Rongce ZHAO, Feng WEN, Pengfei ZHANG, Yifan WU, Ruilei TANG, Hongdou CHEN, Jian ZHANG a Qiu LI. Cost-Effectiveness Analysis of Treatments for Metastatic Pancreatic Cancer Based on Prodiges and MPACT Trials. *Tumori Journal* [online]. 2016, **102**(3), 294–300. ISSN 0300-8916. Dostupné z: doi:10.5301/tj.5000499
- [34] LEUNG, Henry W.C., Agnes L.F. CHAN a Chih-Hsin MUO. Cost-effectiveness of Gemcitabine Plus Modern Radiotherapy in Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Clinical Therapeutics* [online]. 2016, **38**(5), 1174–1183. ISSN 01492918. Dostupné z: doi:10.1016/j.clinthera.2016.03.005
- [35] HOLLMANN, S., K. ALLOUL, C. ATTARD a P. KAVAN. An Indirect Treatment Comparison and Cost-Effectiveness Analysis Comparing Folfirinox with Nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine for First-Line Treatment for Patients with Metastatic Pancreatic Cancer. *Annals of Oncology* [online]. 2014, **25**, ii11. ISSN 09237534. Dostupné z: doi:10.1093/annonc/mdu164.18
- [36] BIJLANI, Akash, Giovanni AGUZZI, David W. SCHAAL a Pantaleo ROMANELLI. Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy Cost-Effectiveness Results. *Frontiers in Oncology* [online]. 2013, **3**. ISSN 2234-943X. Dostupné z: doi:10.3389/fonc.2013.00077
- [37] ABBOTT, Daniel E., Ryan P. MERKOW, Scott B. CANTOR, Jason B. FLEMING, Gauri R. VARADHACHARY, Christopher CRANE, David J. BENTREM a Karl Y. BILIMORIA. Cost-effectiveness of Treatment Strategies for Pancreatic Head Adenocarcinoma and Potential Opportunities for Improvement. *Annals of Surgical Oncology* [online]. 2012, **19**(12), 3659–3667. ISSN 1068-9265. Dostupné z: doi:10.1245/s10434-012-2610-1

- [38] MURPHY, James D., Daniel T. CHANG, Jon ABELSON, Megan E. DALY, Heidi N. YEUNG, Lorene M. NELSON a Albert C. KOONG. Cost-effectiveness of modern radiotherapy techniques in locally advanced pancreatic cancer. *Cancer* [online]. 2012, **118**(4), 1119–1129. ISSN 0008543X. Dostupné z: doi:10.1002/cncr.26365
- [39] VUONG, Duong Anh, Dirk RADES, Albertus T.C. VAN ECK, Gerhard A. HORSTMANN a Reinhard BUSSE. Comparing the cost-effectiveness of two brain metastasis treatment modalities from a payer's perspective: Stereotactic radiosurgery versus surgical resection. *Clinical Neurology and Neurosurgery* [online]. 2013, **115**(3), 276–284. ISSN 03038467. Dostupné z: doi:10.1016/j.clineuro.2012.05.005
- [40] SCHELLENBERG, Devin, Karyn A. GOODMAN, Florence LEE, Stephanie CHANG, Timothy KUO, James M. FORD, George A. FISHER, Andrew QUON, Terry S. DESSER, Jeffrey NORTON, Ralph GRECO, George P. YANG a Albert C. KOONG. Gemcitabine Chemotherapy and Single-Fraction Stereotactic Body Radiotherapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* [online]. 2008, **72**(3), 678–686. ISSN 03603016. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijrobp.2008.01.051
- [41] ZAVORAL, Miroslav. *Karcinom pankreatu*. 1. Praha: Galén, 2005. ISBN 80-7262-348-6.
- [42] MCGUIGAN, Andrew, Paul KELLY, Richard C TURKINGTON, Claire JONES, Helen G COLEMAN a R Stephen MCCAIN. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World Journal of Gastroenterology* [online]. 2018, **24**(43), 4846–4861. ISSN 1007-9327. Dostupné z: doi:10.3748/wjg.v24.i43.4846
- [43] ABBOTT, Daniel E., Ryan P. MERKOW, Scott B. CANTOR, Jason B. FLEMING, Gauri R. VARADHACHARY, Christopher CRANE, David J. BENTREM a Karl Y. BILIMORIA. Cost-effectiveness of Treatment Strategies for Pancreatic Head Adenocarcinoma and Potential Opportunities for Improvement. *Annals of Surgical Oncology* [online]. 2012, **19**(12), 3659–3667. ISSN 1068-9265. Dostupné z: doi:10.1245/s10434-012-2610-1

- [44] *MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR. Zdravotní výkony.* [online]. [vid. 2023-04-15]. Dostupné z: <https://szv.mzcr.cz/>
- [45] Vyhláška č. 315/2022 Sb., Vyhláška o stanovení hodnot bodu, výše úhrad za hrazené služby a regulačních omezení pro rok 2023. *Zákony pro lidi.*
- [46] VZP ČR. Zdravotní výkony - VZP ČR [online]. [vid. 2023-05-14]. Dostupné z: <https://www.vzp.cz/poskytovatele/ciselniky/zdravotni-vykony>. nedatováno.
- [47] *STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. Databáze léků.* [online]. [vid. 2023-04-15]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- [48] *ČESKÁ SPOLEČNOST PRO FARMAKOEKONOMIKU A HODNOCENÍ ZDRAVOTNICKÝCH TECHNOLOGIÍ: Doporučené postupy pro zdravotněekonomická hodnocení v ČR: Česká společnost pro farmakoekonomiku a hodnocení zdravotnických technologií (ČFES) [online]. 2020.* [online]. [vid. 2023-04-15]. Dostupné z: <https://farmakoekonomika.cz/812-2/>
- [49] *STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV: Postup pro posuzování analýzy nákladové efektivity. 2022.* [online]. [vid. 2023-04-15]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/leciva/sp-cau-028>
- [50] KHARAT, Aditi A, Richard NELSON, Trang AU a Joseph BISKUPIAK. Cost-effectiveness analysis of FOLFIRINOX vs gemcitabine with nab-paclitaxel as adjuvant treatment for resected pancreatic cancer in the United States based on PRODIGE-24 and APACT trials. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy* [online]. 2021, **27**(10), 1367–1375. ISSN 2376-0540. Dostupné z: doi:10.18553/jmcp.2021.27.10.1367
- [51] CONROY, Thierry, Françoise DESSEIGNE, Marc YCHOU, Olivier BOUCHÉ, Rosine GUIMBAUD, Yves BÉCOUARN, Antoine ADENIS, Jean-Luc RAOUL, Sophie GOURGOU-BOURGADE, Christelle DE LA FOUCHARDIÈRE, Jaafar BENNOUNA, Jean-Baptiste BACHET, Faiza KHEMISSA-AKOUZ, Denis PÉRÉ-VERGÉ, Catherine DELBALDO, Eric ASSENAT, Bruno CHAUFFERT, Pierre MICHEL, Christine MONTOTO-GRILLOT a Michel DUCREUX. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine* [online]. 2011, **364**(19), 1817–1825. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa1011923

- [52] VON HOFF, Daniel D., Thomas ERVIN, Francis P. ARENA, E. Gabriela CHIOREAN, Jeffrey INFANTE, Malcolm MOORE, Thomas SEAY, Sergei A. TJULANDIN, Wen Wee MA, Mansoor N. SALEH, Marion HARRIS, Michele RENI, Scot DOWDEN, Daniel LAHERU, Nathan BAHARY, Ramesh K. RAMANATHAN, Josep TABERNERO, Manuel HIDALGO, David GOLDSTEIN, Eric VAN CUTSEM, Xinyu WEI, Jose IGLESIAS a Markus F. RENSCHLER. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. *New England Journal of Medicine* [online]. 2013, **369**(18), 1691–1703. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa1304369
- [53] TREEAGE SOFTWARE. *TreeAge Pro, R2.1* [online]. 2022 [online]. [vid. 2023-04-15]. Dostupné z: <http://www.treeage.com>
- [54] GOODMAN, Clifford S. *HTA 101: Introduction to the health technology assessment. National Library of Medicine. 2014.*
- [55] Klasifikace hospitalizačních případů CZ-DRG - ÚZIS ČR. Úvod - ÚZIS ČR [online]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=registry-sber-dat--klasifikace--klasifikace-hospitalizacnich-pripadu-cz-drg>. nedatováno.
- [56] Ministerstvo zdravotnictví ČR. DRG systém. [online]. [cit. 2023-05-17]. Dostupné z: <https://www.mzcr.cz/drg-system/d-130597>. nedatováno.
- [57] Ceník jízdného | Dopravní podnik hl. m. Prahy, akciová společnost. Cestující | Dopravní podnik hl. m. Prahy, akciová společnost [online]. 2023 Dopravní podnik hl. m. Prahy, akciová společnost [cit. 18.05.2023]. Dostupné z: <https://www.dpp.cz/jizdne/cenik-jizdneho>. nedatováno.
- [58] Boone BA, Bahary N, Zureikat AH, Moser AJ. Current Status and Future Directions of Pancreatic Cancer Therapy. *J Clin Med Res.* 2016 Mar;8(3):153-67. doi: 10.14740/jocmr2459w. Epub 2016 Jan 31. PMID: 26985331; PMCID: PMC4773767. nedatováno.
- [59] MINI, Enrico, NOBILI, Stefania, CACIAGLI, Barbara, LANDINI, Ida a MAZZEI, Tommaso. Cellular pharmacology of gemcitabine. *Ann Oncol.* 2006 Jul;17 Suppl 5:v7-12. doi: 10.1093/annonc/mdl942. PMID: 16801338. nedatováno.

- [60] Gradishar WJ. Albumin-bound paclitaxel: a next-generation taxane. *Expert Opin Pharmacother*. 2006 May;7(7):1041-53. doi: 10.1517/14656566.7.7.1041. PMID: 16634725. nedatováno.
- [61] R CORE TEAM (2020). *R: A language and environment for statistical computing [online]*. Vienna: R Foundation for Statistical Computing. 2020. Dostupné z: <https://www.r-project.org/>.
- [62] EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Onivyde peg-liposomální (irinotecanum), Přehled pro přípravek Onivyde ped-liposomální. *SCIENCE MEDICINES HEALTH*. 2019, 0–3.
- [63] Český statistický úřad | ČSÚ [online]. Dostupné z: https://www.czso.cz/csu/czso/prace_a_mzdy_prace. nedatováno.
- [64] SUNG, Hyuna, Jacques FERLAY, Rebecca L. SIEGEL, Mathieu LAVERSANNE, Isabelle SOERJOMATARAM, Ahmedin JEMAL a Freddie BRAY. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* [online]. 2021, **71**(3), 209–249. ISSN 0007-9235. Dostupné z: doi:10.3322/caac.21660
- [65] ARNOLD, Melina, Christian C. ABNET, Rachel E. NEALE, Jerome VIGNAT, Edward L. GIOVANNUCCI, Katherine A. MCGLYNN a Freddie BRAY. Global Burden of 5 Major Types of Gastrointestinal Cancer. *Gastroenterology* [online]. 2020, **159**(1), 335-349.e15. ISSN 00165085. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2020.02.068
- [66] CONROY, Thierry, Pascal HAMMEL, Mohamed HEBBAR, Meher BEN ABDELGHANI, Alice C. WEI, Jean-Luc RAOUL, Laurence CHONÉ, Eric FRANCOIS, Pascal ARTRU, James J. BIAGI, Thierry LECOMTE, Eric ASSENAT, Roger FAROUX, Marc YCHOU, Julien VOLET, Alain SAUVANET, Gilles BREYSACHER, Frédéric DI FIORE, Christine CRIPPS, Petr KAVAN, Patrick TEXEREAU, Karine BOUHIER-LEPORRIER, Faiza KHEMISSA-AKOUZ, Jean-Louis LEGOUX, Béata JUZYNA, Sophie GOURGOU, Christopher J. O'CALLAGHAN, Claire JOUFFROY-ZELLER, Patrick RAT, David MALKA, Florence CASTAN a Jean-Baptiste BACHET. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *New England Journal of*

Medicine [online]. 2018, **379**(25), 2395–2406. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa1809775

- [67] Drummond, M. F., Sculpher, M. J., Claxton, K., Stoddart, G. L., & Torrance, G. W. (2015). *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford University Press. nedatováno.