



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ
Katedra biomedicínské techniky

Využití Bayesovských metod v HTA

Application of Bayesian methods in HTA

Diplomová práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika

Studijní obor: Systémová integrace procesů ve zdravotnictví

Autor diplomové práce: Bc. Nikol Stará

Vedoucí diplomové práce: Ing. Ivana Kubátová, Ph.D.

Kladno 2017

Katedra biomedicínské techniky

Akademický rok: 2016/2017

Z a d á n í d i p l o m o v é p r á c e

Student: **Bc. Nikol Stará**
Studijní obor: Systémová integrace procesů ve zdravotnictví
Téma: **Využití Bayesovských metod v HTA**
Téma anglicky: Application of Bayesian method in HTA

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

Cílem diplomové práce je zhodnocení využití Bayesovských metod v HTA. Na základě současného stavu problematiky stanovte vhodné metody z oblasti Bayesovské statistiky, které je možno aplikovat v rámci HTA. Pomocí procesních map vytypujte vhodné oblasti, v rámci kterých by se tyto metody daly aplikovat. Navrhněte postup pro hodnocení pomocí Bayesovských metod v HTA. Navržený postup aplikujte na konkrétním příkladu HTA studie. Na základě získaných dat stanovte možné limity využití těchto metod.

Seznam odborné literatury:

- [1] Lee, P. M. , Bayesian Statistics: An Introduction, Wiley , 2012, ISBN 1118332571
- [2] Bolstad, W. M., Introduction to Bayesian Statistics, ed. II., Wiley: New Jersey, 2007, ISBN 978-0-470-14115-1
- [3] Goddman, C.S., HTA 101 - Introduction to Health Technology Assesment, ed. -, Virginia USA, 2004, ISBN -
- [4] Brent, R.J., Cost-benefit Analysis and Health Care Evaluations, ed. -, Edward Elgar Publishing, USA, 2003, ISBN 1 84064 844 9

Vedoucí: Ing. Ivana Kubátová, Ph.D.

Zadání platné do: 20.08.2017

.....
vedoucí katedry / pracoviště

.....
děkan

V Kladně dne 20.02.2017

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci s názvem Využití Bayesovských metod v HTA 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 19.5.2017

.....

Poděkování

Touto cestou bych ráda poděkovala své vedoucí diplomové práce, Ing. Ivaně Kubátové, Ph.D. za její rady, vstřícnost, ochotu a trpělivost.

Dále bych ráda poděkovala Ing. Vojtěchovi Kamenskému za jeho rady při statistickém výpočtu.

Nesmím zapomenout na svého životního partnera, rodinu a přátele, kteří mne podporovali, jak bylo v jejich silách. Moc vám všem děkuji.

Abstrakt

Bayesovské metody mohou nalézt široké uplatnění v HTA. Tyto metody přináší jiný pohled na statistiku oproti klasickému přístupu, a jelikož mezi důležité cíle HTA patří výběr nejvhodnější technologie z pohledu různých hledisek, hodí se použít právě Bayesovské metody. Tyto metody přináší nové pohledy na situaci a mohou zpřesnit výsledek. Cílem diplomové práce je zhodnocení využití Bayesovských metod v HTA. V metodice práce jsou popsány konkrétní Bayesovské metody, které se dají využít v HTA, vycházející z kvalitně zpracované rešerše. Mezi tyto metody se řadí metoda Monte Carlo, Markovovy řetězce, Bayesovská síť, Bayesovo rozhodovací pravidlo, Bayesova metoda průměrování. Jaké metody a jak je využít znázorňují vytvořené procesní mapy. Dále je v metodách vytvořen postup hodnocení použitý pro porovnání účinnosti klinických výstupů podle beta-binomického modelu. Tento postup je v praktické části naaplikován na porovnání účinnosti klinických výstupů u léčby rakoviny prostaty použitím protonové terapie a terapie s modulovanou intenzitou. Data pro samotný výpočet byla použita ze zahraniční studie a zpracována ve statistickém programu R. V praktické části byl proveden výpočet danou statistickou metodou a po provedení komparativní analýzy nebyl zjištěn významný rozdíl v klinických výstupech oproti ostatním studiím, které se tímto zabývaly a jsou uvedené v práci. Přínosy práce vidím v rozšíření povědomí o možnostech využití Bayesovských metod v HTA. Bayesovská statistika není příliš limitována, umí si poradit i s nedostatkem dat, na které klasická statistika nestačí. Musíme však vždy najít přesnou metodiku a zvážit, zda je vhodné její využití. Výpočet probíhal ve statistickém programu R. Výsledkem práce je potvrzení možnosti využití Bayesovských metod v HTA jak u klinických výstupů, tak v dalších částech HTA.

Klíčová slova

Bayesovská statistika

Hodnocení zdravotnických technologií

Apriorní pravděpodobnost

Posteriorní pravděpodobnost

Abstract

Bayes methods can be broadly applied in HTA. These methods bring a different view of the statistics in comparison to the classical approach and because one of the important HTA aims is the choice of the most suitable technology from the point of view of various standpoints, it is convenient to use Bayes methods. These methods bring new perspectives of the situation and can make the outcome more accurate. The aim of this thesis is the evaluation of using Bayes methods in HTA. In the methodical part I describe concrete Bayes methods which can be used in HTA. It is based on quality research. These methods include Monte Carlo method, Markov's chain, Bayes net, Bayes decision-making rule and Bayes average-making method. The use of these methods is depicted in created process maps. Furthermore there is the evaluation procedure used for effectiveness evaluation of clinical outputs according to the beta-binomial model. This procedure is in the practical part applied on the comparison of clinical outputs effectiveness concerning the treatment of prostate cancer using the proton therapy and the therapy with modulated intensity. The data for the calculation itself were used from a foreign study and processed in the statistical programme R. In the practical part there is a calculation done by means of the statistical method and after the comparative analysis there has not been found any significant difference in clinical outputs in comparison with other studies which have dealt with this very topic and which are quoted in the thesis. The benefit of this thesis is the awareness expansion concerning the usage of Bayes methods in HTA. Bayes statistics is not very limited, it can handle even the lack of data, which the classical statistics is short of. However, we always have to find precise methods and consider their suitable usage. The calculation was done in the statistical programme R. The outcome of the thesis is the confirmation of the possibility to use Bayes methods in HTA by clinical outputs as well as other parts of HTA.

Keywords

Bayesian methods

Health technology assessment

Aprior probability

Posterior probability

Obsah

Seznam symbolů a zkratk	10
Seznam obrázků	11
Seznam tabulek	12
Úvod	13
1. Základy Bayesovských metod	14
1.1. Základy Bayesovské teorie	14
1.2. Klasické pojetí versus Bayesovské pojetí	15
1.3. Kritika Bayesovské teorie	16
1.4. Bayesův vzorec	16
1.5. Bayesova věta	16
1.6. Bodový odhad	18
1.7. Apriorní a posteriorní hustota pravděpodobnosti	18
1.8. Bayesovský interval spolehlivosti a hladina významnosti	19
1.9. Testování hypotéz	19
1.10. Bayesův vzorec aplikovaný na data a modely	20
1.10.1. Zvolení prioru	21
1.10.2. Posteriorní funkce a modely	22
1.11. Porovnání modelů	23
2. Použití v HTA	24
2.1. Přehled	24
2.2. Využití	25
3. Základy radioterapie	27
3.1. Protonová léčba	28
3.2. Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT)	29
4. Metody	31
4.1. Bayesovské metody obecně	31
4.1.1. Metoda Monte Carlo	32
4.1.2. Metoda MCMC	32
4.1.3. Metoda MC ³ - Metropolis-Coupled Markov Chain Monte Carlo	33
4.1.4. Bayesova síť	33
4.1.5. Bayesovo rozhodovací pravidlo	34
4.1.6. Bayesova metoda průměrování - BMA	34
4.2. Procesní mapy Bayesovských metod aplikovaných v HTA	35
4.3. Výběr studií	37
4.4. Komparativní analýza	38
4.5. Výběr klinických výstupů	38
4.5.1. Comparative Effectiveness Study of Patient-Reported Outcomes After Proton Therapy or Intensity-Modulated Radiotherapy for Prostate Cancer	40

4.5.2. Patient-reported outcomes after 3-dimensional conformal, intensity-modulated, or proton beam radiotherapy for localized prostate cancer.....	41
4.6. Klinické výstupy	42
4.7. Postup.....	45
4.8. Program R	46
4.8.1. Implementace výpočtu v programu R.....	46
5. Výsledky	48
5.1. Porovnání vývoje výsledků léčby	48
5.1.1. Ukázka podle zdrojového kódu u dysurie.....	48
5.1.2. Výsledky porovnání prvního močového problému v tabulce – dysurie	49
5.1.3. Výsledky porovnání druhého močového problému v tabulce – hematurie ..	53
5.1.4. Výsledky porovnání třetího močového problému v tabulce – slabý proud moči	57
5.1.5. Výsledky porovnání čtvrtého močového problému v tabulce – frekvence ..	61
5.2. Porovnání způsobu léčby mezi sebou	65
5.2.1. Výsledky porovnání – celkové močové problémy	65
5.2.2. Výsledky porovnání – celkové střevní problémy	68
5.3. Shnutí výsledků	71
6. Diskuze	72
Závěr	75
Seznam použitých zdrojů.....	76

Seznam symbolů a zkratek

Zkratka	Význam
HTA	Health technology assessment - hodnocení zdravotnických technologií
MCMC	Markov Chain Monte Carlo - Markovovy řetězce Monte Carlo
MC ³	Metropolis-Coupled Markov Chain Monte Carlo – Metropolisův Markovův řetězec Monte Carlo
CHOPN	Chronická obstrukční plicní nemoc
NRL	Národní referenční laboratoř
GIS	Geografický informační systém
BMA	Bayesian model averaging - Bayesova metoda průměrování
QMR - DT	Quick medical reference decision theoretic - rychlá lékařská příručka
IMRT	Intensity Modulated Radiotherapy - Radioterapie s modulovanou intenzitou
WHO	World Health Organization - Světová zdravotnická organizace
EPIC	Expanded Prostate Cancer Index Composite
QOL	Quality of life - kvalita života
PT	Proton therapy - protonová léčba
PROSTQA	Prostate Cancer Outcomes and Satisfaction with Quality Assessment
SAS	Statistical Analysis System – Systém statistické analýzy

Seznam obrázků

Obrázek 1.1: Proces revize pravděpodobností po získání nových dat [9].....	21
Obrázek 3.1: Předpokládané věkově standardizované počty onemocnění na 100000 lidí [26].....	27
Obrázek 3.2: Pasivní šíření protonového paprsku [28].....	28
Obrázek 3.3: Aktivní šíření protonového paprsku [28].....	28
Obrázek 3.4: Porovnání oblasti ozáření mezi protonovou léčbou a IMRT [29].....	30
Obrázek 4.1: Příklad uplatnění Bayesovských sítí pro výpočet pravděpodobností.....	34
Obrázek 4.2: Procesní mapa využití Bayesovských metod v integračních metodách – př. metaanalýza	36
Obrázek 4.3: Procesní mapa využití Bayesovských metod obecně v metodách analýz nákladů.....	36
Obrázek 4.4: Procesní mapa obecně při rozhodování v podmínkách rizika v HTA	37
Obrázek 4.5: Diagram výběru studií.....	38
Obrázek 4.6: Graf močových problémů	44
Obrázek 4.7: Graf močové inkontinence	44
Obrázek 4.8: Graf sexuálních funkcí	44
Obrázek 4.9: Graf funkčnosti střev	45
Obrázek 4.10: Diagram postupu	46
Obrázek 5.1: Graf IMRT, rozdíl původního stavu a po 6 měsících.....	48
Obrázek 5.2: Graf PT, rozdíl původního stavu a po 6 měsících.....	50
Obrázek 5.3: Graf IMRT, rozdíl původního stavu a po 12 měsících.....	51
Obrázek 5.4: Graf PT, rozdíl původního stavu a po 12 měsících.....	51
Obrázek 5.5: Graf IMRT, rozdíl původního stavu a po 24 měsících.....	52
Obrázek 5.6: Graf PT, rozdíl původního stavu a po 24 měsících.....	52
Obrázek 5.7: Graf IMRT, rozdíl původního stavu a po 6 měsících.....	54
Obrázek 5.8: Graf PT, rozdíl původního stavu a po 6 měsících.....	54
Obrázek 5.9: Graf IMRT, rozdíl původního stavu a po 12 měsících.....	55
Obrázek 5.10: Graf PT, rozdíl původního stavu a po 12 měsících.....	55
Obrázek 5.11: Graf IMRT, rozdíl původního stavu a po 24 měsících.....	56
Obrázek 5.12: Graf PT, rozdíl původního stavu a po 24 měsících.....	56
Obrázek 5.13: Graf IMRT, rozdíl původního stavu a po 6 měsících.....	58
Obrázek 5.14: Graf PT, rozdíl původního stavu a po 6 měsících.....	58
Obrázek 5.15: Graf IMRT, rozdíl původního stavu a po 12 měsících.....	59
Obrázek 5.16: Graf PT, rozdíl původního stavu a po 12 měsících.....	59
Obrázek 5.17: Graf IMRT, rozdíl původního stavu a po 24 měsících.....	60
Obrázek 5.18: Graf PT, rozdíl původního stavu a po 24 měsících.....	60
Obrázek 5.19: Graf IMRT, rozdíl původního stavu a po 6 měsících.....	62
Obrázek 5.20: Graf PT, rozdíl původního stavu a po 6 měsících.....	62
Obrázek 5.21: Graf IMRT, rozdíl původního stavu a po 12 měsících.....	63

Obrázek 5.22: Graf PT, rozdíl původního stavu a po 12 měsících.....	63
Obrázek 5.23: Graf IMRT, rozdíl původního stavu a po 24 měsících.....	64
Obrázek 5.24: Graf PT, rozdíl původního stavu a po 24 měsících.....	64
Obrázek 5.25: Graf rozdílu mezi IMRT a PT před léčbou	66
Obrázek 5.26: Graf rozdílu mezi IMRT a PT po 6 měsících.....	66
Obrázek 5.27: Graf rozdílu mezi IMRT a PT po 12 měsících.....	67
Obrázek 5.28: Graf rozdílu mezi IMRT a PT po 24 měsících.....	67
Obrázek 5.29: Graf rozdílu mezi IMRT a PT před léčbou	69
Obrázek 5.30: Graf rozdílu mezi IMRT a PT po 6 měsících.....	69
Obrázek 5.31: Graf rozdílu mezi IMRT a PT po 12 měsících.....	70
Obrázek 5.32: Graf rozdílu mezi IMRT a PT po 24 měsících.....	70

Seznam tabulek

Tabulka 4.1: Použité studie a jejich charakteristiky [45, 46].....	39
Tabulka 4.2: Vybraná data [45]	43
Tabulka 4.3: Obecná kontingenční tabulka	45

Úvod

Během posledních pěti desetiletí se na celém světě rozšiřuje pokrok ve zdravotnictví. S technologickým pokrokem se zvyšuje účinnost léčby, která je spojena s léky, způsoby léčby, zdravotnickými přístroji a zdravotnických zařízení. Samozřejmě se zvyšujícím účinkem (vývojem) léčby souvisí navyšující se ekonomické náklady, pro které existuje strop. Tento omezený rozpočet vede často k ekonomickým otázkám, která léčba bude pro nás efektivnější a zároveň nákladově únosná. Touto problematikou se zabývá proces zvaný Hodnocení zdravotnických technologií – HTA (health technology assessment). V tomto procesu tedy zjišťujeme a porovnáváme určité postupy mezi sebou. Abychom se správně rozhodli, je vhodné se na věc podívat všemi dostupnými metodami. Při zpracování velkého množství dat, které do těchto procesů vstupují, se velmi často používají statistické metody. Jednou z těchto možných metod je právě Bayesovská metoda, která oproti klasickým statistickým metodám pohlíží na věc z jiného úhlu.

Bayesovská statistika představuje způsob stanovení relativní pravděpodobnosti dvou nebo více alternativních možností a používá se pro popsání nejistot. Tato práce se zabývá seznámením se s Bayesovskými metodami a jejich využitím v HTA. Vzhledem k tomu, že proces HTA vyžaduje složitější a sofistikovanější přístup, může být v některých případech klasická statistika nedostačující, a proto se v poslední době upíná pozornost k alternativnímu pohledu na věc - Bayesovské statistice [1].

Bayesovské metody se celosvětově aplikují do mnoha oborů, což umožnil v 90. letech obrovský vývoj výpočetní technologie. S vývojem PC se otevřela brána novým metodám a rozvoji starších, které nešly řešit z důvodu složitých a náročných výpočtů. Tento technologický pokrok spustil velký zájem o Bayesovské statistické úsudky v mnoha vědních oborech a v téměř všech oblastech statistiky, HTA nevyjímaje.

Cílem této práce je zhodnocení využití Bayesovských metod v HTA. Uvedeme si, z jakých základních principů Bayesovská statistika vychází a jaké metody se dají aplikovat do HTA. Na procesních mapách máme vytipované oblasti, kde se dají konkrétní metody využít. Dále v práci najdeme navržený postup využití, který je naaplikován na konkrétní příklad HTA studie, což je vypočtení účinnosti klinických výstupů pomocí Bayesovské statistiky při porovnání protonové léčby s radioterapií s modulovanou intenzitou u rakoviny prostaty. Tato studie byla vybrána z důvodu aktuálnosti tématu. Na konci práce jsou stanoveny možné limity využití těchto metod.

1. Základy Bayesovských metod

V moderní teorii existují dva přístupy k pochopení a vysvětlení pojmů pravděpodobnost, odhad pravděpodobností, testování hypotéz a dalších. Jeden přístup je klasický (fisherovský, frekvenční, konvenční), který se běžně vyučuje na školách. Druhým typem chápání pravděpodobnosti je právě Bayesovská statistika.

Tato kapitola má za úkol vysvětlit její základní principy, postupy a definice, ze kterých pak bude udělán postup využití v HTA, který v poslední kapitole bude naplikován na konkrétním příkladu.

1.1. Základy Bayesovské teorie

Bayesova statistika (přístup) je nazvána podle anglického filosofa, presbyteriánského kněze, statistika a matematika, pana Thomase Bayese (1702 - 1761). Tento muž, ač studoval teologii, měl zájem i o matematiku, ke které se vrátil a dal vzniknout tzv. Bayesovu teorému pravděpodobnosti. Bayesova statistika je způsob stanovení relativní pravděpodobnosti dvou nebo více alternativních možností a používá se pro popsání nejistot. Bohužel, Bayesovy významné poznámky byly vydány až dva roky po jeho smrti. Jeho přínos byl velice významný, proto všechny jeho základní myšlenky pravděpodobnosti nesou jeho jméno. [2]

Bayesovský přístup leží na analytických základech a na základech, které popisují věci tak, jak jsou (fakta). Při výpočtu pravděpodobnosti nejdříve vycházíme z jejich základních pravidel. Pravděpodobnost jevu A napíšeme jako $P(A)$, spojenou pravděpodobnost jevů A a B napíšeme jako $P(AB)$. Poté je jako výchozí bod každé hypotézy zvolena tzv. apriorní pravděpodobnost, která je vybrána na základě všech daných souvisejících dat (to co víme předem). Když porovnáme data se skutečnou událostí za předpokladu, že hypotéza na začátku je správná, zjistíme podmíněnou pravděpodobnost. Podmíněná pravděpodobnost je jedním z důležitých pojmů teorie pravděpodobnosti a je definována níže uvedeným vztahem, ze kterého vychází Bayesovo pojetí teorie pravděpodobnosti: [3, 4]

$$P(A|B) = P(A \cap B)/P(B) \quad (1.1)$$

kde platí, že $P(A|B)$ je podmíněná pravděpodobnost jevu A , a zároveň platí, že ve stejný čas nastal jev B , jehož pravděpodobnost je nenulová. $P(B)$ představuje marginální pravděpodobnost jevu B a $P(A \cap B)$ představuje sdruženou pravděpodobnost jevů A i B . Tento vztah pomocí jednoduché úpravy a přidáním vztahu, kdy jsou úlohy jevů zaměněné, dostaneme tyto vztahy: [3, 4]

$$P(A \cap B) = P(A|B)P(B) \quad (1.2)$$

$$P(B \cap A) = P(B|A)P(A) \quad (1.3)$$

Pomocí předešle definovaných vztahů dostaneme Bayesův vzorec (1.4) a Bayesovu větu (1.5). [3, 4]

Výsledkem celého snažení je aposteriorní pravděpodobnost. Tato pravděpodobnost je pravděpodobnost naší hypotézy, která je závislá na předchozích znalostech (prior) a nových datech. [5]

Dříve se spíše využívalo klasického přístupu než Bayesovského a to z důvodu, že Bayesovské metody jsou náročnější na výpočet. Počítají se pomocí složitých integrálních počtů (např. abychom zjistili marginální pravděpodobnost pro spojitě veličiny, musíme integrovat). Od 90. let se ale situace změnila z důvodu velkého rozvoje informačních technologií, které daly prostor k rozšíření tohoto přístupu. Bayesovské metody se tedy staly praktickými. Využívá se např. metoda Monte Carlo, nebo Markovovy řetězce Monte Carlo (MCMC, kap. 4.1.2.) nebo Metropolis-Coupled Markov Chain Monte Carlo (MC³) např. v programu R, WinBugs, OpenBugs a jiných. [6]

V textu byl zmíněn pojem marginální pravděpodobnost. Marginalizace je užitečný nástroj, který nám umožňuje vynechat parametry, které nemáme zájem analyzovat. Tento pojem je pro nás důležitý z toho důvodu, že abychom v určitých případech zvládli vyřešit příklad, musíme přejít k hustotě pravděpodobnosti. Hustota pravděpodobnosti je funkce, která přiřazuje určitou pravděpodobnost ne jednotlivým hodnotám, ale každému intervalu (rozmezí) hodnot spojitě veličiny. Hustotu z toho důvodu, že je to pravděpodobnost vztažená k šířce rozmezí hodnot spojitě veličiny. Pokud chceme počítat hustotu pravděpodobnosti, musíme počítat pomocí integrálních počtů. Abychom si zjednodušili složité integrální počty, využijeme modelování např. metody MCMC (viz. kap. 4.1.2) a dalších. Více informací o hustotě pravděpodobnosti nalezneme v kap. 1.7. [5, 7]

1.2. Klasické pojetí versus Bayesovské pojetí

Důležité pro pochopení Bayesovské statistiky je to, na jakém principu je založena. Vysvětlíme si základní rozdíly v chápání pravděpodobnosti. Jeden z hlavních rozdílů je přístup mezi objektivistickou četností a subjektivistickou Bayesovskou interpretací pravděpodobnosti, což znamená, že pravděpodobnost určitého jevu je chápána jako stupeň věření v něco (důvěry), který se dokončuje při získávání nových informací. Dalším, co je typické pro Bayesovskou teorii, je podmíněná pravděpodobnost. Týká se to těch případů, kde určujeme pravděpodobnost náhodného jevu za dalších omezujících podmínek. Tyto omezující podmínky, které nastanou před jevem zkoumaným, jsou nejčastěji náhodným jevem. [6]

Bayesovská statistika se při testování hypotéz a při odhadech parametrů na rozdíl od klasického přístupu opírá o pravděpodobnost vycházející z daného konkrétního výběru. Klasický přístup se soustředí při těchto otázkách na všechny možné výběry z dané populace, což může být při počítání např. intervalů spolehlivosti, testování hypotéz hůře pochopitelné, představitelné. Bayesovy postupy, které jsou

založené na charakteristikách posteriorního rozdělení, jsou většinou přesnější, jednodušší a tak i pro začátečníky pochopitelnější. U testování hypotéz nacházíme další odlišnosti. V Bayesovské statistice se popisují tři stupně, které úplně vyjadřují všechny vědecké hypotézy: pravděpodobnost = 1 znamená, že jsou pravdivé, pravděpodobnost = 0 znamená, že jsou nepravdivé, nebo je pravděpodobnost mezi 1 a 0 a tedy jsou nejisté. V klasickém přístupu si u testování hypotéz nejdříve stanovíme hypotézy, které pak srovnáváme s konkrétními daty a hodnotíme tak, jestli je hypotéza platná nebo neplatná, tedy jestli nulovou hypotézu zamítáme nebo nezamítáme. Naproti tomu v Bayesovském pojetí je na začátku každé teorii přiřazena apriorní pravděpodobnost její platnosti, při porovnávání dat s teorií se pak tato pravděpodobnost ovlivňuje. Používá se také potvrzení nebo vyvrácení teorie. [6, 8, 9]

1.3. Kritika Bayesovské teorie

Nejvíce kontroverzním tématem v této teorii je subjektivita apriorních pravděpodobností. Podle mnohých statistiků, s vědeckým pohledem na tuto tematiku, to není objektivní a jednoznačné, tedy nesplňuje to vědu jako takovou. Bayesovští zastánci ale argumentují např. těmito argumenty: [9]

- 1) Apriorní pravděpodobnost tedy subjektivní část je transparentní.
- 2) Všechny analýzy jsou subjektivní. Základní prvky jako je např. hladina významnosti, nulové hypotézy atd. jsou také subjektivně vybrány.
- 3) Platí nepřímá úměra mezi velikostí výběru a apriorní pravděpodobností. Tedy platí, čím máme větší výběr, tím se vliv apriorní pravděpodobnosti zmenšuje.
- 4) Můžeme brát v úvahu podle zvolení apriorního rozdělení citlivost výsledku.

1.4. Bayesův vzorec

Bayesův vzorec je jeden ze základních prvků Bayesovské statistiky, kterému se někdy přezdívá zákon o inverzní pravděpodobnosti. Inverzní pravděpodobností je zde myšleno použití na základě známých dat v souvislosti s úsudkem o neznámém modelu. Tento vzorec vychází ze vztahů (1.2, 1.3) z podmíněné pravděpodobnosti. [4,9]

$$P(B|A) = \frac{P(A|B) P(B)}{P(A)} \quad (1.4)$$

1.5. Bayesova věta

Abychom si mohli správně nadefinovat Bayesovu větu, musíme si ještě definovat větu o úplné pravděpodobnosti, kde platí, že jev A nastane, pouze pokud nastane jeden z disjunktních jevů B_i , $i=1, \dots, n$, jejichž pravděpodobnosti jsou známy, a jsou-li také známy podmíněné pravděpodobnosti $P(A/B_i)$ pak pravděpodobnost jevu A může být stanovena vztahem: [2]

$$P(A) = \sum_{i=1}^n P(B_i)P(A|B_i) \quad (1.5)$$

Předpokladem je, že pravděpodobnosti $P(B_i)$ známe z předchozích zkušeností a proto je nazýváme apriorní (původní) pravděpodobnosti $p_i = P(B_i)$. Bayesova věta se uplatňuje v inženýrské praxi např. ve spolehlivosti stavebních konstrukcí. [2]

Když se nám stane jeden jev A , naskytne se nám otázka, co se stalo s tím zároveň. Který z jevů B nám umožnil uskutečnění jevu A , tedy jaká je pravděpodobnost $P(B_i|A)$. Z předchozích vztahů nám vyplyne tento vztah, nazývaný Bayesova věta: [3]

$$P(B_i|A) = \frac{P(B_i)P(A|B_i)}{\sum_{j=1}^n P(B_j)P(A|B_j)} \quad (1.6)$$

Využití této věty si můžeme představit např. na těchto jednoduchých příkladech.

př.1: Pepovi v rámci pracovní zdravotní prohlídky udělali rentgenový snímek hrudníku. Pepa je 40 let silný kuřák a ví, že 30% kuřáků v jeho zemi má CHOPN. Snímek z rentgenu se vrátil s pozitivním nálezem na plicích. Jaká je pravděpodobnost, že Pepa má CHOPN, pokud víme, že je test falešně pozitivní v 4% případů a falešně negativní v 30% případů?

$$P(\text{test=pozitivní}|\text{CHOPN=přítomna}) = 0,7$$

$$P(\text{test=pozitivní}|\text{CHOPN=nepřítomna}) = 0,04$$

$$P(\text{přítomna}|\text{pozitivní}) =$$

$$\frac{P(\text{pozitivní}|\text{přítomna})P(\text{přítomna})}{P(\text{pozitivní}|\text{přítomna})P(\text{přítomna}) + P(\text{pozitivní}|\text{nepřítomna})P(\text{nepřítomna})} =$$

$$= \frac{0,7 \times 0,3}{0,7 \times 0,3 + 0,04 \times 0,7} = \frac{0,21}{0,21 + 0,028} \cong 0,882$$

Z výsledku tedy můžeme říct, že Pepa má 88% pravděpodobnost, že má CHOPN.

př.2: Vendelín žije zdravě a nikdy nekouřil, nicméně i jeho snímek se vrátil s pozitivním nálezem. U nekuřáků je však četnost tohoto onemocnění nižší, pouze 2%. Po dosazení do rovnice dostaneme:

$$\frac{0,7 \times 0,02}{0,7 \times 0,02 + 0,04 \times 0,98} = \frac{0,014}{0,014 + 0,0392} \cong 0,263.$$

Vidíme, že při stejném výsledku testu má Vendelín mnohem nižší pravděpodobnost, že je opravdu nemocný, pouze 26%.

Dva předchozí příklady nám demonstrují, jak nám Bayesovská statistika může změnit zdánlivě jednoznačný výsledek právě s přihlédnutím k na první pohled ne zcela zřejmým okolnostem.

Bayesova věta se obecně uplatňuje tam, kde je žádoucí s ohledem na nově získané poznatky aktualizovat předchozí informace o rozdělení pravděpodobnosti. Tato aktualizace je založena na časově oddělených náhodných pokusech. Proběhnou pokusy v jiných časech, při nichž nalezneme podmíněné pravděpodobnosti $P(A/B_i)$ pozorovaného jevu A , za předpokladu, že se uskutečnil právě jev B_i . Tyto podmíněné pravděpodobnosti se jmenují věrohodnosti l_i a vyjádříme je vztahem

$$l_i \propto P(A|B_i) \quad (1.7)$$

který znamená l_i je poměrný k $P(A/B_i)$. [3]

Nás zajímají aktualizované pravděpodobnosti $P_i'' = P(B_i/A)$ jevu B_i , které jsou aktualizovány s ohledem, jak dopadl nový pokus. Po této aktualizaci nám z Bayesovy věty plyne vztah pro p_i''

$$p_i'' = \frac{p_i' l_i}{\sum_j l_j p_j'} \quad (1.8)$$

kde platí, že věrohodnosti l_i nejsou normalizovány na intervalu $< 0,1 >$ a vyjadřují pouze relativní podíl jevů na B_i na pozorovaném jevu A . Tento vztah se často používá v řadě inženýrských postupů, když potřebujeme něco hodnotit s časovým odstupem. Tento vztah je základem pro aktualizaci pravděpodobnosti. [3]

Z těchto vztahů můžeme vytvářet složitější a složitější vztahy a můžeme je aplikovat do mnoha dalších principů. Např. Bayesova věta a věta o úplné pravděpodobnosti se účinně uplatňují v rozboru pravděpodobnosti náhodných jevů vzájemně propojených příčnými vazbami. Jedná se o tzv. Bayesovu síť, často také známou pod jménem Kauzální síť. [3]

1.6. Bodový odhad

Jak pojem pravděpodobnost, tak pojem bodový odhad se odlišuje v klasické statistice a v Bayesovské statistice. Klasická statistika představuje ucelený přístup a teorie bodových odhadů patří mezi nejpropracovanější části v porovnání s testováním hypotéz a intervalových odhadů. Přesto pro Bayesovský pohled jsou některé výchozí body v teorii bodových odhadů nepřijatelné. [10]

Bayesovská statistika stejně jako klasická statistika považuje vektor pozorování $y = [Y_1, Y_2, \dots, Y_n]^T$ a vektor neznámých parametrů $\theta = [\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_s]^T$ za náhodný. Oproti tomu klasická statistika parametr θ rozdělení y pojmenovává vektor konstant bez ohledu na skutečnost, že v případě úsudků z výběru na populaci jsou tyto parametry téměř výhradně neznámé. Naproti tomu pro Bayesovskou statistiku je apriorní rozdělení θ velmi důležité, neboť právě tento moment je podstatný krok vedoucí k posteriornímu rozdělení. Zabýváme se zde výhradně spojitými parametry. Tato skutečnost se řadí mezi hlavní rozdíly mezi Bayesovskou a klasickou statistikou. [10]

1.7. Apriorní a posteriorní hustota pravděpodobnosti

Apriorní hustota má v Bayesovských metodách velký význam a vyjadřuje výchozí postoj k vektoru neznámých parametrů θ a věrohodnostní funkci. Tím, že zvolíme tuto

veličinu, můžeme získat tzv. apriorní informaci. Tato informace je tak důležitá v tom, že nám dá k dispozici informaci o parametru ještě předtím, než jsou k dispozici např. pozorování jakákoli data nebo ji také můžeme využít pro hodnotu neznámého parametru. Zdrojem apriorní informace může být např. minulá zkušenost se skoro shodnými problémy nebo fyzikální model. Samozřejmě se může stát, že u některých příkladů nebude vhodná apriorní informace dostupná a na to využijeme neinformativní apriorní rozdělení. [10, 11]

Z apriorní hustoty pravděpodobnosti za použití Bayesova vzorce dostaneme posteriorní hustotu pravděpodobnosti. Posteriorní hustota pravděpodobnosti vyjadřuje upravený postoj k vektoru neznámých parametrů θ po zahrnutí výběrové informace. [10]

1.8. Bayesovský interval spolehlivosti a hladina významnosti

Pojmem Bayesovský interval spolehlivosti popisujeme oblast hodnot, která má vysokou posteriorní pravděpodobnost $(1-\alpha)$, že obsahuje parametr, který testujeme. Jelikož vychází z posteriorního rozdělení, závisí na získaných datech a tedy má jasnou pravděpodobnostní interpretaci. Bayesovský interval spolehlivosti podle své šířky určuje míru věrohodnosti testovaného parametru. [12]

S intervalem pravděpodobnosti úzce souvisí hladina významnosti. V Bayesovské statistice se jako u klasické statistiky označuje α . Hladina významnosti α se stanovuje jako malé číslo, nejčastěji se používá 0,01 nebo 0,05. V Bayesovském přístupu používáme hladinu významnosti podle toho, u jaké nulové hypotézy se nacházíme. U jednostranné nulové hypotézy se α použije ke srovnání se získanou posteriorní pravděpodobností a podle výsledku zamítne nebo nezamítne nulovou hypotézu. Ovšem u bodové nulové hypotézy a její oboustranné alternativní hypotézy se α používá jen při určení míry pravděpodobnosti, s níž se testovaný parametr nachází v Bayesovském intervalu spolehlivosti. Hladina významnosti α se nemůže použít stejně jako u jednostranné hypotézy, neboť pravděpodobnost parametru v této nulové hypotéze kvůli spojitosti rozdělení, vyjde rovna nule. Proto při konečném posouzení nulové hypotézy nemůžeme α použít a použijeme místo ní Bayesovský interval spolehlivosti. [12]

1.9. Testování hypotéz

Testování hypotéz nám propojuje předchozí informace. Zde si popíšeme obecný postup. Vždy vycházíme z předpokladu, že nulová hypotéza platí. [12]

- Stanovení hypotézy (nulová hypotéza, alternativní hypotéza)
- Určení hladiny významnosti α
- Zvolení vhodné apriorní informace
- Vypočtení posteriorní hustoty
- Použití Bayesovského intervalu spolehlivosti (u alternativní hypotézy)

- Rozhodnutí o platnosti nulové hypotézy podle α nebo podle Bayesovského intervalu spolehlivosti [12]

1.10. Bayesův vzorec aplikovaný na data a modely

Při analýze dat odhadujeme parametry a vytváříme různé modely, které později porovnáváme, a našim cílem je zvolit ten model, který pozorovaným datům odpovídá nejvíce a nejlépe. Ve statistice nám model představuje matematický popis. Často je nazýván pravděpodobnostní model. Tento model charakterizuje pravděpodobnost pozorovaných dat nebo pravděpodobnost jednotlivých možností. Pomocí Bayesova vzorce (1.4) jsme schopni spočítat pravděpodobnost modelu při daných datech $P(\text{parametry}|\text{data})$, protože v praxi jsme často schopni tuto pravděpodobnost faktických dat určit $P(\text{data}|\text{parametry})$. Parametrické hodnoty si označíme H a data jako D . Použitím Bayesova (1.4) vzorce dostaneme [7]

$$P(H|D) = \frac{P(D|H) P(H)}{P(D)} \quad (1.9)$$

Abychom si vzorec připravili k dalšímu použití, musíme ho poupravit. Pravděpodobnosti rozdělení pozorovatelných náhodných veličin D , které byly označeny $P(D)$ označíme jako $F(D)$. Pravděpodobnosti nepozorovatelných náhodných veličin H ponecháme v původním stavu. Po úpravě vypadá vztah následovně [7]

$$P(H|D) = \frac{F(D|H) P(H)}{F(D)} \quad (1.10)$$

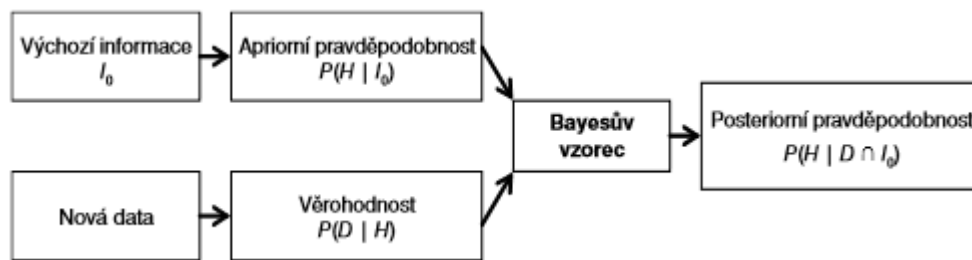
kde $P(H)$ značí priori funkci, což značí informace, které víme dříve, než začneme uvažovat nad pozorovanými daty (v některé literatuře se domnívají, že je přesnější značení $P(H|I_0)$, kde I_0 představuje stav před pořízením dat), $F(D|H)$ značí věrohodnostní funkci, často se vyskytující pod názvem likelihood, která nám udává pravděpodobnost toho, že při dané parametrické hodnotě H se v modelu budou vyskytovat data D , $P(H|D)$ značí posteriorní funkci tedy pravděpodobnost parametrických hodnot H , poté co začneme používat úvahy konkrétních dat (zde se také může v literatuře uvádět stejně jako u $P(H)$ přesnější značení, tedy budeme psát $P(H|I_0 \cap D)$ pro označení stupně důvěry po získání dat při respektování stupně důvěry $P(H)$ a původního stavu I_0), $F(D)$ značí evidenci, tedy celkovou pravděpodobnost dat D odvozenou sečtením přes jakékoli dostupné hodnoty parametru vážené jejich pravděpodobnostmi. Evidence se ale může často vynechat, protože není závislá na parametrických hodnotách H . Evidence bude dále zmíněna v kap. 1.11, kde má ale nesmírně důležitý význam a tam se vynechat nesmí. [7, 9]

Pokud tedy vynecháme evidenci, dostaneme vztah Bayesova vzorce

$$P(H|D) \propto F(D|H) P(H) \quad (1.11)$$

kde \propto představuje úměrnost místo rovnosti (zjednodušení). [7]

Celý proces získávání nových informací si můžeme ještě zopakovat na následujícím obrázku 1.1



Obrázek 1.1: Proces revize pravděpodobností po získání nových dat [9]

1.10.1. Zvolení prioru

Abychom mohli začít, musíme se zaměřit na volbu prioru. Jedna z nejkontroverznějších oblastí Bayesovské statistiky, nejčastěji zmiňovaná jejími odpůrci, je právě subjektivita v apriorním rozdělení, zmíněná v kap. 1.3. Pro podporu Bayesovské statistiky je důležité znovu zmínit, že priory musí splňovat určitá pravidla. Určují nám je dobře informované osoby, dále musí být založeny na relevantních informacích a faktech a nesmí být zkresleny žádnými předsudky. [7, 13]

Jakmile máme priorní informace, musíme se dostat k priornímu rozdělení. Možnosti, kterými jsme schopni se k němu dostat, jsou následující: [7]

- a) Z priorních informací přímo vyplyne priorní rozdělení $P(H)$
- b) Jako priorní rozdělení použijeme histogram, který získáme z pravděpodobností subintervalů, které jsme získali z rozdělení známého intervalu, ve kterém parametry leží
- c) Za priorní rozdělení vybereme funkci, která se precizně přiblíží histogramu (aproximuje se)
- d) Předpokladem je, že priorní rozdělení je v podobě funkcionálního tvaru, neznáme jen parametry

Pokud by došlo k situaci, že priorní rozdělení nezjistíme z priorních informací, můžeme použít konjugované rozdělení. Toto rozdělení nám zařídí to, že funkcionální forma výsledného posterioru bude stejná jako prioru. Mezi výhodu tohoto rozdělení patří použití docela jednoduchého výpočtu se zjištěním poměrně jednoduchých výsledků. Dále prvotně zmíněnou situaci můžeme řešit volbou neinformativního prioru nebo principem maximální entropie. Dále také empirickými nebo hierarchickými metodami a jinými. Volbu neinformativního prioru používáme, pokud máme minimum priorních informací o parametrech. Do této skupiny nám spadají např. referenční, Laplaceovy a Jeffreyovy priory. Neinformativní prior nám nepřináší žádnou priorní informaci, proto jsou řazeny do objektivních metod. Princip maximální entropie využijeme, pokud máme dostupnou nějakou informaci o nějaké charakteristice parametru, např. směrodatnou odchylku. [7]

1.10.2. Posteriorní funkce a modely

Pomocí Bayesova vzorce za pomoci odhadů parametrů můžeme spočítat posteriorní funkce. Odhadem parametrů je především myšleno nalezení pravděpodobnostního rozložení pro všechny možné hodnoty parametru a ne jen jako nalezení nejpravděpodobnější hodnoty parametru. [7]

Pokud chceme zjistit jen rozdělení, vycházíme z Bayesova vztahu bez evidence, tedy stačí spočítat posteriorní funkci jako úměrnou k součinu věrohodností a priori funkce. Pokud ale chceme zjistit pravděpodobnost přesně, musíme výsledek normalizovat. Víme totiž, že u pravděpodobnostního rozdělení musí být integrál roven jedné přes všechny hodnoty parametru. Při analýze dat se často setkáváme s tím, že pozorujeme v jeden čas jednu množinu dat a v druhý čas další množinu dat. Teď máme dvě možnosti, počkat až budeme mít sesbíraná všechna data nebo je můžeme analyzovat postupně. Klasická statistika počká, až budou všechna data sesbírána a teprve pak je začne vyhodnocovat. Oproti tomu u Bayesovské statistiky je velkou výhodou fakt, že data můžeme analyzovat i během pozorování nových dat. Tento fakt vychází z výpočtu posteriorní funkce. Pokud budeme mít pouze dvojice data a analyzovat situaci budeme, až budou celkově sesbíraná, provedeme výpočet [7, 13]

$$P(H | D1, D2) \propto F(D | H) P(H) \quad (1.12)$$

pokud budeme posteriorní funkci počítat postupně bude vypadat

$$P(H | D1, D2) \propto F(D2 | H, D1) P(H | D1) \quad (1.13)$$

A vypočítá se podle vztahu

$$P(H | D1) \propto F(D1 | H) P(H) \quad (1.14)$$

Při analýze dat je dobré připomenout pravidlo nezávislosti jednotlivých pozorovaných dat, které nám tedy přinese ve výsledku to, že dojdeme k jednotnému vztahu pro posteriorní funkci. Posteriorní rozdělení parametru hodnot je dobré na konci analýzy typických čísel (např. směrodatná odchylka) nebo intervalů (interval spolehlivosti). [7, 13]

Modely:

- Normální model

Normální model nám označuje normální rozdělení pravděpodobnosti. S tímto rozdělením se setkáváme nejčastěji. Pokud to více specifikujeme, patří sem ta data, která jsme schopni normálním rozdělením aproximovat. [7, 11]

- Poissonův model

Poissonův model se používá pro náhodnou veličinu, která v určitém objemovém nebo časovém intervalu určuje počet výskytů málo pravděpodobných jevů (vzácných

událostí), na rozdíl od binominálního rozdělení, které počítá počet případů ve známém počtu nezávislých případů. Počet případů v Poissonově rozdělení je tak veliký, že není znám. Nicméně pozorování binominálního modelu nám dává způsob pro začátek našeho vyšetřování poissonem. Příkladem tohoto rozdělení pravděpodobnosti může být veličina vyjadřující např. počet nosokomiálních infekcí v konkrétní nemocnici za týden. [7, 11]

- Binomický model

Binomický model spadá také mezi modely, se kterými se dost často setkáváme. U tohoto modelu je potřeba nezapomenout na podmínku, že pozorovaná data nejsou závislá, existují pouze dvě vzájemně se vylučující možnosti a pravděpodobnost, že tyto možnosti nastanou, je v čase konstantní. Jako příklad si můžeme uvést podíl pacientů, u nichž zelený zákal vedl ke ztrátě zraku. [7, 11]

1.11. Porovnání modelů

Existuje mnoho modelů, které pro pozorovaná data můžeme zvolit. Samozřejmě chceme použít ten model, který je jednoduchý a na data nejlépe pasuje. Abychom správně zvolili model, nám umožňuje určit evidence (najdeme ji ve jmenovateli u Bayesovského vzorce). Evidence má v tomto významnou roli. Říká nám, do jaké míry data modelu odpovídají. Tedy čím je vyšší, tím více na data model pasuje (platí v případě stejných priorních preferencí modelů). Akorát je vhodné upozornit, že i ten lepší model, který nám vyšel, nemusí být stejně tím nejlepším na daná data. Evidence nám jen říká, že ten model je lepší než druhý. [7]

Abychom se dozvěděli, který model je lepší, využijeme poměru posteriorů modelů. Model 1 budeme preferovat, pokud poměr posteriorů modelů bude znatelně větší než jedna. Naopak model 2 budeme preferovat, pokud bude poměr znatelně menší než jedna. Pokud by poměr posteriorů vycházel kolem jedné, nemůžeme upřednostnit ani jeden model. Naše data nám nedávají dostačující informace pro toto rozhodnutí. [7]

Abychom si ověřili, jestli ten lepší model nám skutečně odráží pozorovaná data, můžeme např. použít metodu, která se nazývá posteriorní prediktivní kontrola. Tato kontrola představuje simulaci dat našeho modelu. Pokud se simulovaná data důvěryhodně podobají našim konkrétním datům, jedná se o dobrý model. [7]

2. Použití v HTA

Bayesovské metody jsou celosvětově velmi používané v mnoha oborech i v oboru zdravotnické ekonomie. Pro nás je nejdůležitější HTA a jelikož se tento obor světově rozšiřuje, je podstatné pro jeho další rozšíření využít všech možných metod, které rozhodnou i v případech, které by nebyly zcela jasné. V tomto procesu je velké využití, kterému se věnuje celá tato kapitola.

2.1. Přehled

Z předchozí kapitoly vidíme, že Bayesovská statistika je tvořena z mnoha úseků a dá se využívat v mnoha oborech a HTA tedy není výjimkou. Tato metoda se dá definovat jako explicitní kvantitativní využití externích důkazů v navrhování, monitorování, analýze, interpretaci a hlášení o hodnocení zdravotnických technologií. [14]

Proč využíváme Bayesovské metody v HTA? Protože nám jsou schopny vyřešit složitější problémy, které bychom nemuseli jinou metodou spočítat, nebo by nebyly tak přesné. Všechny závěry s použitím těchto metod můžeme vypočítat ve složitých modelech. Bayesovská statistika nám může do popředí povytáhnout některou skutečnost, které bychom si jinak nemuseli všimnout a klást na ni důraz. Souhrnně tedy Bayesovské metody nám interpretují data ze studií s ohledem na vnější důkazy a úsudky, z kterých vytváříme závěry a tím přispíváme k rozhodování.

Bayesovská statistika je pro HTA vhodnější díky intuitivnějším a smysluplnějším vnitřním vztahům. U tohoto postupu je důležitá původní informace (prior) zmíněná v kap. 1.1. Je důležitá z toho důvodu, že nám může ovlivnit celý výsledek na rozdíl od klasické pravděpodobnosti, kde si jí nemusíme všimnout a brát v potaz. Proto hned úvodu Bayesovského postupu bychom měli věnovat minimálně stejně velkou pozornost jako zbytku procesu. [15]

Hned se potýkáme s myšlenkou, která hodně opřádá Bayesovskou statistiku, že data mohou být zkreslená, viz kap. 1.3. V Bayesovské statistice je znám částečný vliv subjektivních pocitů autora a může tím být částečně ovlivněn i celý projekt. Je několik celků, které si tyto studie nechávají zpracovávat: sponzoři (např. farmaceutický průmysl), kontrolní orgány, regulační orgány a koncoví spotřebitelé (např. agentura ovlivňující zdravotní politiku). Na druhou stranu je důležité zmínit, že se jedná o zdravotnický obor a proto by tento dost často napadaný aspekt měl být zanedbatelný, nikdo ho vědomě ovlivňovat nebude. Zde si nemůžeme dovolit riskovat. [14, 15]

Tyto metody jsou založené na něčem, co je ovlivněno něčím druhým, a zároveň probíhá ve stejnou dobu. Při použití Bayesovských metod musíme celý proces pozorně sledovat. Jestli jsme přesně vyčíslili data ze studií, jestli jsme je dobře použili a jaký software jsme zvolili. [16]

V nedávné době byl dokončen v ČR grantový projekt na fakultě informatiky a statistiky na Vysoké škole Ekonomické na téma Využití Bayesovských metod pro modelování úmrtnosti. Projekt probíhal od 1. 3. 2015 do 31. 12. 2016. Navrhovatelem i

řešitelem tohoto tématu byl Ing. Pavel Zimmermann, Ph.D. Jelikož tento projekt byl dvouletý, požadoval schválení pro pokračování a dne 5. 2. 2016 se grantová rada Fakulty informatiky a statistiky usnesla, že tento projekt je schválen na pokračování a navýšila mu i finanční prostředky. Dne 7. 2. 2017 byl tento projekt stejnou radou vyhodnocen jako splněn bez výhrad. [17, 18, 19]

2.2. Využití

Bayesovské metody se v HTA mohou uplatňovat v mnoha případech. Tyto metody se využívají např. u analýzy nákladové efektivity nových léků a léčby u nestandardních případů, když nemáme jasné informace (např. kolik lidí se vyléčilo atd.), s čímž úzce souvisí, když potřebujeme něco s něčím zkombinovat, např. spojení nákladové efektivity s metaanalýzou klinických dat, což pro nás v určitých případech bude velice přínosné. Tvorba ekonomických modelů je nezbytná pro podporu argumentů o efektivnosti nákladů. [15, 20]

Randomizované kontrolované studie můžou zahrnovat jak klasické postupy tak Bayesovské principy nebo jejich kombinace. Bayesovské klinické studie jsou formou adaptivních studií, které jsou závislé na principech Bayesovské statistiky. Než aby se čekalo na doběhnutí všech částí studie a pak se začal zpracovávat výsledek, jak se provádí u klasické statistiky, zpracovávají se výsledky u Bayesovského přístupu už během procesu a tím umožňují upravit některé parametry studie např. poměr mezi kontrolní a vyšetřovanou skupinou pacientů, čímž mohou zajistit lepší a přesnější výsledky. [21]

Bayesovské metody se dají využít nejen u metaanalýzy, ale také u metaanalýzy multivariačních náhodných efektů (MRMA) jak je uvedeno ve studii Multivariate meta-analysis of mixed outcomes: a Bayesian approach. MRMA představuje vhodný způsob pro syntetizování dat ze studií, které uvádějí více korelovaných výsledků. V této studii se zabývaly návrhem Bayesovského modelu právě pro MRMA smíšených výstupů. [22]

Bayesovské modely se často používají ke zmapování. Zmapovat se může jakákoli choroba (onemocnění), úmrtnost, porodnost atd. v jakémkoli směru (vlivu).

Jak už z předchozí kapitoly víme, Bayesovská statistika je aplikována při rozhodování pod vlivem nejistoty. Bayesovská pravděpodobnostní analýza nám dovoluje analyzovat s rozpětím systémů, které řídí výstupní nejistotu a zároveň slouží k identifikování nejvlivnějších modelových vstupů, výstupní nejistotu. [15]

Z minulé kapitoly víme, že Bayesovské sítě jsou dobrým pomocníkem při rozhodování pod vlivem nejistoty. S jejich pomocí lze kombinovat dostupná data s vlastními úsudky a spojit intuitivní grafické zobrazení problému s Bayesovskými metodami statistiky. [4]

Na počítání nejistoty je založen např. projekt, kde se vytvářela analýza úmrtnosti na úrovni 22 obcí s rozšířenou působností v Moravskoslezském kraji, který zpracovávala v letech 2007–2009 NRL pro GIS a celé to probíhalo v rámci projektu

OE236 – EUREKA/ISTAHIS/. V tomto projektu se analyzovala data o počtu úmrtí na nejvýznamnější příčiny v letech 2003-2006. Jelikož nebylo dostatek úmrtí na specifické příčiny (bere se každý rok zvlášť), nemohlo se využít klasického přístupu pravděpodobnosti, který je vypočten vzhledem k referenčním hodnotám. Výsledky by neměly směrodatnou hodnotu. Proto se využilo Bayesovských metod, které jsou schopny korigovat nestabilitu rizika a jsou dále schopny zhodnotit i vliv dalších okolností. Nestabilita rizika se v tomto případě schovává v malém počtu obyvatel na těchto územních jednotkách. [23]

Dalším příkladem využití Bayesovských metod je analýza citlivosti. Analýza citlivosti je metoda založená na modelování a stanovení rizik, ve kterých dochází ke změnám důležitých parametrů za účelem stanovení efektů těchto změn na chystaný výsledek. Důležitost podstatných parametrů je zde zcela nezpochybnitelná. Právě proto odhady týkající se těchto parametrů podléhají určitým druhům a stupňům rizika, protože ty mají zásadní vliv na výsledek. A právě nejistoty a nepřesnosti v odhadu pomáhá Bayesovská statistika eliminovat. Použití Bayesovské pravděpodobnostní citlivostní analýzy má přínos pro rozhodovací orgány tak pro sponzory. [15, 24]

Opakovaným problémem na poli zdravotnické ekonomie je porovnání nákladů a efektů různých léčebných postupů na dané onemocnění. Porovnáme dva léčebné postupy podle klinických dat podle nákladu a efektu ve dvou skupinách. Pokud máme nějaký nestandardní případ, nevyplývá nám přesný závěr, např. která léčba by byla výhodnější, využijeme Bayesovské metody. I pokud nám nastane takový případ, u kterého máme nedostatek informací už od začátku, můžeme využít Bayesovskou statistiku. [20]

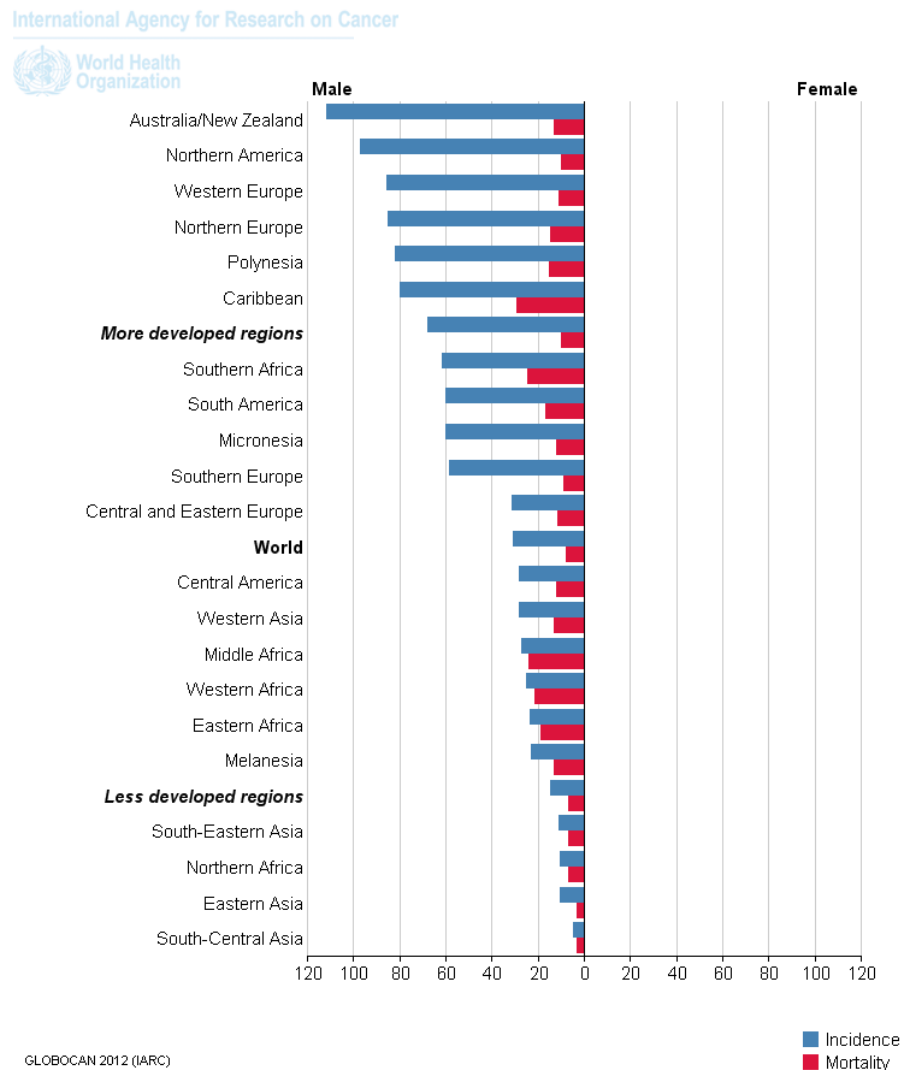
O využití Bayesovských metod v HTA nalezneme v dostupných databázích mnoho článků, knih, analýz, studií a dalších. Využitím Bayesovských metod v HTA se zabývá studie Use of implicit and explicit Bayesian methods in health technology assessment (Použití implicitních a explicitních Bayesovských metod v HTA). Cílem této studie bylo zjistit, zda se používání těchto metod v průběhu času mění. Studie se vypracovávala na člancích vydaných od roku 1997 do 2011. Z celkových 375 studií bylo vybráno 155 studií, které měly relevantní data. Po probádání a propojení jednotlivých informací ze studií bylo ve výsledku zjištěno, že používání Bayesovských metod v HTA stoupl z 0 na 80% za vymezených 14 let. Z této studie nám plyne, že během několika let došlo k nárůstu používání Bayesovských metod v HTA a do budoucna mají tyto metody vysoký potenciál se rozšiřovat ještě více. [25]

3. Základy radioterapie

Cílem praktické části je vypočtení účinnosti klinických výstupů pomocí Bayesovské statistiky na konkrétním příkladu. V tomto případě bylo zvoleno porovnání účinnosti protonové léčby s radioterapií s modulovanou intenzitou (IMRT) u rakoviny prostaty.

Tento konkrétní příklad byl zvolen z důvodu aktuálnosti tématu. Rakovina celkově stále zůstává jedním z nejzávažnějších medicínských problémů na světě.

Rakovina prostaty podle informací WHO z roku 2012 je v pořadí 4. nejčastější u obou pohlaví a ze 70% se vyskytuje ve vyspělých zemích světa. Ve vyspělých zemích je ale viditelná účinnost léčby, přesto tam zemře více lidí, protože jich více onemocní, viz obrázek 3.1. Pouze u mužského pohlaví se tato rakovina řadí na druhé místo a na 5. místo v příčině úmrtí. [26]



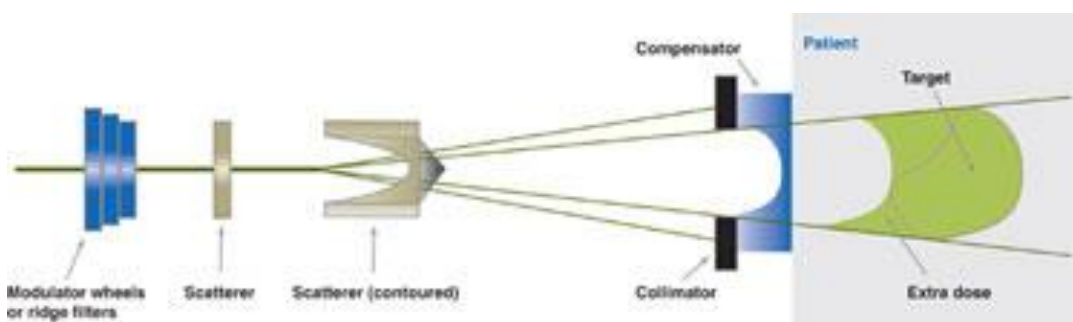
Obrázek 3.1: Předpokládané věkově standardizované počty onemocnění na 100000 lidí [26]

3.1. Protonová léčba

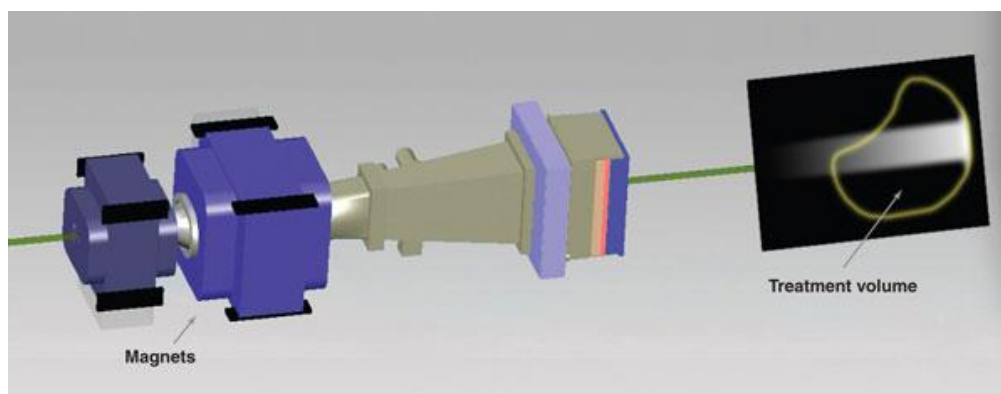
Protonová léčba je mladý způsob léčení rakoviny, jež slibuje dobré výsledky při nižším ohrožení pacienta vedlejšími účinky ozařování. Aktivně se používá od roku 1992 [27]. Tento druh léčby ještě není plně otestován, nicméně již můžeme vidět a porovnávat první výsledky. Bude třeba zjistit, zda je tato cesta správná, je-li její využití pro pacienty opravdu tolik přínosné a v neposlední řadě je důležité porovnat náklady na tento moderní druh léčby, které jsou mnohem vyšší než u klasického postupu, nicméně při jejich přínosech by mohly být plně ospravedlnitelné, protože zdraví by mělo být na prvním místě.

Budu tedy zjišťovat účinnost klinických výstupů pomocí Bayesovské statistiky. Tato práce není zacílena na nákladovou analýzu této metody, proto nebude spočítána, i když jak už bylo zmíněno, je toto také hodně diskutované téma.

Protonová léčba se rozděluje na dva typy léčby: pasivní a aktivní šíření. Pasivní šíření, znázorněné na obr. 3.2, zahrnuje jednoduchý a dvojitý pasivní rozptyl. Jednoduchý pasivní rozptyl se používá pro ozáření menší oblasti. Do protonového svazku je umístěn materiál, který protonový svazek rozptýlí do určeného místa. Při větším nálezu se použije dvojitý pasivní rozptyl, kde se do cesty paprsku položí dva materiály. Aktivní šíření, znázorněné na obr. 3.3, neboli scanování je řízeno PC, který řídí usměrnění paprsku pomocí magnetu.



Obrázek 3.2: Pasivní šíření protonového paprsku [28]



Obrázek 3.3: Aktivní šíření protonového paprsku [28]

Protony jsou šetrnější ke zdravým tkáním pacienta, což usnadňuje následnou rekonvalescenci. Protonová léčba má oproti klasické radioterapii známé zlepšení. Jako největší zlepšení můžeme považovat její přesnost a dále nemá dopad na zdravé tkáně za nádorem. Proto je šetrnější. Využití protonů při léčbě má nesporné výhody, ale přesto je na místě jistá zdrženlivost, neboť nevíme, zda a jak se případně projeví nežádoucí účinky v průběhu dalších let. [30]

V ostatních vyspělých státech se tato pokročilá technologie využívá podstatněji více než v České republice, ale i u nás už je pozorovatelný nárůst použití této léčby. [30]

V České republice u protonové radioterapie podle zákona č.200/2015 Sb.: *„výkon bude hrazen jen pokud byl proveden na základě indikace poskytovatele, který má statut centra vysoce specializované zdravotní péče v oboru onkologie udělený podle zákona o zdravotních službách.“* Centra vysoce specializované zdravotní péče v oboru onkologie se dle věstníku Ministerstva zdravotnictví [31] nazývají Komplexní onkologická centra. Vše vychází z platné legislativy a to konkrétně ze zákona č. 48/1997 Sb., který byl novelizován zákonem č.200/2015 Sb. *„Zákon č.200/2015 Sb. je zákon, kterým se mění zákon č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů, zákon č. 551/1991 Sb., o Všeobecné zdravotní pojišťovně České republiky, ve znění pozdějších předpisů, zákon č. 280/1992 Sb., o resortních, oborových, podnikových a dalších zdravotních pojišťovnách, ve znění pozdějších předpisů, a zákon č. 592/1992 Sb., o pojistném na veřejné zdravotní pojištění, ve znění pozdějších předpisů.“* [32, 33]

3.2. Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT)

IMRT byla podobně jako Bayesova statistika ovlivněna rozvojem informačních technologií, které vedly k realizaci této radioterapie v letech 1988-1994 navrženou v roce 1988 panem Brahmem. Vývojem této radioterapie došlo ke změnám v radiační onkologii a stala se nedílnou součástí léčby některých onkologických onemocnění. [34]

IMRT se řadí do konformního typu radioterapie 3D. Je to vyspělejší forma konformní radioterapie především v tom, že umožňuje vyslání paprsků o různé intenzitě. Např. během jednoho záření je vyslána vyšší dávka s vyšší intenzitou do orgánu s nádorem a dávka o nižší intenzitě do oblastí předpokládaného mikroskopického postižení, z čehož vychází dozimetrická výhoda oproti jiným radioterapiím. Obecně můžeme říci, že tato radioterapie má pozitivní dopad u těch onemocnění, u kterých je přínosem šetření zdravých okolních tkání. Principem této radioterapie je tedy modulace intenzity napříč svazkem záření. Dalším specifíkem je přizpůsobení svazku tvaru cílového objektu. [34, 35]

IMRT má velké využití u karcinomů krku a hlavy, kde díky své povaze šetří okolní rizikové oblasti, např. slinné žlázy, a to vše vede k vyšší kvalitě života po léčbě. To samé platí u karcinomů prostaty, kde dochází k šetření rekta. [34]

V kap 3.1 a 3.2 jsme popsali dva způsoby radiaoterapií. Na následujícím obrázku 3.4 můžeme vidět oblast ozáření u IMRT a PT. U IMRT (na obrázku vlevo) je vidět, že nádor byl zasažen nejvyšší dávkou, ale zasaženy byly i okolní tkáně. U protonové terapie (na obrázku vpravo) byl nádor a malá část okolních tkání ozářena plnou dávkou, nicméně vzdálenější tkáně nebyly zatíženy takovou měrou.

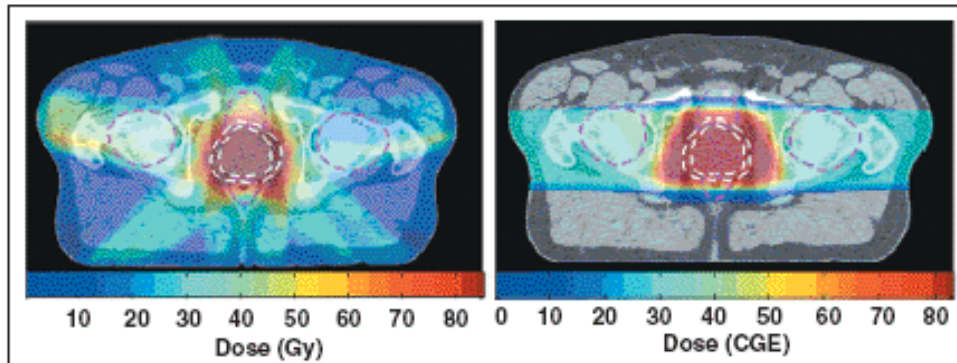


Figure 1: Protons vs Photons—Photon IMRT plan (left) and proton plan (right) to 79.2 GyE. CGE = cobalt gray equivalent; IMRT = intensity-modulated radiation therapy. Adapted, with permission, from Trofimov et al.[11]

Obrázek 3.4: Porovnání oblasti ozáření mezi protonovou léčbou a IMRT [29]

4. Metody

4.1. Bayesovské metody obecně

Pokaždé, když se chceme rozhodnout, můžeme většinou volit minimálně ze dvou možností a dost často si nejsme jisti, kterou variantu zvolit, aby samozřejmě pro nás byla co nejlepší. Jaké budou důsledky mého rozhodnutí? Přesně v případě, kdy nejsme schopni tyto důsledky určit, pojednáváme o rozhodování za neurčitosti. Abychom splnili naši zmíněnou podmínku vhodnosti pro nás, musíme v rámci možností minimalizovat míru neurčitosti, což přesně znamená vzít, získat a využít informace, které umožní co nejlépe předpovídat důsledky jednotlivých rozhodnutí. Nalezneme mnoho možností jak představit neurčitost (např. pravděpodobnostní modely). Nástrojem, který nám umožní získávat a zpracovávat informace směřující ke snížení neurčitosti patří statistika. A právě Bayesovská statistika patří k jedněm z nejpropracovanějších postupů v rozhodování za neurčitosti. [36]

Bayesovská statistika je často nazývána jménem normativní. Normativní z toho, že máme předem stanovené podmínky, na kterých jsou založené navrhované rozhodovací strategie. A díky předem stanoveným podmínkám se dají tyto navržené strategie považovat za soudržné a racionální. Nejedná se tedy o deskriptivní statistiku, která modeluje skutečné rozhodování v konkrétních podmínkách, což je cílem. Míra neurčitosti je také snižována získáním informací z dat. [36]

V Bayesovské statistice je tedy neurčitost v rozhodovacím procesu představována pomocí pravděpodobností a náhodných veličin. Náhodné veličiny představují ty veličiny, u kterých jejich hodnoty nemůžeme přesně určit. Tzv. ztrátové funkce, které závisí na zvoleném rozhodnutí a dalších náhodných veličinách, nám představují cíle rozhodování. Samozřejmě mi chceme navrhnout takové rozhodnutí, abychom minimalizovali střední hodnotu ztrátové funkce. [36]

Při využití v běžné praxi mají Bayesovské metody dvě hlavní výhody. První výhodou je, že můžeme docela jednoduše při minimalizaci očekávané ztráty (zaručení racionality rozhodovacího procesu) popsat rozhodování za neurčitosti (i dynamické úkoly). Druhou výhodou je, že apriorní informace je neimplicitně představována prostřednictvím apriorní hustoty. Bez apriorní informace se u některých úkolů neobejdeme např. při nedostatku dat, proto je pro nás tak důležitá. [36]

Z úvodu této kapitoly tedy vychází to, že Bayesovské metody jsou založené na geniální a přitom jednoduché myšlence: Všechny neznámé parametry vyskytující se v úloze jsou považovány za náhodné veličiny [36]. Jelikož všechny neznámé veličiny považujeme za náhodné, snižujeme je za pomoci Bayesova vzorce (kap. 1.4.)

Při využití Bayesovských metod vycházíme ze základních kroků (principů), kterým se věnovala celá kapitola 1.

Dost často se nám může v praktické části stát, že se setkáme s velice složitými výpočty např. integrály, které často nemůžeme spočítat analyticky ani běžnými

početními metodami, jak už bylo také zmíněno v kap. 1. A právě na toto naaplikujeme Bayesovské metody, často nazývané vzorkovací metody MCMC. Tyto metody nám vyřeší před chvílí neřešitelný problém. [36]

4.1.1. Metoda Monte Carlo

Metoda Monte Carlo je číselné řešení pravděpodobností i deterministických úkolů za pomoci vícečetného opakování náhodných pokusů. Tato metoda se používá u těch úkolů, jejichž analytické řešení by vyžadovalo mnoho času a úsilí. Tato metoda byla vymyšlena při hraní karet, když matematika S. Ulama zajímalo, s jakou pravděpodobností má s rozdanou kombinací šanci na výhru. Tato otázka byla analyticky velmi těžko řešitelná, a proto vymyslel, že pokud bude hrát hru stále dokola a sledovat její výsledky, bude moci udělat empirický odhad této pravděpodobnosti. Naštěstí v té době již měl k dispozici počítač, který mohl simulaci udělat místo něho. S tímto nápadem se svěřil svému kamarádovi J. von Neumannovi, který jej hned využil k řešení problému chování atomových částic. Jak tedy víme, tato metoda se zakládá na opakování náhodných pokusů, které jsou realizovány na počítačovém modelu pseudonáhodnými čísly. [37]

4.1.2. Metoda MCMC

Metody MCMC jsou postaveny na Monte Carlo simulaci ze stacionárního rozdělení markovských procesů a leží na docela dlouhou dobu známé myšlence řešit úlohy opakovaným náhodným vzorkováním. Tato metoda vychází z poznatků z výše zmíněné kapitoly 4.1.1. a z Markovských řetězců. [37]

Markův řetězec je děj, při kterém systém přechází mezi různými stavy. Platí zde to, že pravděpodobnosti přechodu do následujícího stavu závisí jen a pouze na stavu předchozím (současném stavu). Tato charakteristika často nazývaná Markovská se dá vyjádřit diagramem, ke kterému jsou přiřazeny pravděpodobnosti přechodu do dalšího stavu. Pro představu to jednoduše znamená, že začneme buď u náhodně vybraného, nebo předem definovaného stavu se vzorky a substitučními parametry, které definují počáteční stav řetězce. Poté je modifikací vzorků navržen nový stav řetězce a počítá se pravděpodobnost a buď se nový stav akceptuje nebo se zůstane v původním, tedy se zamítne. Takto celý řetězec běží dál, až se utvoří soubor vzorků s velice podobnou pravděpodobností. Můžeme říci, že řetězec konvergoval ke stabilní hodnotě pravděpodobnosti. Aby se vše kontrolovalo, provádí se série několika nezávislých řetězců, která vychází vždy z počátečního stavu. [5, 37, 38]

U metody MCMC vlastně spouštíme řetězce a musíme vědět, kdy a proč jej navrhne, kdy jej zamítneme, kdy ho spustíme, až dosbíráme vzorky. Na hledání chyb máme dost času, než řetězec doběhne. [5]

Tuto metodu můžeme obecně využít všude, kde se potýkáme s pravděpodobnostními modely vedoucí ke složitým rozdělením. Dále je můžeme rozdělit

do dvou skupin, tedy buď do již zmíněných složitých výpočtů (integrálů), nebo když chceme generovat výběry z komplikovaného modelu, který nás zajímá. [38]

Když chceme generovat z nějakého pravděpodobnostního rozdělení, tak zrealizujeme markovský řetězec, jehož stacionární rozdělení je požadované rozdělení. Simulujeme markovský řetězec a po dostatečně velkém počtu kroků dostaneme přibližně výběr z daného rozdělení, pokud jsou splněny jisté předpoklady na řetězec, které zaručí, že limitní rozdělení existuje a splývá se stacionárním. [38]

Než začneme spouštět markovský řetězec s daným stacionárním rozdělením, zajímá nás, jak ho zkonstruovat a jak dlouho mít řetězec spuštěný. Konstrukce řetězce s daným stacionárním rozdělením není tak pomocí mnoha postupů, složitější oproti tomu je určit, kde řetězec zkonvertuje k limitnímu rozdělení s rozumnou chybou. K tomuto zjištění využijeme algoritmy, které nám určují přesný výběr z limitního rozdělení a to ve finálním, ale náhodném čase. Algoritmy, které se využívají, jsou: Gibbsův algoritmus a Metropolisův-Hastingsův algoritmus, který představuje algoritmus vzorkování. [38, 39]

4.1.3. Metoda MC³- Metropolis-Coupled Markov Chain Monte Carlo

Tato metoda vychází z použití MCMC. MC³ nevyužívá pouze jeden Markovův řetězec, ale několik paralelních odstupňované různou teplotou. Studený řetězec je hlavní a chová se, jako kdyby byl jeden, a zahřáté řetězce prohledávají zbytek soubor v okolí. Hlavní řetězec se může zaseknout v lokálním optimu. Během procesu může dojít k prohození dvou řetězců. [40]

4.1.4. Bayesova síť

Bayesova síť patří mezi grafické pravděpodobnostní modely. Tato síť uceleně popisuje pravděpodobnostní rozdělení všech zkoumaných událostí. Tuto síť si můžeme představit jako orientovaný acyklický graf. Vrcholy představují proměnné a hrany představují vztahy podmíněných závislostí mezi proměnnými. Jednotlivé jevy propojené v síti nazýváme uzly. [41]

Výhodou Bayesovských sítí je jejich intuitivnost. Pro orientaci a představu je jednodušší pochopit z grafu přímé vztahy mezi událostmi a místním rozdělením pravděpodobnosti než výsledné rozdělení pravděpodobnosti popisující mnoho jevů současně. [41]

Abychom vytvořili Bayesovskou síť, musíme si definovat strukturu a nastavit parametry rozdělení podmíněné pravděpodobnosti pro vrcholy. Určení parametrů je mnohem jednodušší než určení struktury. Stejně je tomu i s určením sítě, když jsou všechny vrcholy určené, než když na některém chybí data nebo je skrytý. [41]

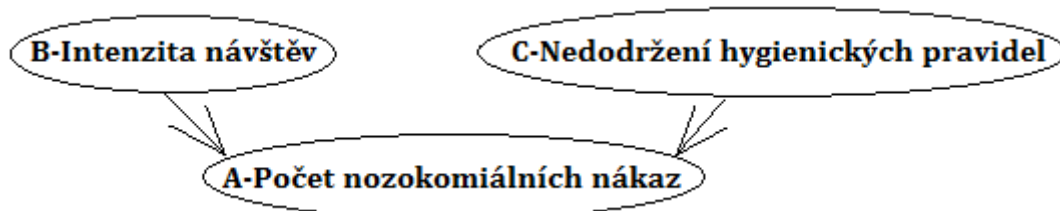
Základním úkolem výpočtu pravděpodobností Bayesovské sítě je jeden náhodný uzel A a dva rodičovské uzly B a C. Uzel A je na rodičovských závislý (jak na obrázku č. 4.1 naznačují šipky). Většinou se předpokládá, že uzly A, B a C můžeme popsat

konečným počtem diskretních stavů, jejichž výskyt je popsán určitým rozdělením pravděpodobnosti (pokud se u uzlů B a C vyskytnou disjunktní jevy, neplatí následující vztah $P(A)$, ale je upraven pomocí věty o úplné pravděpodobnosti). [3]

Vše si můžeme ukázat na obrázku 4.1. Uzel A představuje počet nozokomiálních nákaz a je závislý na počtu návštěv a na nedodržení hygienických pravidel. Nozokomiální nákazy může ovlivnit mnoho dalších faktorů, ale pro ilustraci budeme brát pouze tyto dva jmenované. Jestliže tedy náhodný uzel A je závislý na rodičovských uzlech B a C, je rozdělení pravděpodobností uzlu A dáno vztahem

$$P(A) = P(A|B, C)P(B)P(C) \quad (1.15)$$

kde $P(A|B, C)$ představuje podmíněnou pravděpodobnost stavu A za předpokladu, že nastaly jevy B a C. $P(B)$ a $P(C)$ označují rozdělení pravděpodobnosti A v B. Tento vztah a upravený vztah (s disjunktními jevy) se často používá při vyhodnocování Bayesovských sítí. [3]



Obrázek 4.1: Příklad uplatnění Bayesovských sítí pro výpočet pravděpodobností

Bayesovské sítě mají široké spektrum využití např. v expertních a doporučujících systémech, v podpůrných systémech, při modelování medicínských a technických aplikací, při spojování dat, v rozhodování a při zpracování textu a obrazu. Jedním z konkrétních příkladů použití Bayesovské sítě nalezneme v medicínských systémech. Jedná se o systém QMR-DT (rychlá lékařská příručka = quick medical reference). Funguje to tak, že na základě symptomu je odvozena podmíněná pravděpodobnost jednotlivých chorob. V tomto systému se využívají různé aproximační metody, protože se jedná o velice rozsáhlý systém. [41]

4.1.5. Bayesovo rozhodovací pravidlo

Bayesova statistika leží, jak už bylo mnohokrát řečeno, na rozhodování v nejistotě. Při rozhodování v podmínkách rizika, můžeme využít i Bayesovo rozhodovací pravidlo. Toto pravidlo poukáže na lepší variantu. Pravidlo bere v potaz očekávaný užitek varianty při dosažení cíle za určitých podmínek, které jsou pravděpodobné, že nastanou. [42]

4.1.6. Bayesova metoda průměrování - BMA

Bayesova metoda průměrování, v angličtině označovaná Bayesian model averaging, oproti klasickému nebo váženému průměru, využívá další známé vlastnosti. Např.

nebere v potaz jen to, jaká zdravotnická technologie má lepší hodnocení, ale bere v úvahu i to, kolika lidmi byla hodnocena a do výpočtu zahrne konstantu K , která je spočtena: [43]

$$K = H x_H \quad (1.16)$$

H – celkový počet hodnocení,

x_H – průměrné hodnocení,

a ta se dosadí do rovnice:

$$x_B = \frac{K + \sum_{i=1}^n x_i}{H+n} \quad (1.17)$$

x_B – Bayesovský průměr

x_i – jednotlivá hodnocení

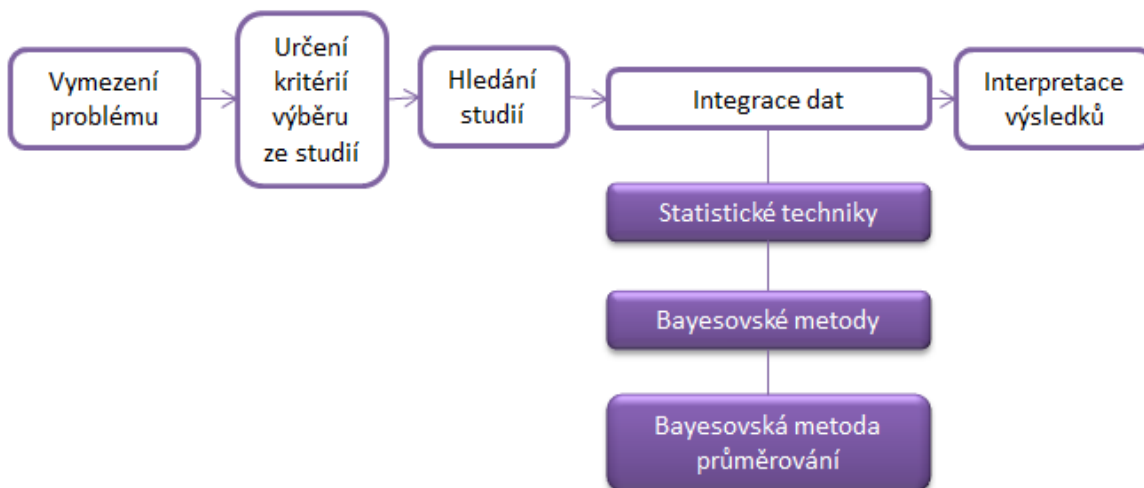
n – celkový počet hodnocení

Bayesův průměr nám umožňuje lépe zařadit nové prvky (např. studie) s malým počtem hodnocení. Prvek s jedním perfektním hodnocením se nedostane na první místo, ale pouze nad průměrné hodnocení všech zohledněných prvků (např. studií), neboť malé hodnocení může být zkreslující. Prvek s velkým počtem hodnocení nebude příliš ovlivněn, protože při velkém počtu hodnocení má výsledné hodnocení mnohem větší váhu.

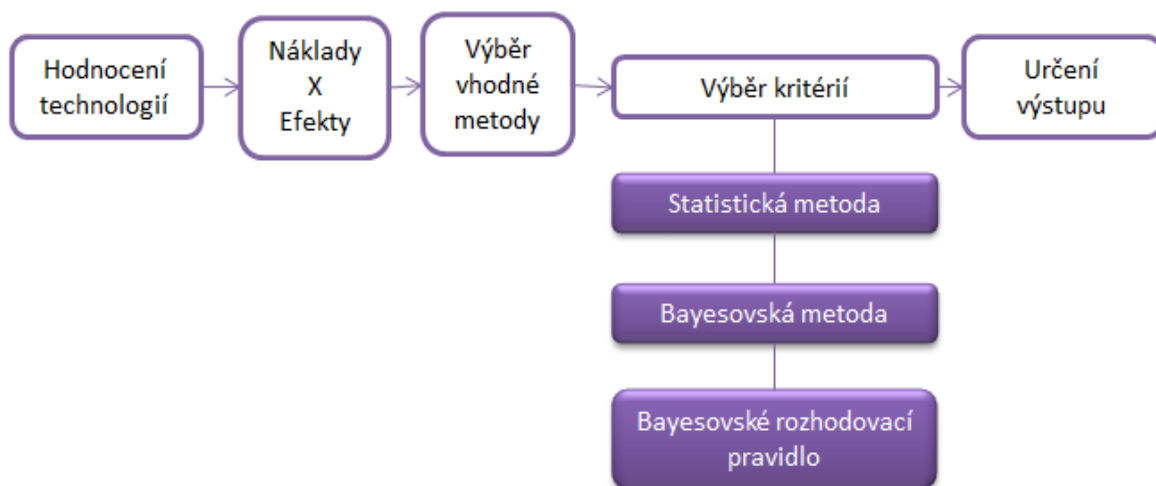
4.2. Procesní mapy Bayesovských metod aplikovaných v HTA

Při jakémkoli postupu si vždycky musíme rozmyslet, jaký bude první krok. Nejdříve je důležité vymezení problému. Poté musíme promyslet, jaké kroky jsou potřeba k vyřešení a k dalšímu postupu procesu. Jako schématické znázornění průběhu procesů se používá procesní mapa. Procesní mapa je model utříděných určitých navazujících činností převážně používaných k naplnění cíle. Většinou se používá u modelování procesů ve firmě, ale zde bude použita pro znázornění využití Bayesovských metod v HTA.

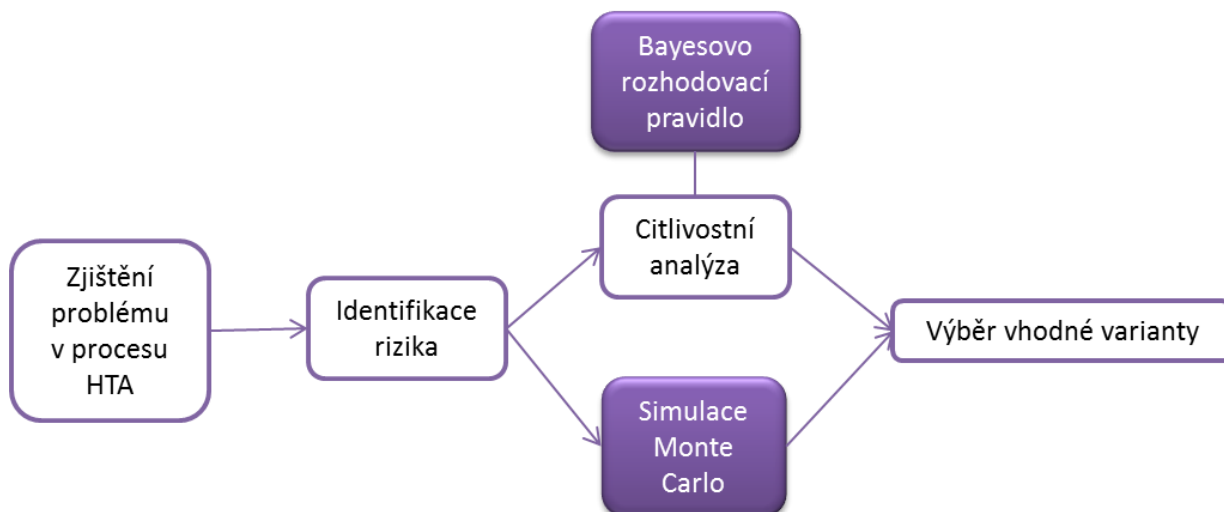
Z kapitoly č. 2 vyplynulo, že Bayesovské metody jsou hodně využívány. Proto tedy i v HTA se dají dobře využít skoro na všech částech procesu HTA. Obrázky 4.2, 4.3 a 4.4 jsou jen obecnou ukázkou využití výše zmíněných Bayesovských metod v HTA.



Obrázek 4.2: Procesní mapa využití Bayesovských metod v integračních metodách – př. metaanalýza



Obrázek 4.3: Procesní mapa využití Bayesovských metod obecně v metodách analýz nákladů



Obrázek 4.4: Procesní mapa obecně při rozhodování v podmínkách rizika v HTA

4.3. Výběr studií

Systematickou rešerši jsem provedla za úkolem získání dat ze studií zabývajících se tématem protonové léčby versus radioterapie s modulovanou intenzitou u rakoviny prostaty.

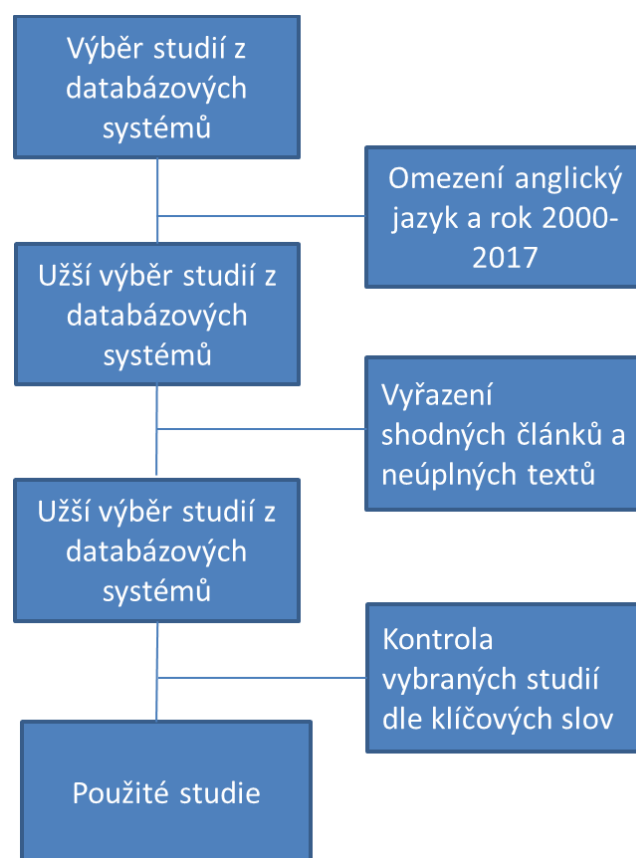
Studie jsem vybrala pomocí následujících zdrojů: PubMed, Science Direct, Wiley Online Library, Springer Ling, Google Scholar. Dále bylo hledání omezeno podle dalších parametrů: anglický jazyk, rok 2000-2017.

Nejdříve jsem začala přes metavyhledávač SUMMON. Při zadání prvních klíčových slov „clinical outcomes proton versus IMRT prostate cancer“ jsem začala na 753 výsledcích vyhledávání. Při výběru studií jsem nejdříve postupovala omezením, dále vyřazením shodných textů, neúplných textů, článků, které se netýkaly klinických výstupů (např. zabývaly se nákladovou efektivitou atd.), kontrolou klíčových slov atd. Vzhledem ke specifickému tématu, jež zpracovávám, se mnoho studií nezabývalo konkrétní otázkou, kterou řeším, moje konkrétní představy zmínily jen obecně a soustředily se na jiné výsledky, a proto jsem je musela také vyřadit. Po vyřídění všech těchto studií jsem dospěla ke dvěma studiím, jež vyhovovaly mým konkrétním parametrům.

Za prioritní považuji studii Comparative Effectiveness Study of Patient-Reported Outcomes After Proton Therapy or Intensity-Modulated Radiotherapy for Prostate Cancer. Jedná se o nerandomizovanou studii s prospektivně sbíranými daty. Při výběru byla hledána randomizovaná studie, ale žádná vhodná nebyla nalezena. Od července 2012 probíhá randomizovaná studie registrovaná jako National Clinical Trial (národní klinická hodnocení) identifikovaná NCT01617161. Její předpokládané ukončení je plánováno na prosinec 2018 [49]. Jediná nalezená randomizovaná studie je

studie Randomized Trial Comparing Conventional-Dose With High-Dose Conformal Radiation Therapy in Early-Stage Adenocarcinoma of the Prostate: Long-Term Results From Proton Radiation Oncology Group/American College of Radiology 95-09 (randomizovaný hodnocení porovnávající konvenční dávku s vysokou dávkou konformní radiační terapie v počátečním stádiu adenokarcinomu prostaty: dlouhodobé výsledky ze skupiny protonové radiační onkologie/ americká vysoká škola radiologie 95-09) [44]. Jelikož tato studie má za cíl porovnávat dávky radioterapií, nebyla zařazena do mých vybraných studií, které porovnávají léčby mezi sebou.

Postup výběru ukazuje následující diagram:



Obrázek 4.5: Diagram výběru studií

4.4. Komparativní analýza

Komparativní analýza porovnává mezi sebou výsledky. V práci bude použita u porovnání mých výsledků s výsledky studie, ze které jsem použila data.

4.5. Výběr klinických výstupů

Jako hlavní studii, ze které čerpám data, jsem zvolila už výše zmíněnou studii Comparative Effectiveness Study of Patient-Reported Outcomes After Proton Therapy or Intensity-Modulated Radiotherapy for Prostate Cancer. Jako další použitou studii

jsem zvolila studii Patient-reported outcomes after 3-dimensional conformal, intensity-modulated, or proton beam radiotherapy for localized prostate cancer.

Vybrané studie a jejich charakteristiky nalezneme v tabulce 4.1.

Tabulka 4.1: Použité studie a jejich charakteristiky [45, 46]

Název studie	Autor	Rok vydání	Sledované období po léčbě	Klinické výstupy
Comparative Effectiveness Study of Patient-Reported Outcomes After Proton Therapy or Intensity-Modulated Radiotherapy for Prostate Cancer	Hoppe, Bradford S; Michalski, Jeff M; Mendenhall, Nancy P; Morris, Christopher G; Henderson, Randal H; Nichols, Romaine C; Mendenhall, William M; Williams, Christopher R; Regan, Meredith M; Chipman, Jonathan J; Crociani, Catrina M; Sandler, Howard M; Sanda, Martin G; Hamstra, Daniel A	12/2013	6 měsíců 1 rok 2 roky	EPIC dotazník pro zjištění kvality života – výstupy z jednotlivých otázek
Patient-reported outcomes after 3-dimensional conformal, intensity-modulated, or proton beam radiotherapy for localized prostate cancer	Phillip J. Gray; Jonathan J. Paly; Beow Y. Yeap; Martin G. Sanda; Howard. M. Sandler; Jeff M. Michalski; James A. Talcott; John J. Coen; Daniel A. Hamstra; William U. Shipley; Stephen M. Hahn; Anthony L. Zietman; Justin E. Bekelman; Jason A. Efstathiou	2/2013	2/3 měsíce 1 rok 2 roky	EPIC a PROST-QA dotazník pro zjištění kvality života – výstupy z jednotlivých otázek

4.5.1. Comparative Effectiveness Study of Patient-Reported Outcomes After Proton Therapy or Intensity-Modulated Radiotherapy for Prostate Cancer

Cílem této studie bylo porovnání výsledků kvality života (QOL) pacientů po protonové léčbě a po IMRT u rakoviny prostaty. [45]

Informace od pacientů se získávaly pomocí dotazníků Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) – 26. Tento dotazník je nástroj, který pokrývá 5 oblastí: močovou inkontinenci (UI, 4 otázky), močové problémy (UO, 4 otázky), funkce střev (BS, 6 otázek), sexuální funkce (SS, 6 otázek) a hormonální funkce (HF, 5 otázek). Každá otázka je ohodnocena od 0 do 100, kdy 100 znamená žádné problémy a 0 představuje závažný problém v konkrétní oblasti. Byla porovnána prospektivně shromážděná data z dotazníků EPIC od 2 skupin pacientů, kteří podstoupili léčbu PT a IMRT. [45]

Floridská univerzita schválila studii, která zahrnovala 1482 mužů s rakovinou prostaty, kteří se léčili na Floridské univerzitě pasivně rozptýleným PT mezi lety 2006 až 2010. Pacienti byli vyloučeni, pokud nedokončili léčbu (n=6), nesplňovali podmínky studie (n=19), nebo podstoupili další léčbu (n=116), takže ve skupině PT zůstalo 1243 mužů. Dotazníky EPIC byly shromážděny papírovou formou (před březnem 2009), nebo zabezpečeným portálem zdravotních záznamů dostupným přes internet (po březnu 2009) po 6 měsících, 1 roce a potom každoročně. [45]

Specifické detaily PT simulace a léčby byly oznámeny dříve. Pacienti dostali 1,8-2 gray (Gy, relativní biologická efektivita) v dávce, většina (99%, n=1226) dostala mezi 78 Gy a 82 Gy po 2 Gy v dávce. [45]

Druhá skupina obsahovala 204 mužů z dříve uvedené studie Prostate Cancer Outcomes and Satisfaction with Quality Assessment (PROSTQA), kteří se léčili v 9 univerzitních nemocnicích pomocí IMRT a vyplnili dotazníky EPIC-26 před léčbou a potom za 2 měsíce, 6, 12 a 24 měsíců po léčbě. Tito pacienti se léčili mezi březnem 2003 a březnem 2006. V závislosti na pravidlech jednotlivých institucí, léčba sestávala z IMRT prostaty, včetně nebo bez semenných váčků, bez ozáření pánve, v dávkách od 75,6 do 79,2 Gy po 1,8-2 Gy v jedné dávce. Data jednotlivých dávek pacientů IMRT nebyla dostupná, ale pro porovnání byly dostupné minimální a maximální dávky pro plánovaný cílový objem se stejnými parametry dávek ve skupině PT. Z důvodu rozdílů v užívání hormonů mezi skupinami nebyly sledovány rozdíly v hormonálních funkcích nebo v hormonálních otázkách. [45]

Pro všechny statistické analýzy byl použit software SAS a JMP (SAS Institute, Cary, Severní Karolína). Pomocí Fisherova exaktního testu pro kategoričké proměnné a pomocí Wilcoxonova znaménkového testu pro spojité proměnné se srovnávaly rozdíly u dvou skupin pacientů podle předléčebných charakteristik (specifika pacientů, léčby a nemoci). Pomocí dalších statistických testů byla provedena selekce pacientů, jež byli zahrnuti do statistického porovnání, aby vznikl komplexní soubor dat. Pacienti, jejichž charakteristiky nesplňovaly podmínky pro účast, byli z tohoto souboru vyškrtnuti. [45]

Výsledkem studie je, že při léčbě rakoviny prostaty mezi léčbou IMRT a PT nebyly zjištěny významné rozdíly. Jediné rozdíly ve výsledcích od původních informací, které dosáhly minimálního detekovatelného rozdílu, byly pozorovány pro funkci střev (skupina otázek BS) po 6 měsících, 1 roku a 2 letech pro IMRT a po 1 a 2 letech pro PT. [45]

Zjištění této studie poskytují významné a porovnatelné QOL výstupy pro pacienty s rakovinou prostaty, kteří prošli léčbou IMRT nebo PT. Ačkoli byly pozorovány podobné střevní, močové a sexuální výsledky, byly také pozorovány potenciální rozdíly ve specificky funkčních výstupech jako krvácení, rektální urgencya a střevní frekvence. Tyto malé rozdíly mohou reflektovat lehké rozdíly radiačních dávek mezi IMRT a PT, rozdíly v patientských charakteristikách nebo obojí. Pro ověření těchto zjištění a identifikaci souvisejících mechanismů, které do nich zasahují, bude nutné další vyšetřování a další tvorba studií. [45]

4.5.2. Patient-reported outcomes after 3-dimensional conformal, intensity-modulated, or proton beam radiotherapy for localized prostate cancer

Tato studie je velice podobná předchozí studii. Publikována byla v únoru 2013. Tato studie oproti předchozí zahrnuje ještě třetí způsob léčby. Jedná se o nerandomizovanou studii s prospektivně sbíranými daty. [46]

Byla shromážděna a zhodnocena nejaktuálnější data QOL od pacientů ze tří prospektivních kohortních studií zahrnujících pacienty s lokalizovaným karcinomem prostaty, kteří dostali radiační terapii. Skupina pacientů, jež byla léčena PT zahrnovala 95 mužů, kteří byli léčeni v Massachusetts General Hospital od srpna 2004 do prosince 2008 a byli dotazováni (dotazníky EPIC) před léčbou, po 3 měsících, po 12 měsících a po 24 měsících od začátku léčby. Skupina pacientů léčených IMRT zahrnovala 153 mužů, kteří v období od března 2003 do března 2006 dostávali léčbu v devíti univerzitních nemocnicích, a byli dotazováni (dotazníky PROST-QA) před terapií, po 2 měsících, 12 měsících a 24 měsících po zahájení léčby. [46]

Vlastnosti skupin byly porovnány pomocí přesného Fisherova testu nebo testu Kruskal-Wallis. [46]

Z výsledků této studie je patrné, že po 2 letech od léčby pacienti nereportovali žádné významné rozdíly v QOL mezi jednotlivými skupinami. Jediné výkyvy byly po léčbě u pacientů ze skupiny IMRT, jež pocítovali krátce po léčbě zhoršení QOL v oblasti urologických problémů a inkontinence a potom u pacientů protonu po 12 měsících, kteří měli mírně horší problémy v oblasti urologických problémů. Nicméně se po 2 letech tyto výkyvy srovnaly a mezi jednotlivými druhy léčby nebyly zřejmé rozdíly v QOL pacientů. [46]

Samozřejmě i tato studie má své omezení. Při prvním dotazování po léčbě byl rozdíl jednoho měsíce. Dále ačkoli byla sbírána stejná data, byla ze dvou různých

dotazníků, tedy otázky mohly být pochopeny malinko jinak. Proto i tuto studii bude vhodné potvrdit další nezávislou randomizovanou studií. [46]

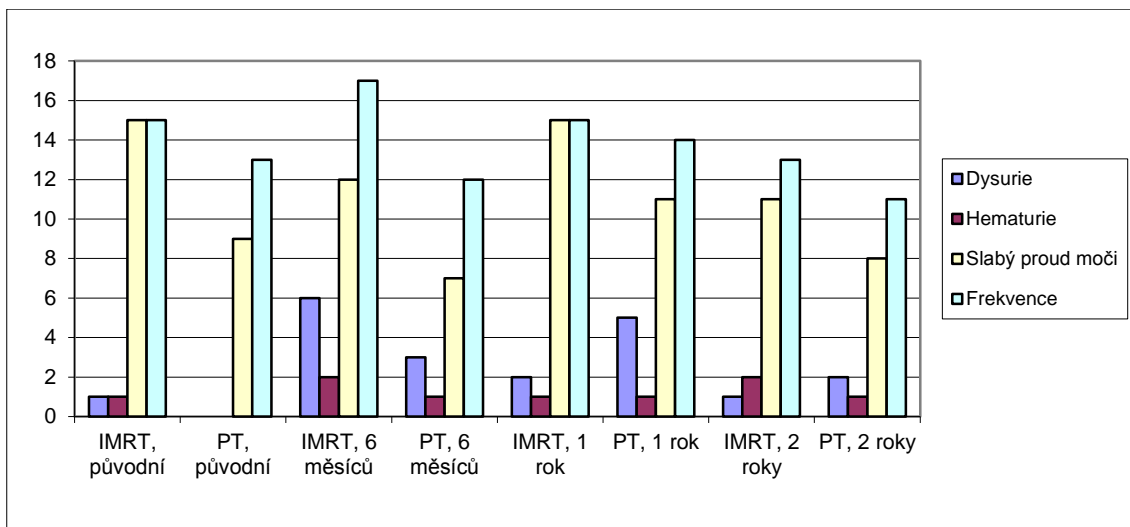
4.6. Klinické výstupy

Jako klinické výstupy byla použita data ze Studie Comparative Effectiveness Study of Patient-Reported Outcomes After Proton Therapy or Intensity-Modulated Radiotherapy for Prostate Cancer. Jsou to výstupy po jednotlivých otázkách z EPIC dotazníků. V těchto studiích nebyla řešena rekurence onemocnění, proto hlavními výstupy jsou následné pacientovy obtíže po léčbě v těchto oblastech: močové problémy, inkontinence, funkce střev a sexuální funkce. V každé oblasti bylo dotazováno více obtíží. Vše je znázorněno v tabulce 4.2. [45]

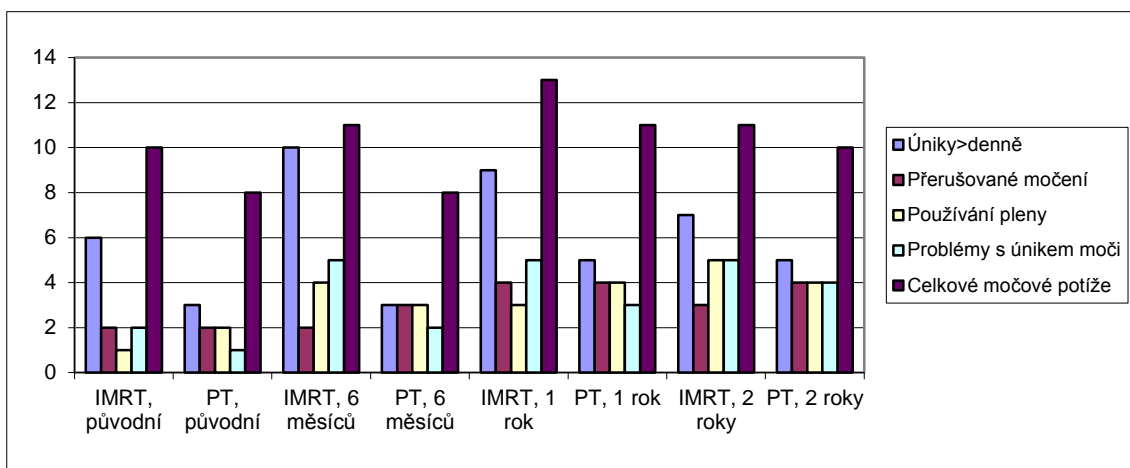
Otázka	Původní		6 měsíců		1 rok		2 roky	
	IMRT, %	PT, %	IMRT, %	PT, %	IMRT, %	PT, %	IMRT, %	PT, %
Počet pacientů	204	1212	192	1115	191	1093	177	963
Močové problémy								
Dysurie	1	0	6	3	2	5	1	2
Hematurie	1	0	2	1	1	1	2	1
Slabý proud moči	15	9	12	7	15	11	11	8
Frekvence	15	13	17	12	15	14	13	11
Inkontinence								
Úniky > denně	6	3	10	3	9	5	7	5
Přerušované močení	2	2	2	3	4	4	3	4
Používání pleny	1	2	4	3	3	4	5	4
Problémy s únikem moči	2	1	5	2	5	3	5	4
Celkové močové potíže	10	8	11	8	13	11	11	10
Funkce střev								
Naléhavost	3	2	9	5	13	8	15	7
Frekvence	2	1	8	3	8	6	10	4
Fekální inkontinence	1	1	4	2	3	3	3	3
Krvavá stolice	2	0	2	2	6	8	7	8
Rektální bolesti	3	1	5	2	3	3	6	2
Celkové střevní potíže	3	2	8	4	10	9	11	7
Sexuální funkce								
Slabá erekce	36	25	46	33	49	41	53	42
Problémy s orgasmem	31	21	40	27	45	32	42	32
Erekce není pevná	47	33	56	39	59	47	59	49
Nespolehlivá erekce	45	34	51	41	58	47	60	48
Špatná sexuální funkce	34	29	43	35	46	41	47	44
Celkové sexuální problémy	17	21	29	29	30	36	33	35

Tabulka 4.2: Vybraná data [45]

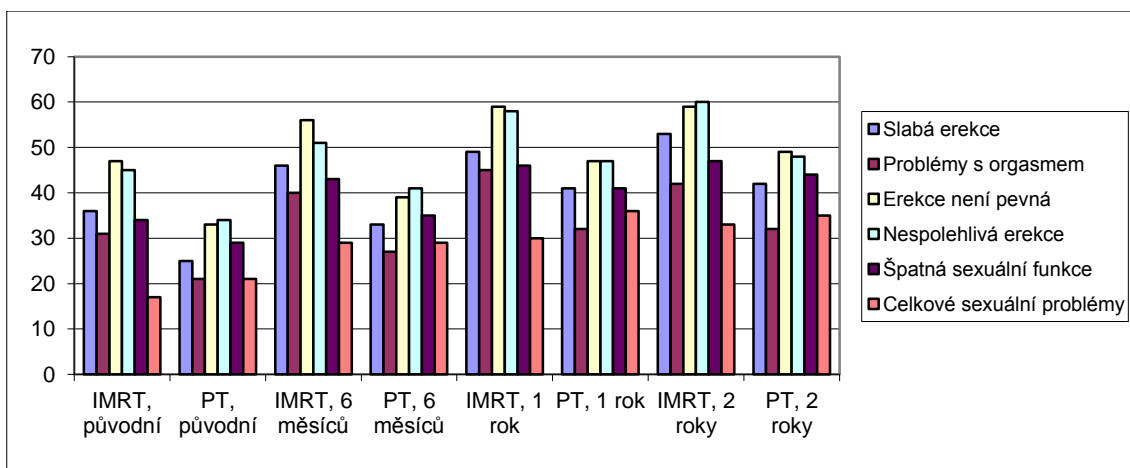
Pro přehlednější informace z tabulky 4.2 jsou na obrázcích 4.6, 4.7, 4.8 a 4.9 znázorněny jednotlivé oblasti potíží.



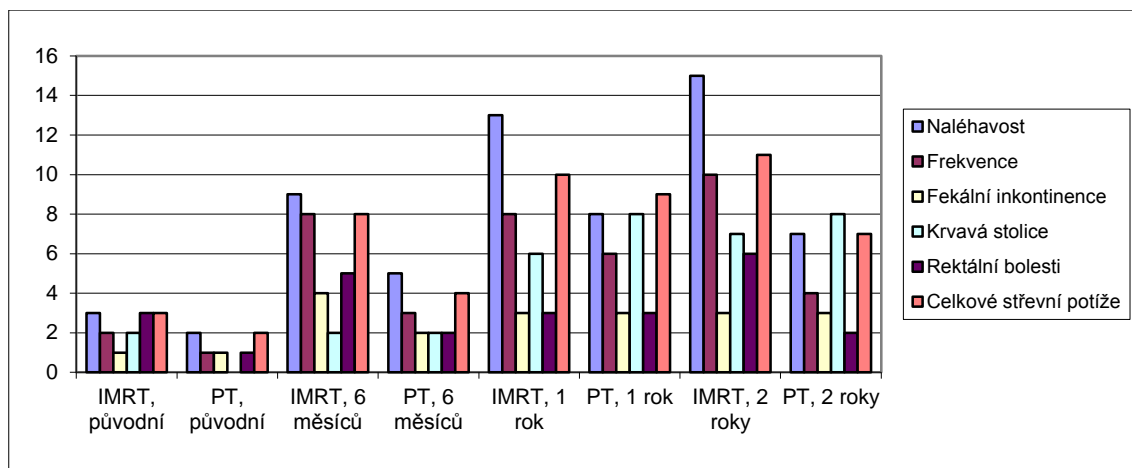
Obrázek 4.6: Graf močových problémů



Obrázek 4.7: Graf močové inkontinence



Obrázek 4.8: Graf sexuálních funkcí



Obrázek 4.9: Graf funkčnosti střev

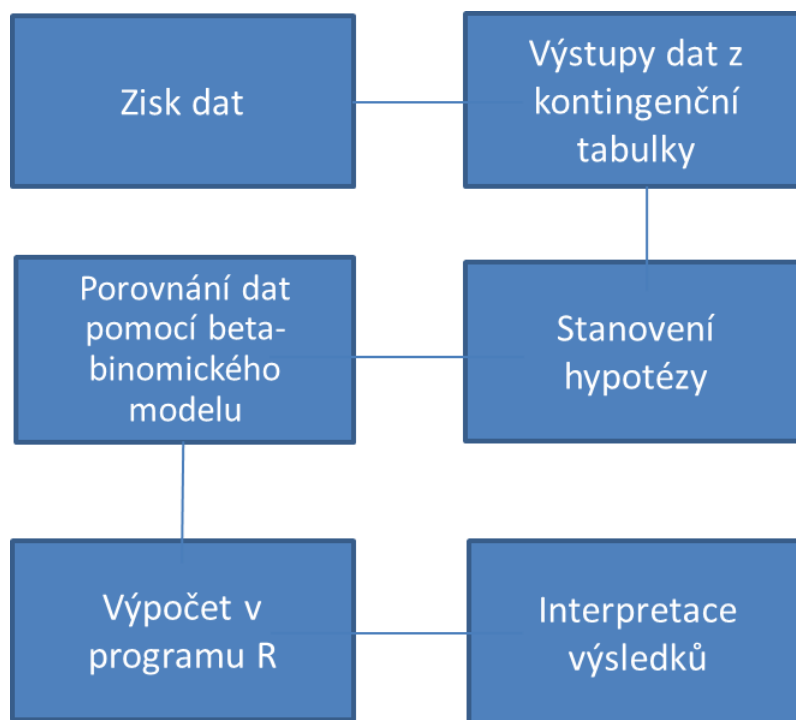
4.7. Postup

Zde navrhuji postup hodnocení pomocí Bayesovských metod v HTA. Tento postup je upraven pro počítání účinnosti klinických výstupů pomocí Beta-binomického modelu. Beta-binomický model vychází z jednoduché kontingenční (čtyřpolní) tabulky. Tento model se dá považovat za Bayesovskou alternativu k Fisherovu exaktnímu testu. Z toho by se dalo dále počítat analyticky přes integrály, ale my chceme použít Bayesovskou statistiku, proto se pokusíme tento integrál odhadnout simulací. K tomu se hodí metoda Monte Carlo. Řetězec je spuštěn na 10000 simulací. Celý postup se počítá v programu R. [47]

Ve výpočtu budeme řešit, s jakou pravděpodobností bude jev I v případě I častější, viz tabulka 4.3.

Tabulka 4.3: Obecná kontingenční tabulka

	Jev I	Jev II	Celkem
Případ I	A (b1)	B	A+B (a1)
Případ II	C (b2)	D	C+D (a2)
Celkem	A+C	B+D	A+B+C+D



Obrázek 4.10: Diagram postupu

4.8. Program R

R je jazyk a prostředí pro statistické počítání a pro grafiku. Je to open source projekt podobný jazyku S. R poskytuje širokou škálu statistických a grafických technik a je vysoce rozšiřitelný pomocí balíčků. R je dostupný jako software zdarma ve formě zdrojového kódu. R je multiplatformní, funguje na UNIXových systémech, Windows i MacOS. Mnoho uživatelů považuje R za statistický systém, jeho vývojáři preferují přemýšlet o něm jako o prostředí, ve kterém jsou implementovány statistické techniky.[48]

Pro moje výpočty jsem použila verzi 3.3.3 a v kap. č. 4.7.1. je uveden zdrojový kód, který jsem použila při výpočtu. Pro výpočet použijeme hodnoty z tabulky 4.3. Do výpočtu dosadíme hodnoty a_1 , a_2 , b_1 , b_2 .

4.8.1. Implementace výpočtu v programu R

```

# vstupni data
n1 = a1
y1 = b1
n2 = a2
y2 = b2

# simulace
I = 10000 # pocet simulaci
theta1 = rbeta(I, y1+1, (n1-y1)+1)
theta2 = rbeta(I, y2+1, (n2-y2)+1)
rozdil = theta1-theta2 # simulovane rozdily
  
```

```
# vysledky
kvantily = quantile(rozdil,c(0.005,0.025,0.5,0.975,0.995))
print(kvantily,digits=2)

print("Posteriorni pravdepodobnost jevu a1:")
print(mean(theta1>theta2))

# graf
png(file="graf_rozdilu.png")
plot(density(rozdil),
      xlab="theta1 - theta2",
      ylab="p(theta1 - theta2 | y, n)",
      main="graf rozdilu",
      ylim=c(0,8),
      frame.plot=TRUE,cex.lab=1.5,lwd=3,yaxt="no")

abline(v=quantiles[2], col="blue")
abline(v=quantiles[4], col="blue")
dev.off()
```

5. Výsledky

V této kapitole jsou uvedeny výsledky vypočtené na příkladu účinnosti klinických výstupů u rakoviny prostaty pomocí protonové léčby a radioterapie s modulovanou intenzitou. Klinické výstupy vycházejí z tabulky 4.2. Pro ukázkou využití jsem vybrala jen močové problémy. U dalších problémů by byl výpočet analogický.

5.1. Porovnání vývoje výsledků léčby

5.1.1. Ukázka podle zdrojového kódu u dysurie

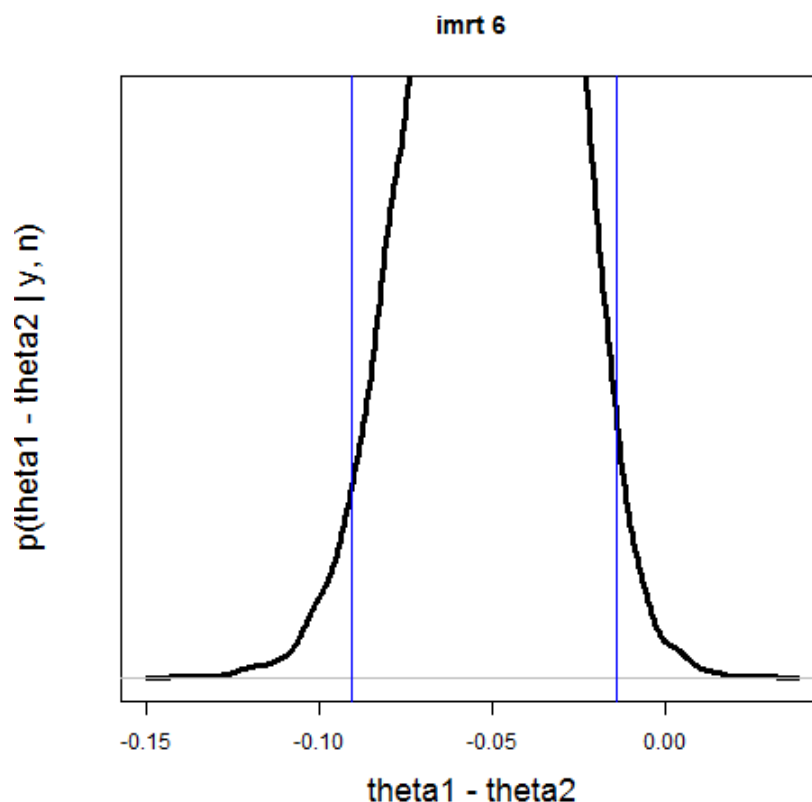
Popisuje se zde srovnání u léčby IMRT před léčbou a po půl roce léčby.

Stanovím si hypotézu, jestli se u skupiny pacientů, kteří podstoupili IMRT (nebo proton) jejich procento problémů v konkrétních oblastech zhoršilo nebo zlepšilo. Všechny výpočty pro lepší představu jsem spočítala na hladině významnosti $\alpha=0,01$ a $\alpha=0,05$. Ve všech výsledcích budu hodnotit pouze $\alpha=0,05$. Pro testování mé hypotézy používám Bayesovský interval spolehlivosti a z něj interpretuji výsledky.

Výstup z programu R vypíše na prvním řádku kvantily, na druhém pak jejich hodnoty. Tyto výstupy potom vykreslí v grafu, obrázek 5.1.

Hodnoty prvního výpočtu jsou následující:

```
0.5%   2.5%   50%   97.5%  99.5%  
-0.10562 -0.09057 -0.04855 -0.01432 -0.00092
```



Obrázek 5.1: Graf IMRT, rozdíl původního stavu a po 6 měsících

Hodnoty z výstupu R nám popisují kvantily a jejich meze, medián, interval spolehlivosti. Konkrétním výsledkem u 95% intervalu spolehlivosti je pravděpodobnost 95 %, že odchylka se bude pohybovat v mezích -9 % až -1,4 %. Což znamená, že pacient po půl roce po IMRT bude mít s 95% pravděpodobností o 1,4 – 9 % horší výsledky proti výsledkům před začátkem léčby. Medián zhoršení je 4,8 %.

Na obrázku 5.1 modré linky v grafu značí 95% interval spolehlivosti. Křivka zobrazuje počet výskytů konkrétní hodnoty rozdílu. Na ose x je rozdíl mezi pravděpodobností výskytů problémů na začátku a po půl roce léčby. Osa y značí pravděpodobnost výskytu konkrétní hodnoty rozdílu.

Posledním výstupem z programu jsou následující dva řádky:

[1] "IMRT horší po 6m:"

[1] 0.9956

Tento výsledek nám říká, že na 99,56 % bude procento problémů po 6 měsících větší, než bylo před léčbou.

5.1.2. Výsledky porovnání prvního močového problému v tabulce – dysurie

Abych si výpočet usnadnila a urychlila, vypočítám při jednom běhu programu několik tabulek za sebou. Kvantily jsou seřazené stejně jako další výsledky v tomto pořadí:

IMRT po půl roce

PT po půl roce

IMRT po roce

PT po roce

IMRT po 2 letech

PT po 2 letech

Výsledky z programu po postupném srovnání několika tabulek vypadá takto:

0.5%	2.5%	50%	97.5%	99.5%
-0.10562	-0.09057	-0.04855	-0.01432	-0.00092
0.5%	2.5%	50%	97.5%	99.5%
-0.046	-0.041	-0.030	-0.020	-0.018
0.5%	2.5%	50%	97.5%	99.5%
-0.0507	-0.0386	-0.0096	0.0172	0.0277
0.5%	2.5%	50%	97.5%	99.5%
-0.069	-0.064	-0.050	-0.038	-0.034
0.5%	2.5%	50%	97.5%	99.5%
-0.03802	-0.02672	-0.00019	0.02403	0.03480
0.5%	2.5%	50%	97.5%	99.5%
-0.0338	-0.0301	-0.0199	-0.0119	-0.0098

[1] "IMRT horší po 6m:"

[1] 0.9956

[1] "PT horší po 6m:"

[1] 1

[1] "IMRT horší po 12m:"

[1] 0.7748

[1] "PT horší po 12m:"

[1] 1

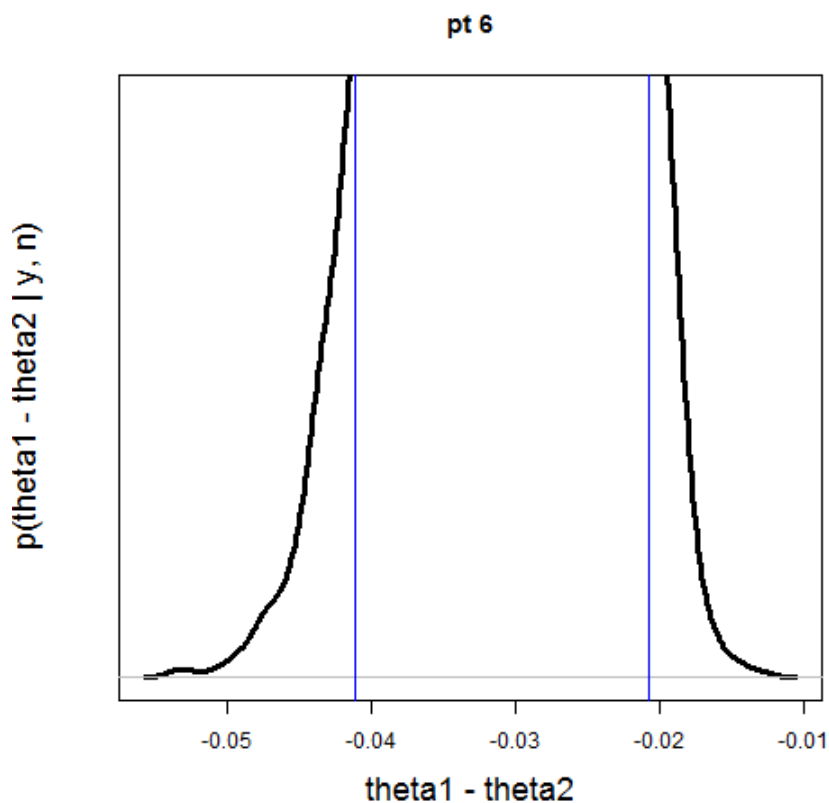
[1] "IMRT horší po 24m:"

[1] 0.5067

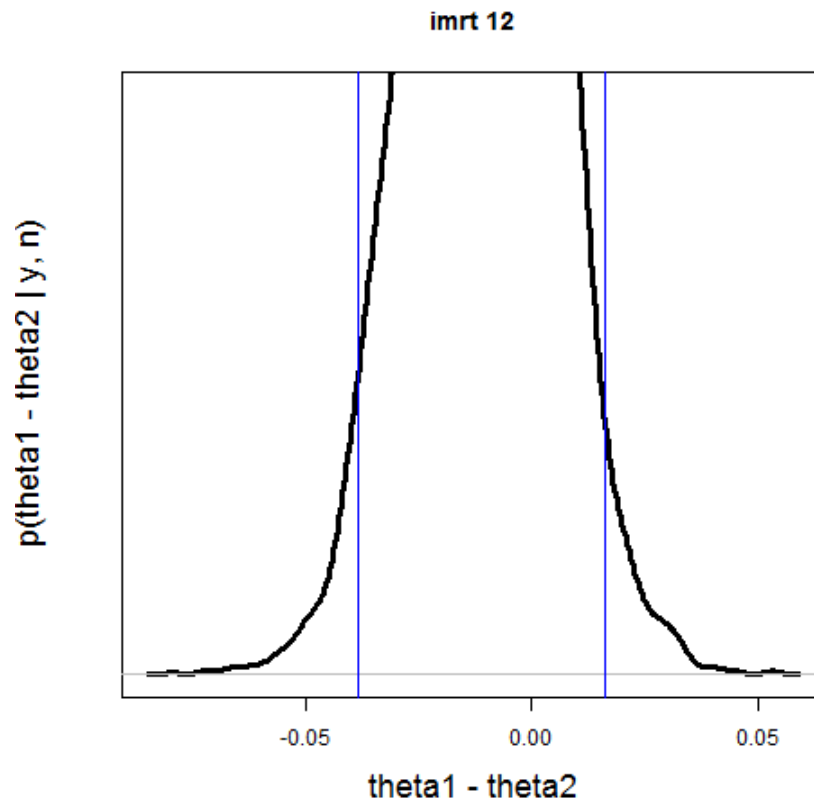
[1] "PT horší po 24m:"

[1] 1

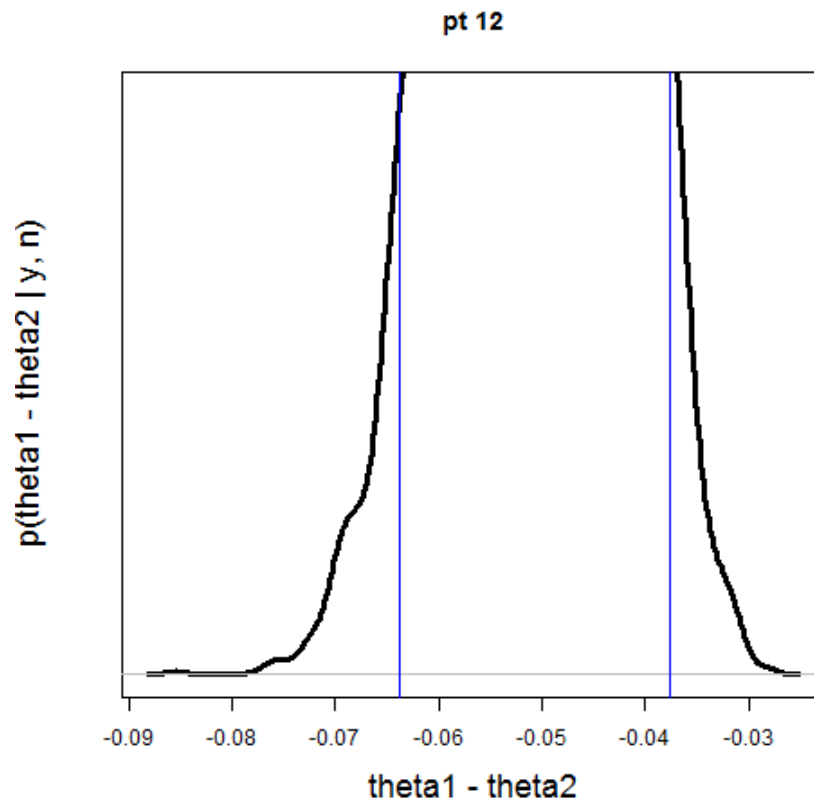
Interpretace prvního výpočtu je vysvětlena v kap. 5.1. Ze zbývajících výsledků plyne, že po 6 měsících od léčby je situace horší u skupiny IMRT, zhoršení 1,4 až 9 % proti 2 až 4,1 u protonu. Po roce se situace otočí. U léčby IMRT klesne zhoršení na 1,7 až 3,9 % proti výchozím hodnotám, ve skupině protonu stoupne na 3,8 až 6,4 %. Po dvou letech se pacienti IMRT vrátí na původní hodnoty, u PT klesne zhoršení na 1,2 až 3 %. Pravděpodobnost zhoršení u dysurie u obou typů léčby v začátku vypadá podobně, postupem času vychází lépe pro léčbu IMRT, která se vrací na své původní hodnoty. Pravděpodobnost míry zhoršení zobrazují obrázky 5.1 – 5.6.



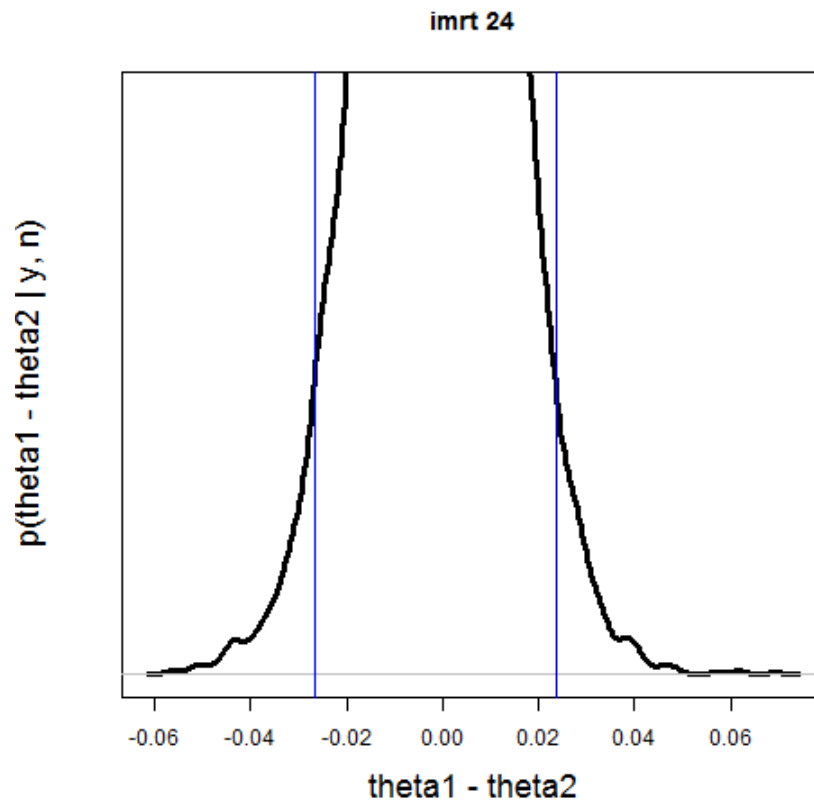
Obrázek 5.2: Graf PT, rozdíl původního stavu a po 6 měsících



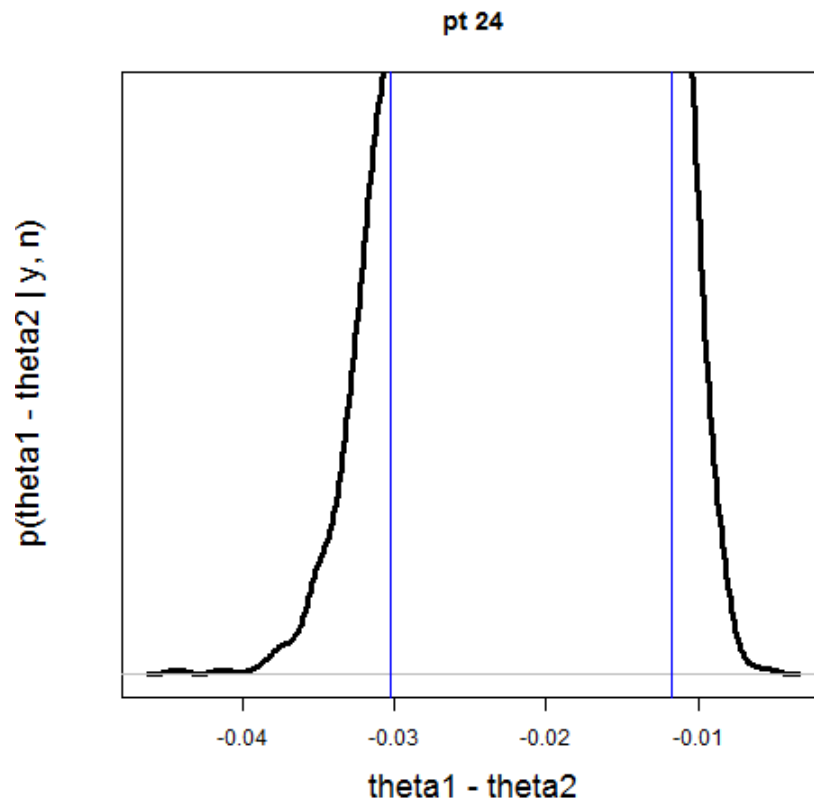
Obrázek 5.3: Graf IMRT, rozdíl původního stavu a po 12 měsících



Obrázek 5.4: Graf PT, rozdíl původního stavu a po 12 měsících



Obrázek 5.5: Graf IMRT, rozdíl původního stavu a po 24 měsících



Obrázek 5.6: Graf PT, rozdíl původního stavu a po 24 měsících

5.1.3. Výsledky porovnání druhého močového problému v tabulce – hematurie

Výsledky výpočtu pro hematurii:

0.5%	2.5%	50%	97.5%	99.5%
-0.0503	-0.0394	-0.0098	0.0162	0.0267
0.5%	2.5%	50%	97.5%	99.5%
-0.0197	-0.0170	-0.0098	-0.0045	-0.0031
0.5%	2.5%	50%	97.5%	99.5%
-0.03659	-0.02565	-0.00043	0.02356	0.03513
0.5%	2.5%	50%	97.5%	99.5%
-0.0200	-0.0172	-0.0098	-0.0045	-0.0029
0.5%	2.5%	50%	97.5%	99.5%
-0.052	-0.041	-0.010	0.016	0.026
0.5%	2.5%	50%	97.5%	99.5%
-0.034	-0.030	-0.020	-0.012	-0.010

[1] "IMRT horší po 6m:"

[1] 0.7819

[1] "PT horší po 6m:"

[1] 1

[1] "IMRT horší po 12m:"

[1] 0.5151

[1] "PT horší po 12m:"

[1] 1

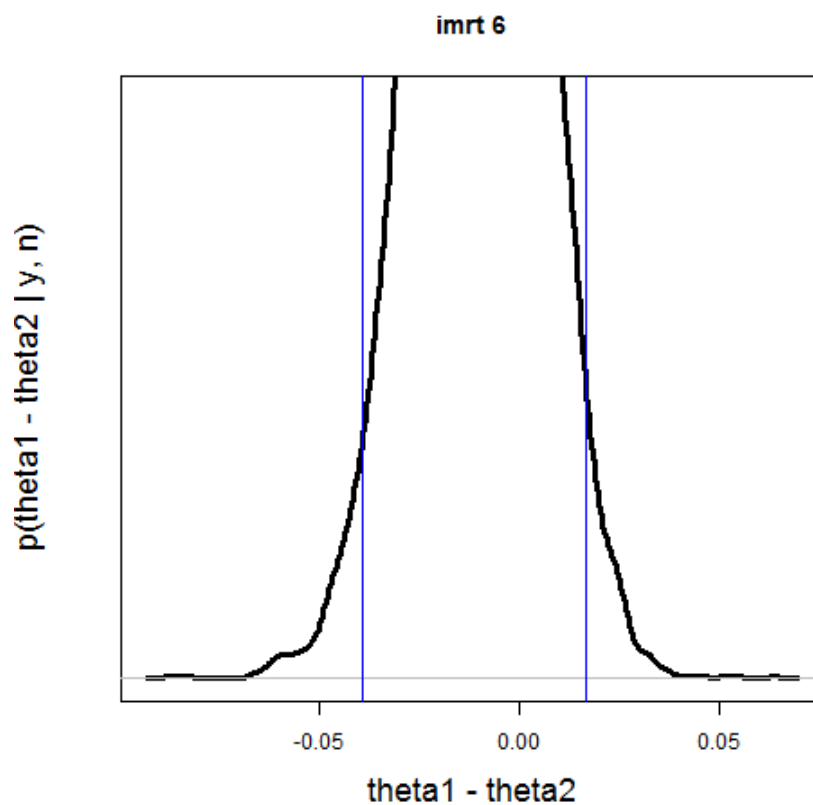
[1] "IMRT horší po 24m:"

[1] 0.7898

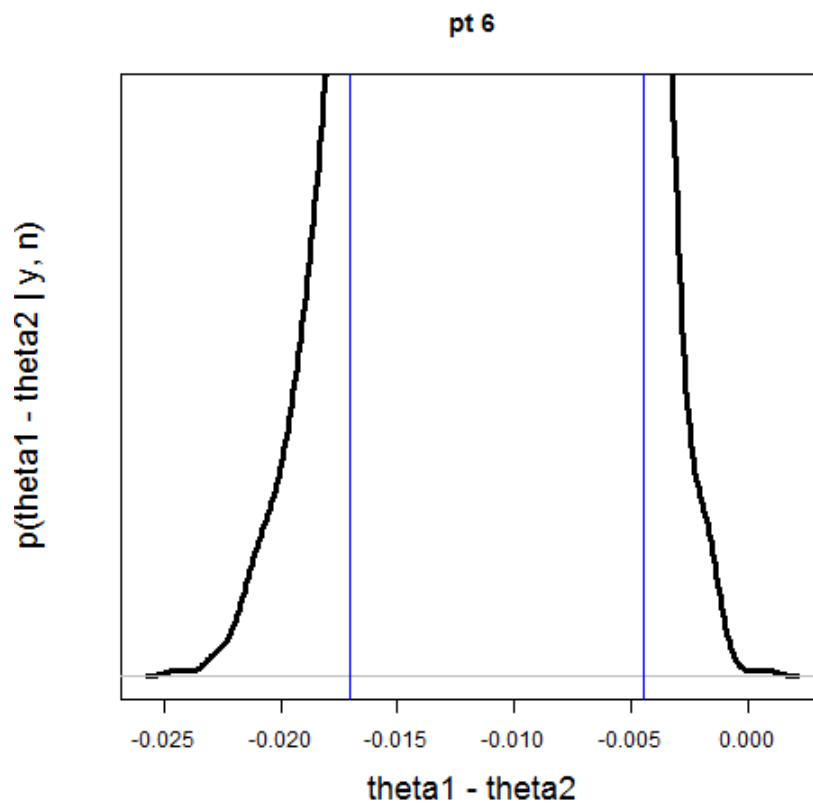
[1] "PT horší po 24m:"

[1] 1

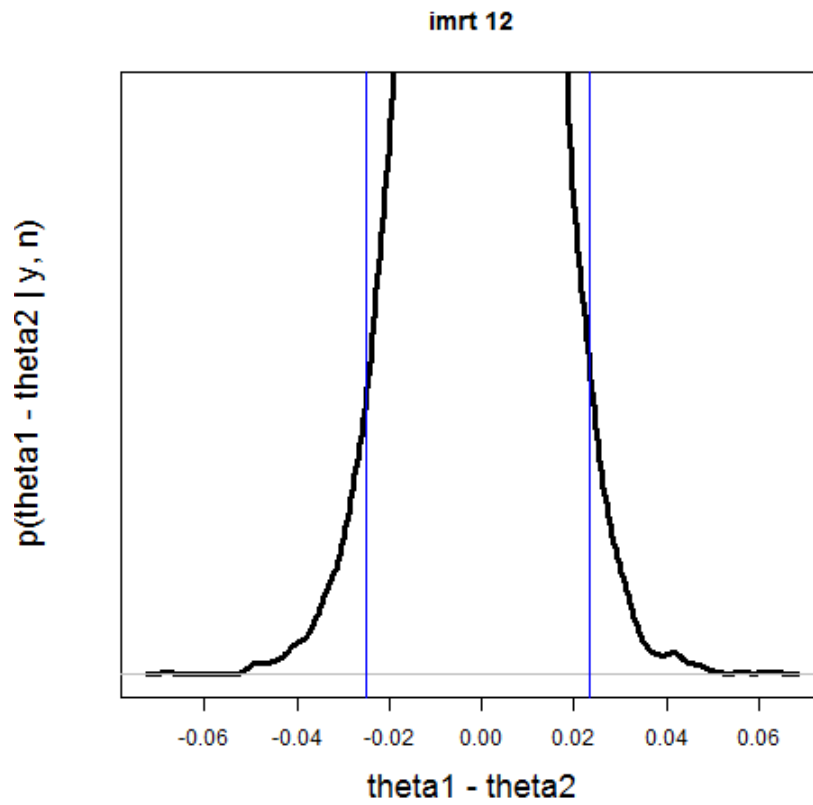
U obou typů léčby po půl roce vychází stejný medián, mírné zhoršení 0,98 %. Protonová skupina má asi poloviční rozptyl, zhoršení 0,45 až 1,7 %, IMRT zlepšení 1,6 až zhoršení 3,9 %. Po jednom roce PT zůstává na stejných hodnotách, IMRT vykazuje zlepšení na původní úroveň. Po 2 letech po léčbě se IMRT vrací k 1 % zhoršení, PT stoupá na 2 %. Pravděpodobnosti zhoršení jsou podobné jako v předchozím případě, mírně lépe opět vychází IMRT. Pravděpodobnost míry zhoršení zobrazují obrázky 5.7 – 5.12.



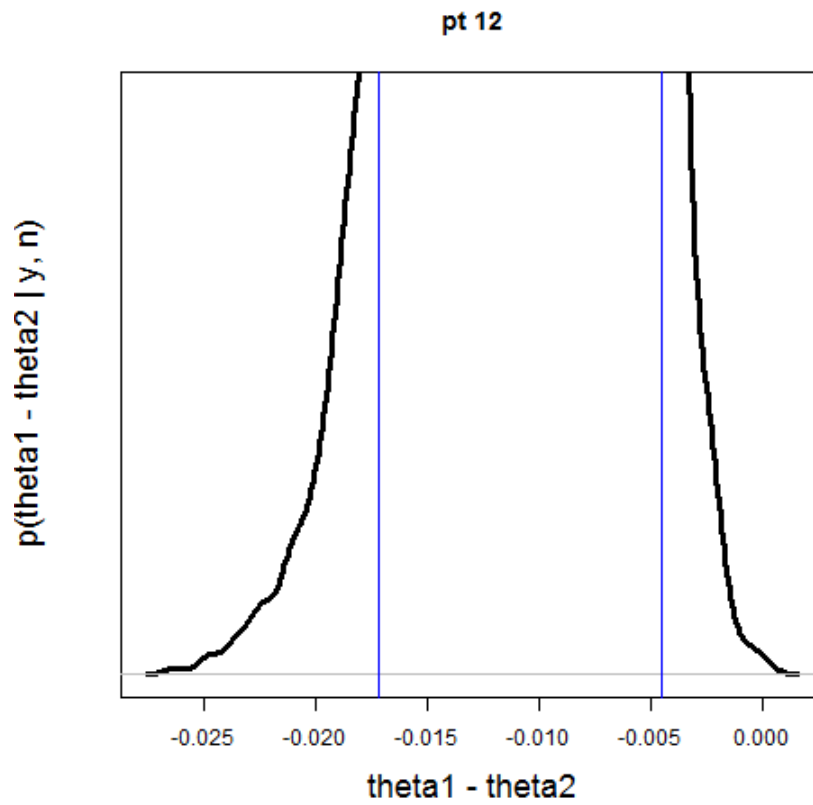
Obrázek 5.7: Graf IMRT, rozdíl původního stavu a po 6 měsících



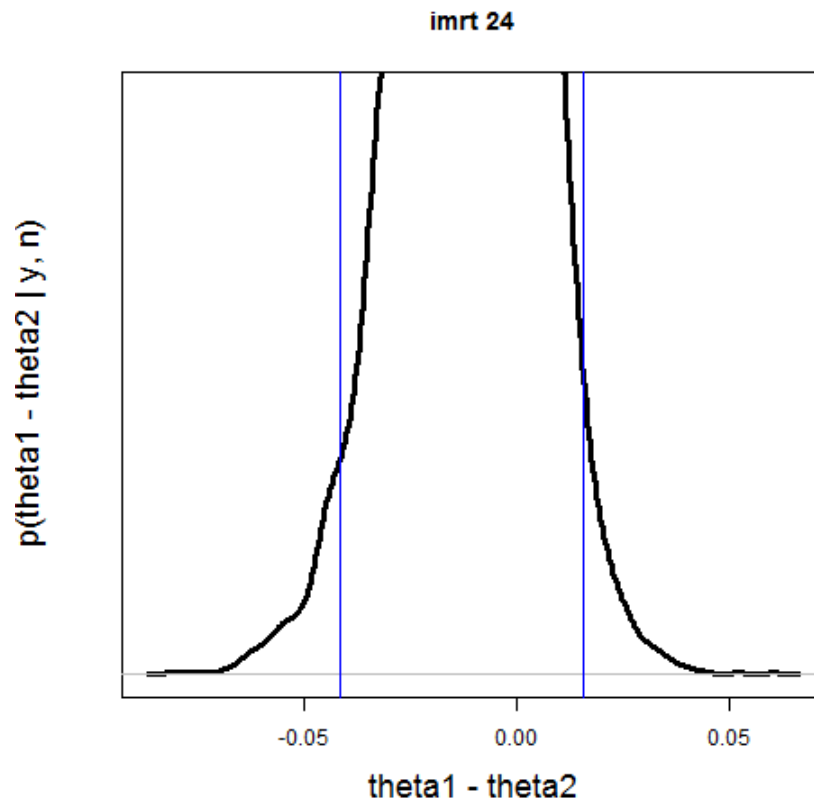
Obrázek 5.8: Graf PT, rozdíl původního stavu a po 6 měsících



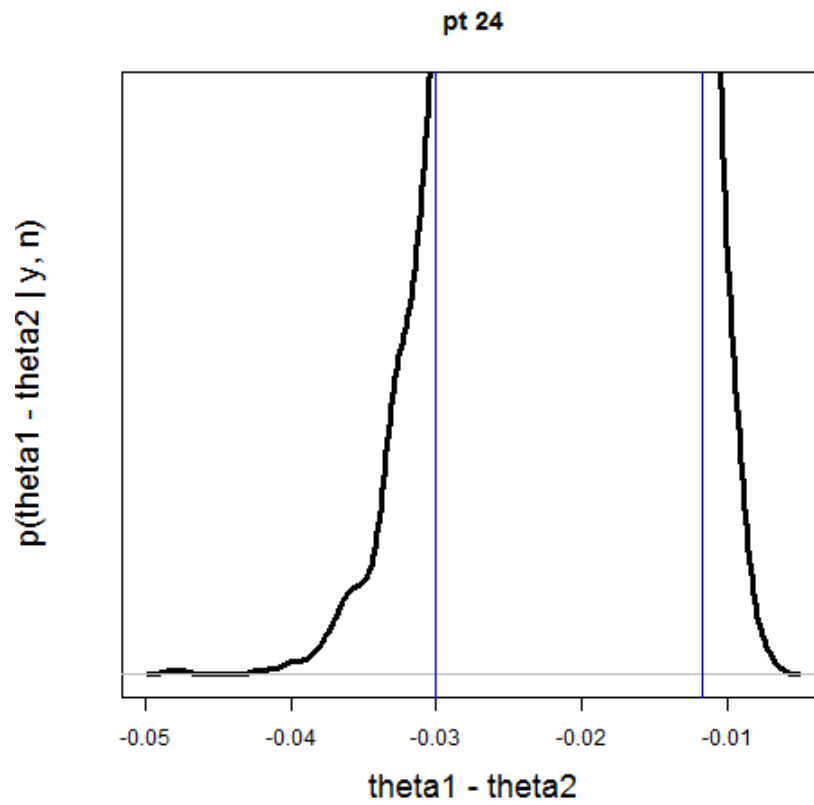
Obrázek 5.9: Graf IMRT, rozdíl původního stavu a po 12 měsících



Obrázek 5.10: Graf PT, rozdíl původního stavu a po 12 měsících



Obrázek 5.11: Graf IMRT, rozdíl původního stavu a po 24 měsících



Obrázek 5.12: Graf PT, rozdíl původního stavu a po 24 měsících

5.1.4. Výsledky porovnání třetího močového problému v tabulce – slabý proud moči

Výsledky výpočtu pro slabý proud moči:

0.5%	2.5%	50%	97.5%	99.5%
-0.060	-0.037	0.029	0.099	0.121
0.5%	2.5%	50%	97.5%	99.5%
-0.0095	-0.0022	0.0200	0.0423	0.0490
0.5%	2.5%	50%	97.5%	99.5%
-0.09419	-0.06928	0.00044	0.06970	0.09248
0.5%	2.5%	50%	97.5%	99.5%
-0.0522	-0.0442	-0.0198	0.0049	0.0131
0.5%	2.5%	50%	97.5%	99.5%
-0.048	-0.028	0.039	0.107	0.129
0.5%	2.5%	50%	97.5%	99.5%
-0.022	-0.014	0.010	0.033	0.041

[1] "IMRT horší po 6m:"

[1] 0.1919

[1] "PT horší po 6m:"

[1] 0.0389

[1] "IMRT horší po 12m:"

[1] 0.4948

[1] "PT horší po 12m:"

[1] 0.9433

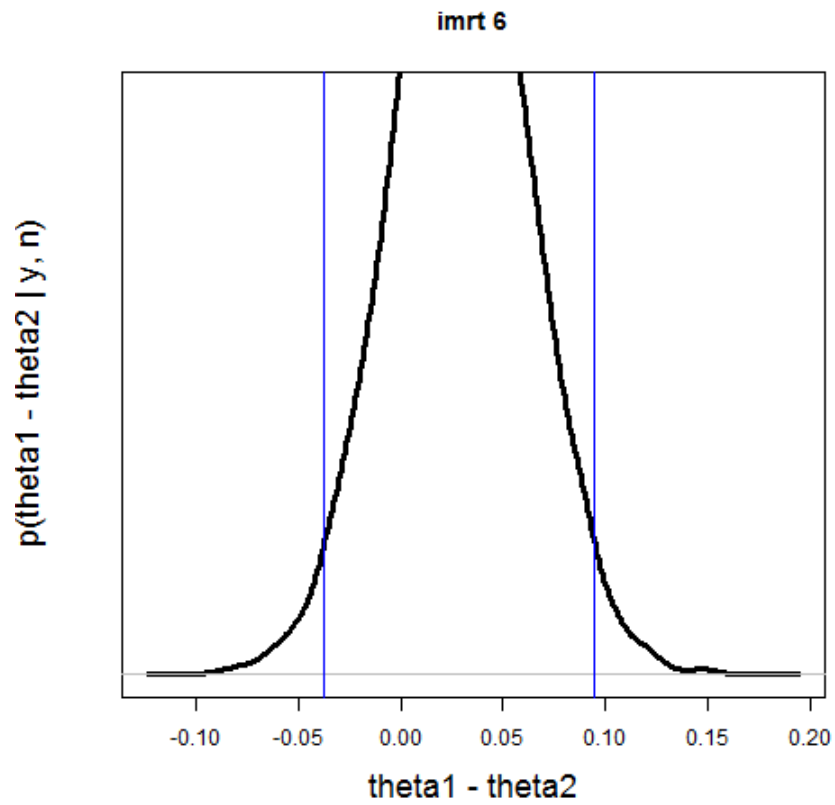
[1] "IMRT horší po 24m:"

[1] 0.1287

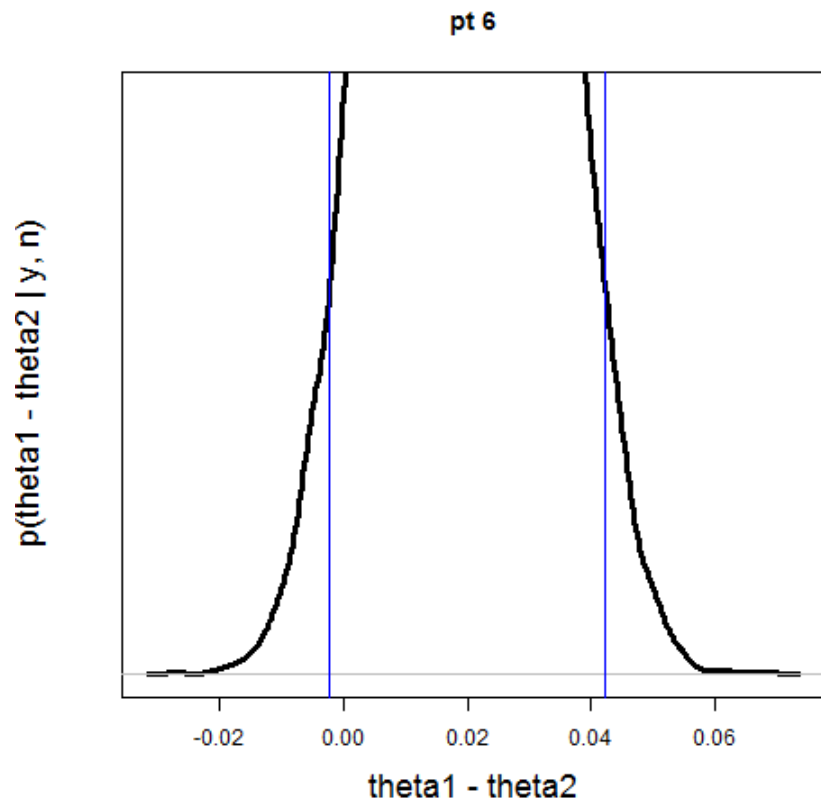
[1] "PT horší po 24m:"

[1] 0.1995

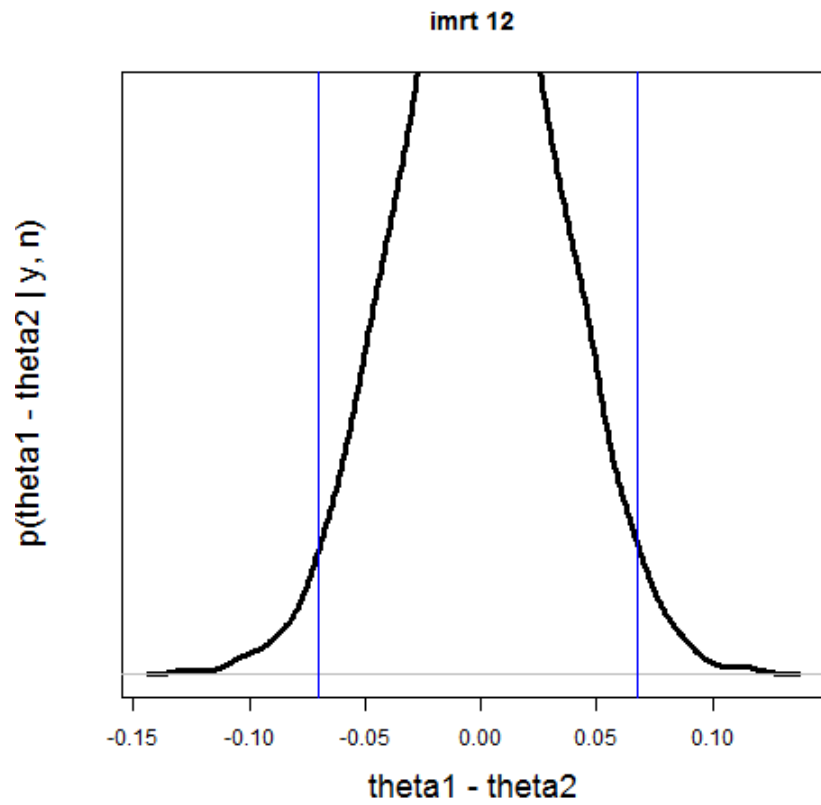
Třetí problém vychází také lépe pro skupinu IMRT. Medián zlepšení vychází po 6 měsících 2,9 % pro IMRT a 2 % pro PT. Po 1 roce se IMRT vrací k výchozím hodnotám, PT mírně ztrácí, zhoršení 1,98 %. Po 2 letech po léčbě pacienti vykazují zlepšení, 3,9 % u IMRT a 1 % u PT proti stavu před terapií. Pravděpodobnosti zhoršení vychází většinou pod 50 %, 12,87% pravděpodobnost zhoršení ve skupině IMRT po 2 letech znamená 87,13% šanci, že pacient bude trpět méně, než před léčbou. Pravděpodobnost míry zhoršení zobrazují obrázky 5.13 – 5.18.



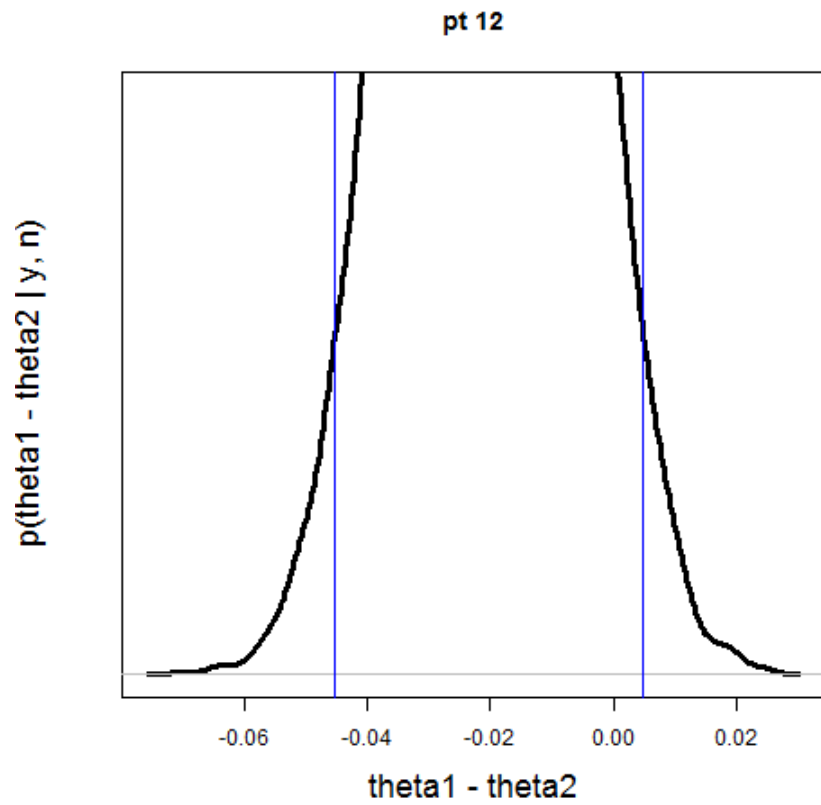
Obrázek 5.13: Graf IMRT, rozdíl původního stavu a po 6 měsících



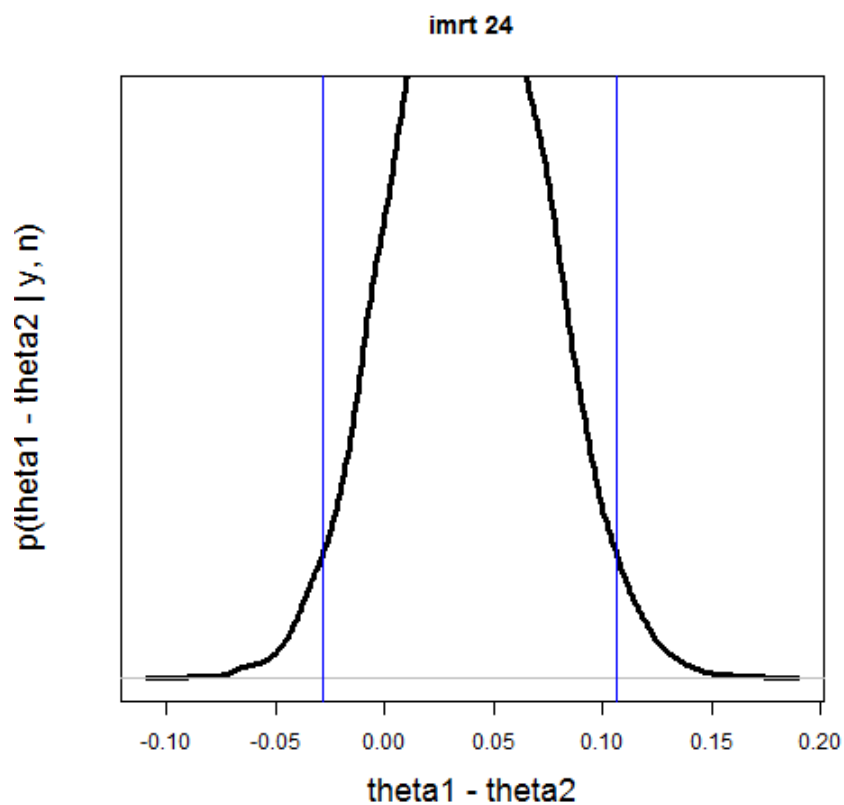
Obrázek 5.14: Graf PT, rozdíl původního stavu a po 6 měsících



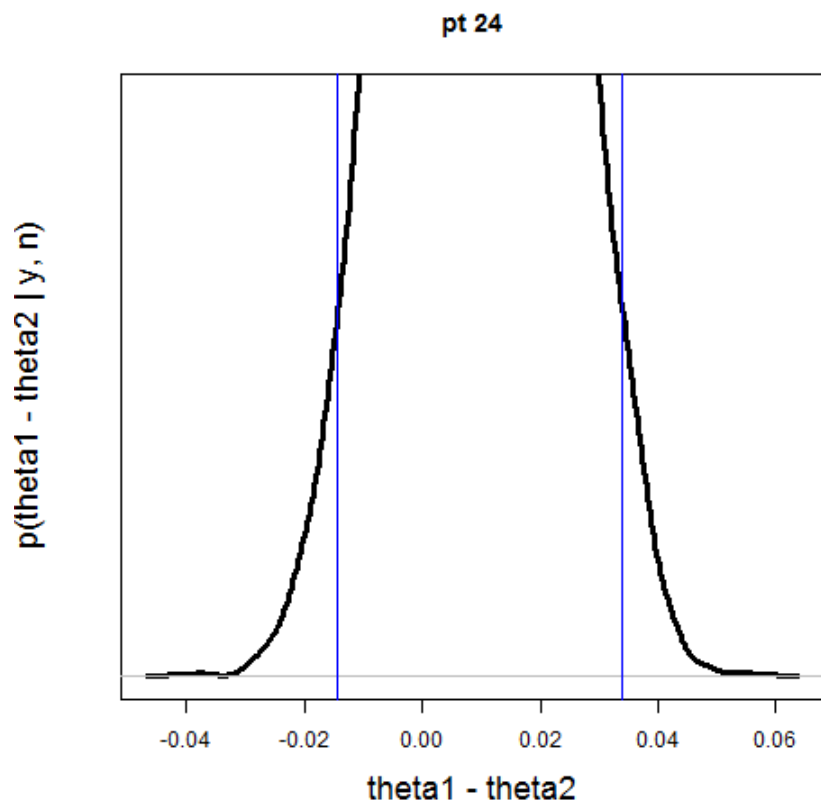
Obrázek 5.15: Graf IMRT, rozdíl původního stavu a po 12 měsících



Obrázek 5.16: Graf PT, rozdíl původního stavu a po 12 měsících



Obrázek 5.17: Graf IMRT, rozdíl původního stavu a po 24 měsících



Obrázek 5.18: Graf PT, rozdíl původního stavu a po 24 měsících

5.1.5. Výsledky porovnání čtvrtého močového problému v tabulce – frekvence

Výsledky výpočtu pro frekvence:

0.5%	2.5%	50%	97.5%	99.5%
-0.119	-0.094	-0.020	0.053	0.076
0.5%	2.5%	50%	97.5%	99.5%
-0.0249	-0.0174	0.0097	0.0367	0.0454
0.5%	2.5%	50%	97.5%	99.5%
-0.09353	-0.07030	-0.00041	0.07197	0.09461
0.5%	2.5%	50%	97.5%	99.5%
-0.046	-0.038	-0.010	0.017	0.027
0.5%	2.5%	50%	97.5%	99.5%
-0.072	-0.051	0.019	0.090	0.113
0.5%	2.5%	50%	97.5%	99.5%
-0.0167	-0.0081	0.0196	0.0467	0.0548

[1] "IMRT horší po 6m:"

[1] 0.7057

[1] "PT horší po 6m:"

[1] 0.2371

[1] "IMRT horší po 12m:"

[1] 0.5041

[1] "PT horší po 12m:"

[1] 0.7615

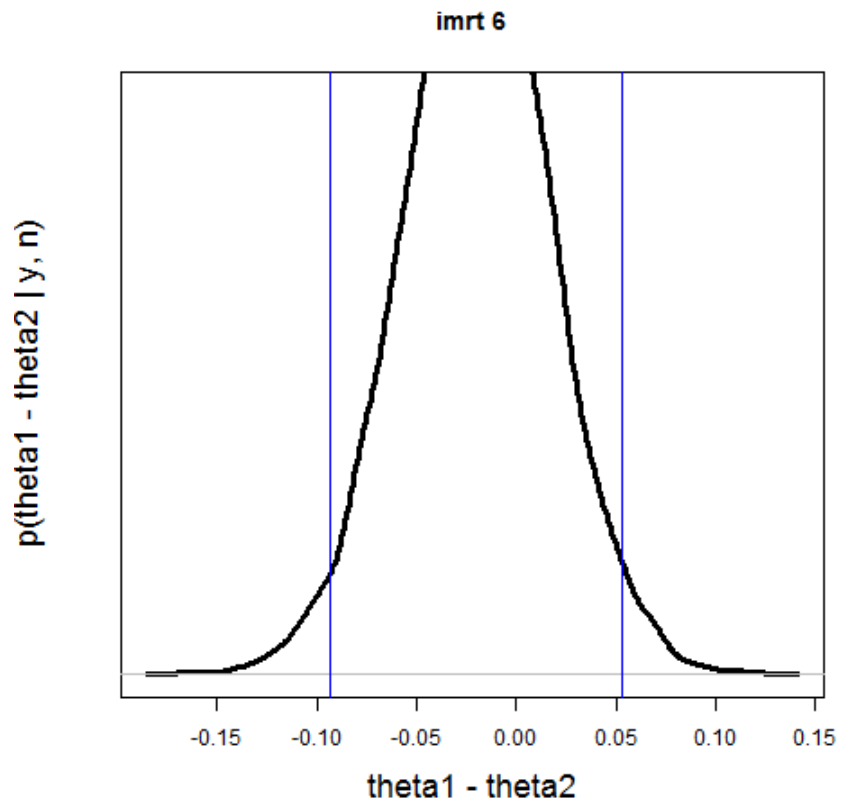
[1] "IMRT horší po 24m:"

[1] 0.2951

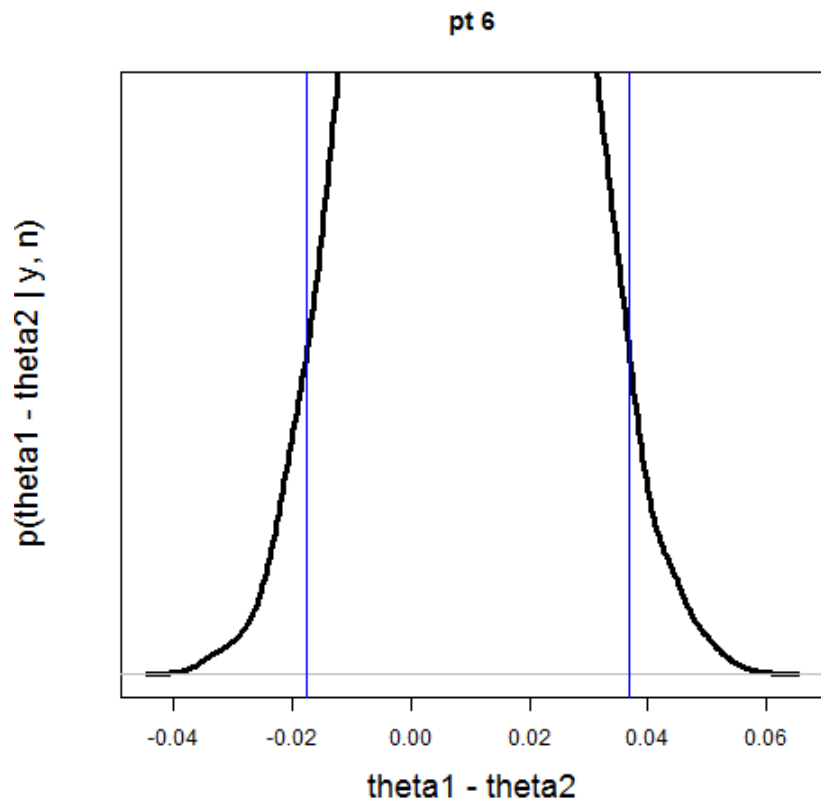
[1] "PT horší po 24m:"

[1] 0.0828

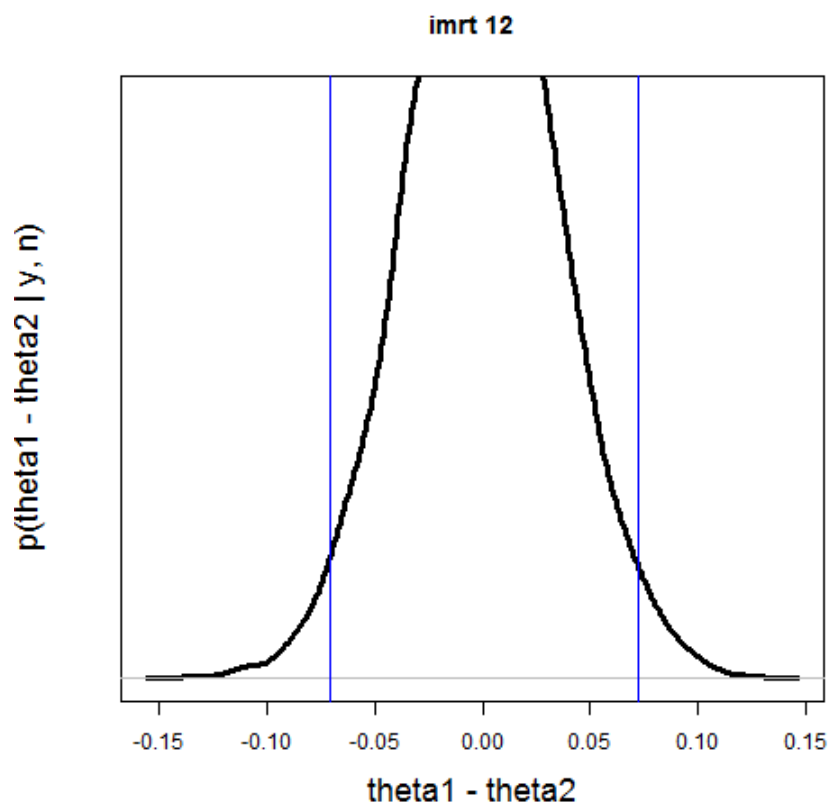
Problémy s frekvencí vychází po 6 měsících lépe pro skupinu PT. Medián zhoršení je 2 % pro IMRT a 0,97 % zlepšení pro PT. Po 1 roce se však IMRT vrací k výchozím hodnotám, PT ztrácí, zhoršení 1 %. Po 2 letech po léčbě se výsledky u obou skupin vyrovnaly, pacienti vykazují zlepšení, 1,9 % u IMRT a 1,96 % u PT proti původnímu stavu. Pravděpodobnosti zhoršení opět vychází pod 50 %, větší šance na zlepšení tady vychází pro PT. Pravděpodobnost míry zhoršení zobrazují obrázky 5.19 – 5.24.



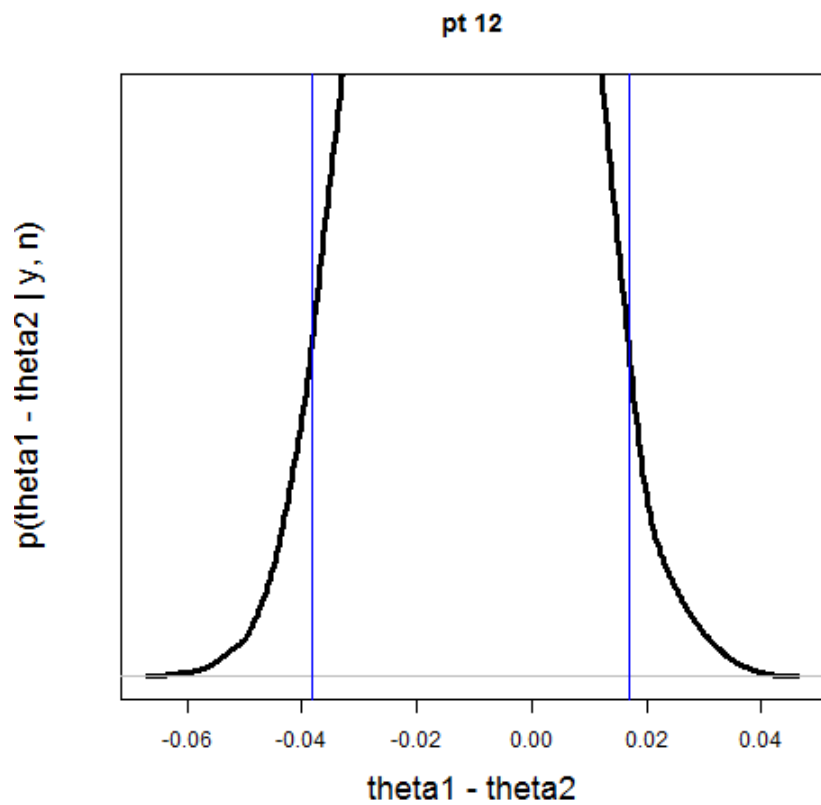
Obrázek 5.19: Graf IMRT, rozdíl původního stavu a po 6 měsících



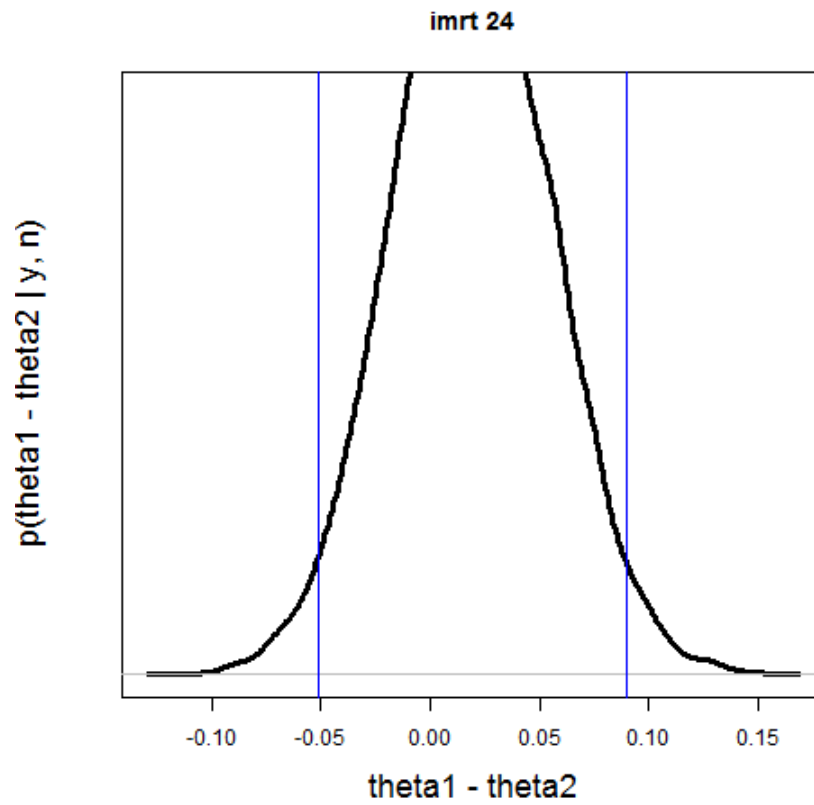
Obrázek 5.20: Graf PT, rozdíl původního stavu a po 6 měsících



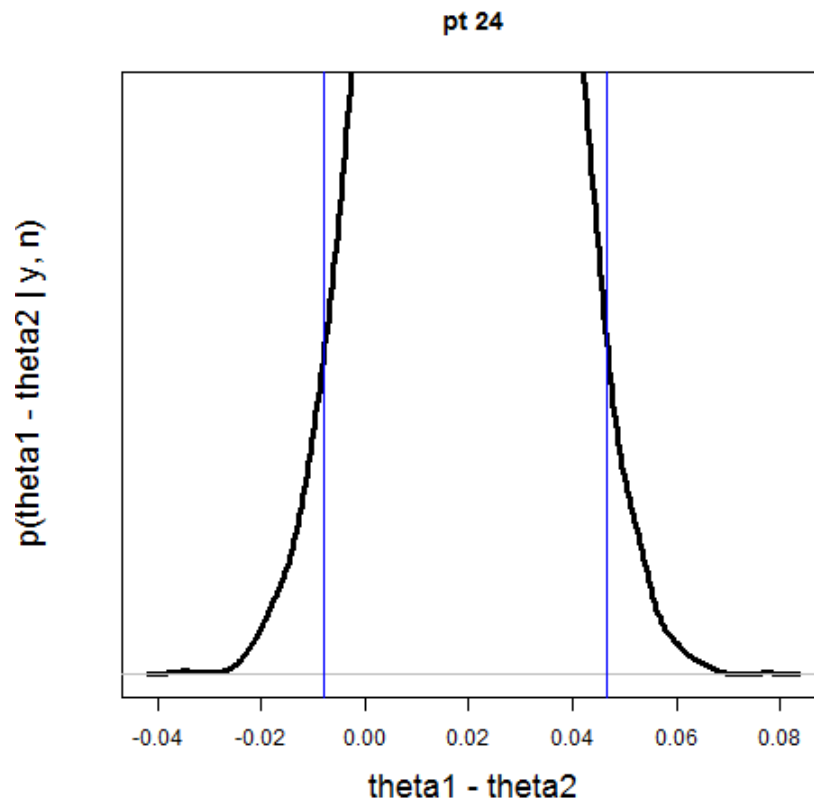
Obrázek 5.21: Graf IMRT, rozdíl původního stavu a po 12 měsících



Obrázek 5.22: Graf PT, rozdíl původního stavu a po 12 měsících



Obrázek 5.23: Graf IMRT, rozdíl původního stavu a po 24 měsících



Obrázek 5.24: Graf PT, rozdíl původního stavu a po 24 měsících

5.2. Porovnání způsobu léčby mezi sebou

Doposud jsem srovnávala postupné zhoršení nebo zlepšení u obou typů léčby zvlášť. Ale tato metoda umožňuje srovnávat výstupy i jiným způsobem. V kap. 5.6.1 a 5.6.2 jsou mezi sebou porovnávány způsoby léčby mezi sebou.

5.2.1. Výsledky porovnání – celkové močové problémy

Výsledky výpočtu pro celkové močové problémy:

0.5% 2.5% 50% 97.5% 99.5%

-0.029 -0.018 0.022 0.071 0.088

0.5% 2.5% 50% 97.5% 99.5%

-0.023 -0.011 0.032 0.082 0.100

0.5% 2.5% 50% 97.5% 99.5%

-0.039 -0.026 0.022 0.078 0.095

0.5% 2.5% 50% 97.5% 99.5%

-0.047 -0.033 0.013 0.067 0.087

[1] "IMRT horší než PT před léčbou:"

[1] 0.8476

[1] "IMRT horší než PT po 6 m:"

[1] 0.9226

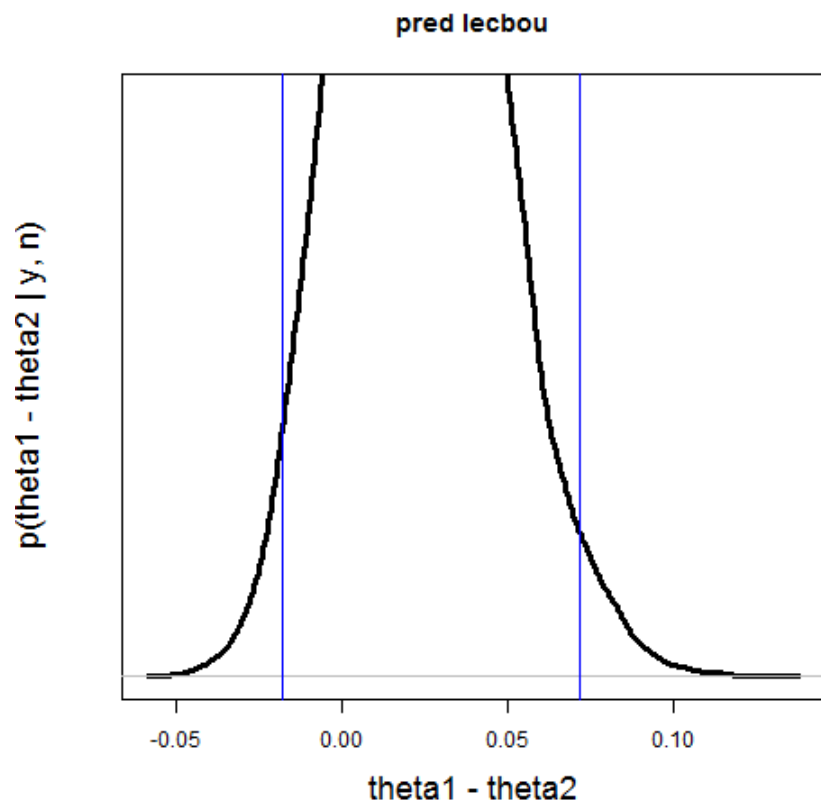
[1] "IMRT horší než PT po 12 m:"

[1] 0.8114

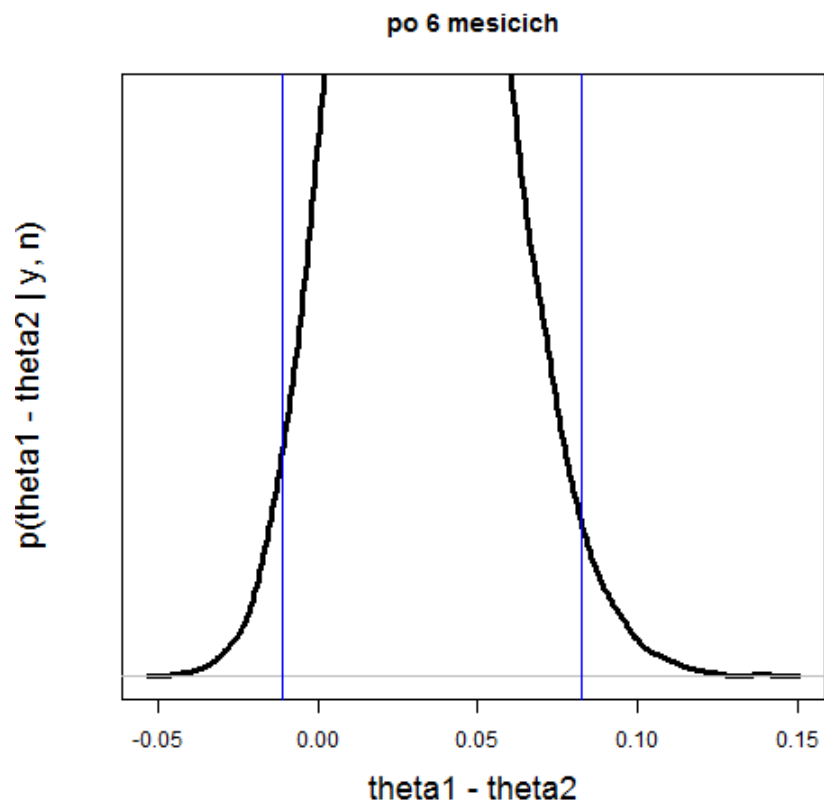
[1] "IMRT horší než PT po 24 m:"

[1] 0.6928

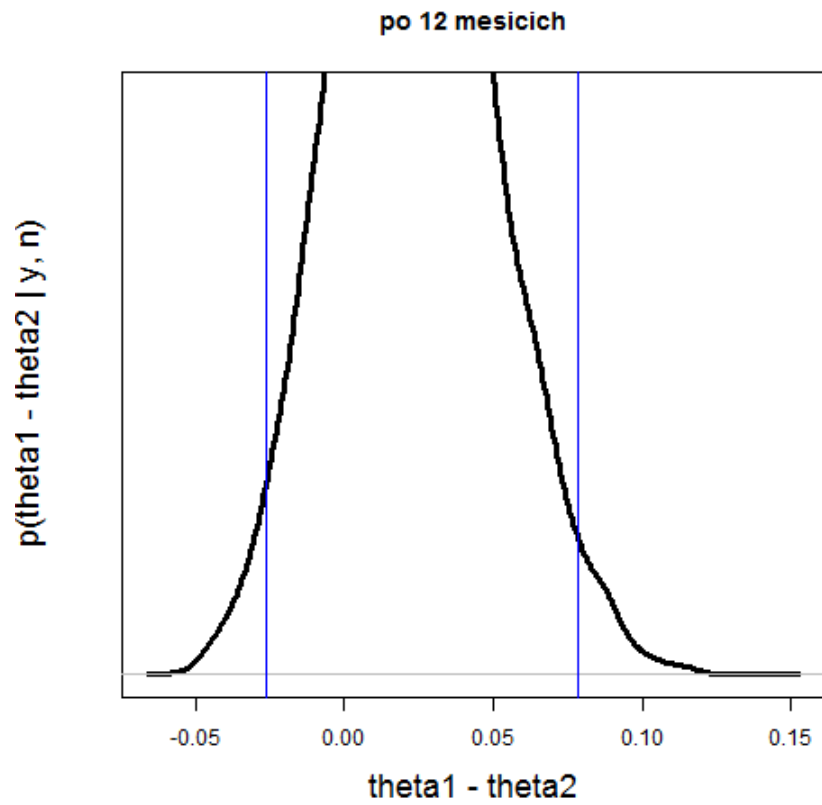
Pacienti IMRT před začátkem léčby uváděli o 2,2 % větší potíže než ve skupině PT. Po 6 měsících od začátku léčby byly jejich problémy mírně vyšší, 3,2 %, po 1 roce klesly zpět na počáteční rozdíl 2,2 % a po 2 letech po terapii se rozdíl mírně snížil na 1,3 %. Vyšší pravděpodobnosti výskytu problémů u skupiny IMRT vychází z vyššího původního výskytu problémů před zahájením léčby. Grafy rozdílů jsou na obrázcích 5.25-5.28.



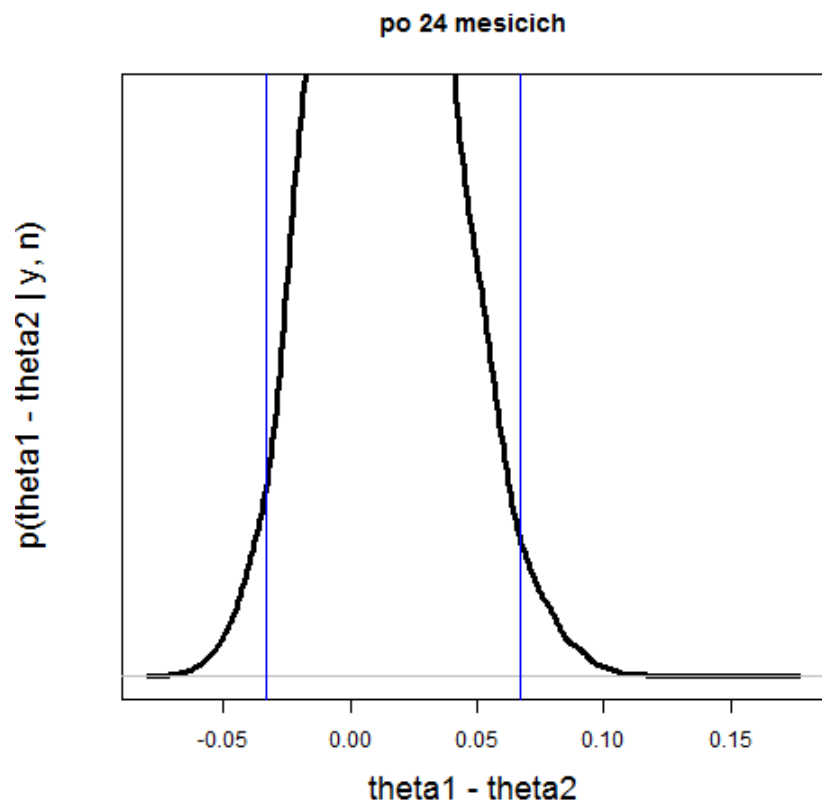
Obrázek 5.25: Graf rozdílu mezi IMRT a PT před léčbou



Obrázek 5.26: Graf rozdílu mezi IMRT a PT po 6 měsících



Obrázek 5.27: Graf rozdílu mezi IMRT a PT po 12 měsících



Obrázek 5.28: Graf rozdílu mezi IMRT a PT po 24 měsících

5.2.2. Výsledky porovnání – celkové střevní problémy

Výsledky výpočtu pro celkové střevní problémy:

0.5%	2.5%	50%	97.5%	99.5%
-0.0132	-0.0087	0.0123	0.0429	0.0548

0.5%	2.5%	50%	97.5%	99.5%
-0.0019	0.0067	0.0423	0.0873	0.1042

0.5%	2.5%	50%	97.5%	99.5%
-0.041	-0.029	0.012	0.063	0.080

0.5%	2.5%	50%	97.5%	99.5%
-0.014	-0.002	0.042	0.096	0.114

[1] "IMRT horší než PT před léčbou:"

[1] 0.8552

[1] "IMRT horší než PT po 6 m:"

[1] 0.993

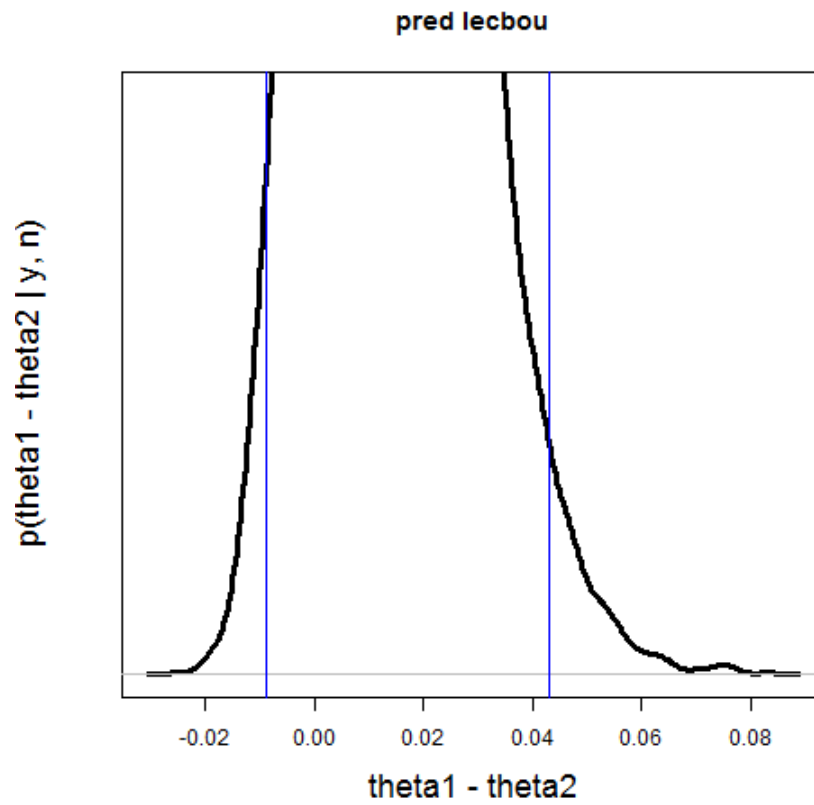
[1] "IMRT horší než PT po 12 m:"

[1] 0.704

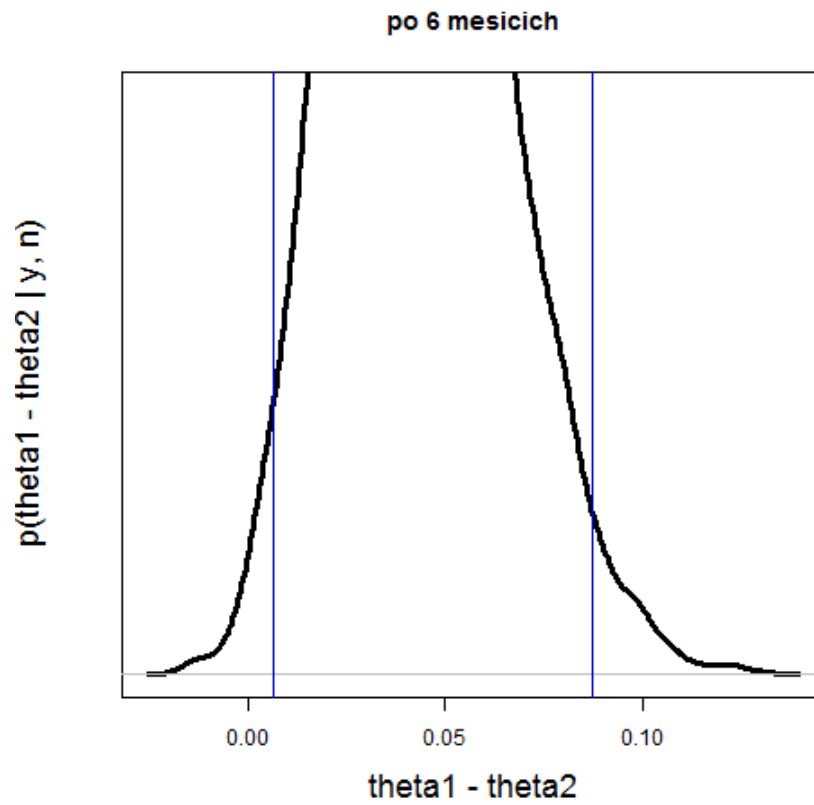
[1] "IMRT horší než PT po 24 m:"

[1] 0.968

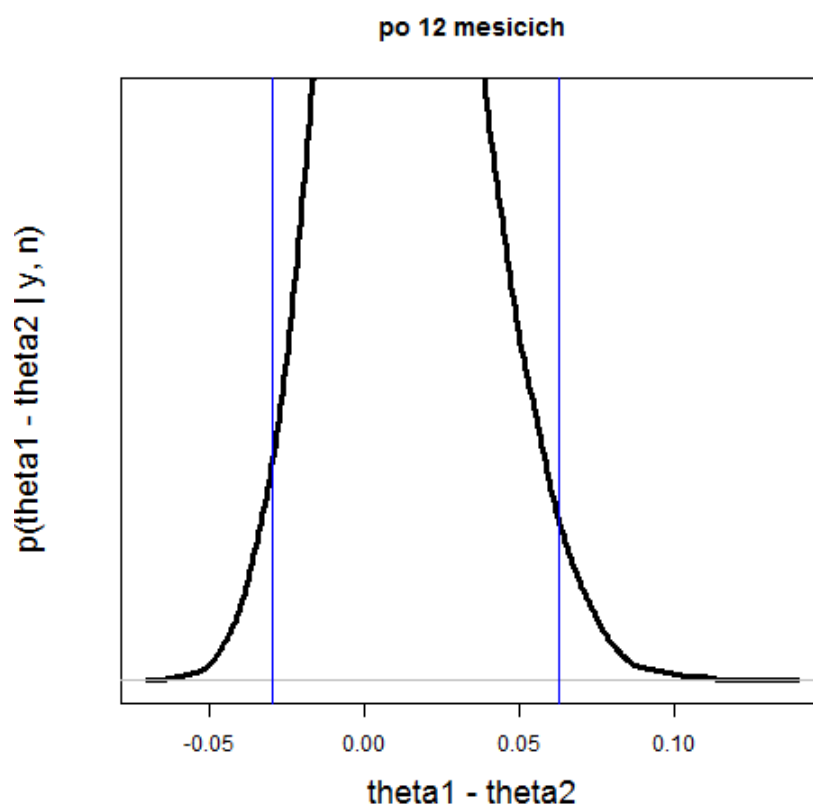
Při porovnání celkových střevních potíží u obou typů léčby vychází opět už od počátečního stavu o něco hůře skupina IMRT. Z původních 1,23 % se po 6 měsících rozdíl zvyšuje na 4,23 %, po 1 roce klesá na 1,2 % a po 2 letech se opět zvyšuje na 4,2 %. Pravděpodobnosti stejně jako v předchozím případě vychází lépe pro PT. Grafy rozdílů jsou na obrázcích 5.29-5.32.



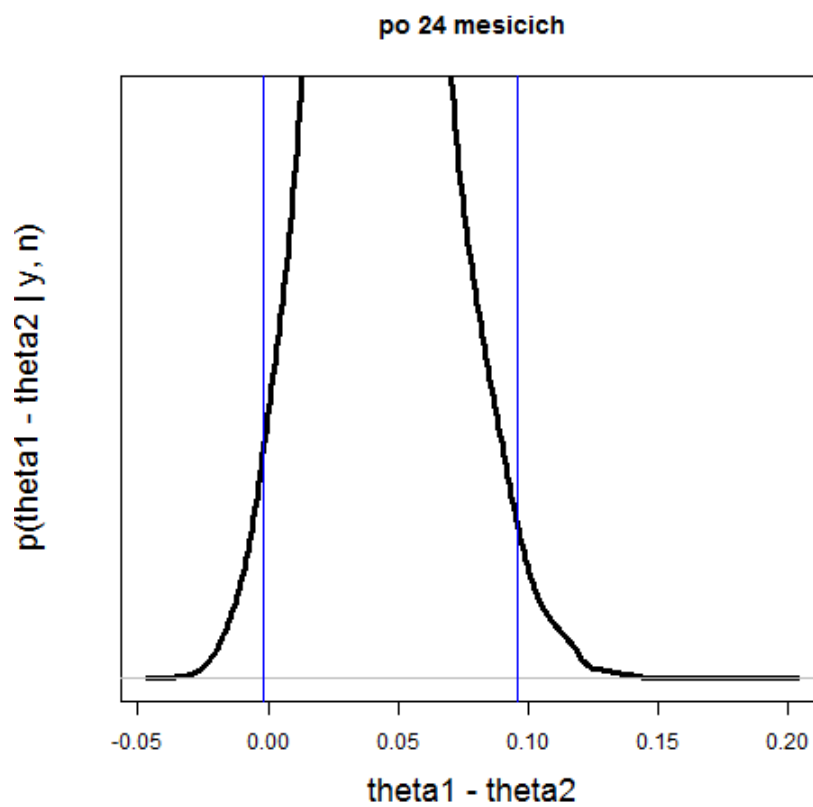
Obrázek 5.29: Graf rozdílu mezi IMRT a PT před léčbou



Obrázek 5.30: Graf rozdílu mezi IMRT a PT po 6 měsících



Obrázek 5.31: Graf rozdílu mezi IMRT a PT po 12 měsících



Obrázek 5.32: Graf rozdílu mezi IMRT a PT po 24 měsících

5.3. Shrnutí výsledků

Z výsledků není patrné, že by byla lepší jedna nebo druhá metoda léčby rakoviny prostaty. Podobně jako v původní studii, i tady mi vyšlo, že mezi klinickými výstupy protonové léčby a radioterapie s modulovanou intenzitou nebyly významné rozdíly. Porovnání výsledků jsem provedla pomocí komparativní analýzy. Občasné menší odchylky, které nedosahují významnějších hodnot, neovlivňují výsledky, které vyšly podobně jako v původní studii.

6. Diskuze

Tato práce se zabývá využitím Bayesovské statistiky v HTA. Bayesovské metody je možné využít v různých oblastech HTA. Metody, které se používají, jsou metoda Monte Carlo, Markovovy řetězce, Bayesovská síť, Bayesovo rozhodovací pravidlo, Bayesova metoda průměrování.

V této práci jsem nastínila možnosti využití Bayesovského přístupu v HTA. Bayesovská statistika se dá využít všude, kde se používá klasická statistika, a v některých případech je vhodnější. Klasická statistika představuje velice propracovaný postup, který je sám o sobě dost náročný, přesto, ať se to všem nemusí líbit, je Bayesovská statistika v některých případech bezkonkurenční. Při malém vzorku dat klasická statistika podá nepřesnější výsledky nebo nejde vůbec použít. U Bayesovské statistiky je to řešeno posteriorní pravděpodobností. Na druhé straně při velkém počtu vstupních dat není nutné používat Bayesovskou statistiku, ne že by se nedala využít, ale je náročnější na výpočet, na správné vyhodnocení situace a na relevantních informacích a výsledky vycházejí podobně. Samozřejmě vše záleží na tom, jaký odborník příklad počítá a čemu dá přednost.

Přínosy práce vidím v rozšíření povědomí o možnostech využití Bayesovských metod v HTA. Zjistila jsem, že se dají využít ve většině oblastí HTA, např. u randomizovaných studií, při výběru z kontrolních skupin, u metaanalýz, u nákladových analýz, při výpočtech úmrtnosti. Bayesovská statistika má význam i u zpřesnění probíhajícího výzkumu. Myslím si, že Bayesovské metody je potřeba začít více popularizovat a přinést tak možný užitek.

Bayesovská statistika není příliš limitována, umí si poradit i s nedostatkem dat, na které klasická statistika nestačí. Musíme však vždy najít přesnou metodiku a zvážit, zda je vhodné její využití. Rizikem může být často zmiňovaná priori informace.

Bayesova statistika má alternativy ke klasické statistice. Z toho také vyplývá mnou zvolený naaplikovaný postup. Potřebovala jsem porovnat dva typy léčby mezi sebou, podle klinických výstupů, a tady mi stačilo porovnání, zda je mezi daty statisticky významný rozdíl, nebo není. Zda se projeví problémy po léčbě, nebo ne. Pro porovnání jsem zvolila Beta-Binomický model. Tento model je Bayesovská alternativa k Fisherovu testu u klasické statistiky. K porovnání jsme mohli využít i jiné metody, např. Bayesian Information Criterion, další balíčky programu R i jiný software a složitější metody.

V této práci jsem vybrala u aplikace postupu na konkrétní HTA studii porovnání účinnosti klinických výstupů u dvou typů léčby. Samozřejmě jsem mohla zvolit porovnání jiných výstupů, jako např. poruchovost přístrojů, referenční meze a další. U každého typu výstupu bych ale musela použít jiný Bayesovský postup, protože tento by na to nemusel být vhodný.

Výsledky u konkrétní studie vyšly bez významného rozdílu. Při zkoumání výsledků jednotlivých terapií jsem zjistila pouze minimální rozdíly, které neprokazovaly významné výhody ani u jednoho typu léčby. Pouze pacientům ze skupiny IMRT výpočet určil větší rozptyl hodnot v intervalu spolehlivosti, který byl dán menším počtem pacientů v této skupině. U porovnání účinnosti klinických výstupů mezi IMRT a PT výsledek naznačuje výhodu PT, je ale třeba brát v úvahu, že původní hodnoty u obou skupin nebyly stejné. V průběhu doby po léčbě se zkoumané problémy měnily podobnou měrou a nelze tedy říci, že by byla léčba PT účinnější.

Při srovnání výsledků pomocí komparativní analýzy ze studie, ze které jsem použila data vyšly výsledky také podobně. Mezi léčbou IMRT a PT nebyl prokázán významný rozdíl v klinických výstupech. Další studie také nezjistily podstatnější rozdíly.[45, 46]

Ačkoli nebylo hlavním cílem této studie řešení problémů kolem protonové léčby a IMRT u rakoviny prostaty, myslím si, že je potřeba toto téma uzavřít následujícími odstavci.

V současné době zatím nemůžu říci, že by protonová terapie při léčbě rakoviny prostaty měla prokazatelně vyšší klinické efekty ve výsledné rekonvalescenci než IMRT. Nenalezla jsem kvalitní studii, která by přímo podporovala protonovou terapii, že její výsledky jsou úspěšnější. V nedávné době sice protonové centrum vydalo zprávu o úspěchu výsledků právě v léčbě rakoviny prostaty, ale můžeme se domnívat, že je to součást agresivní marketingové kampaně, která se protonovému centru povedla. Jistě si vzpomenete na pивní tácky, které znázorňovaly ležícího muže před ozařováním s knihou Kámasútry, a doktora, který říká jeho ženě, ať se nebojí, že jeho sexuální funkce zůstanou zachovány. Toto byl marketingově hodně významný a povedený tah, ale z etického hlediska absolutně nevhodný a neodůvodnitelný. [50]

Je potřeba vytvoření dalších kvalitních studií, nejlépe randomizovaných, aby se mohlo uvažovat o definitivních závěrech jak to doopravdy je. Dále musíme do budoucna počítat s dalšími vlivy a to z důvodu, že jak protonová léčba tak IMRT jsou relativně mladé technologie, jejichž dlouhodobý vliv na organismus není prokázán. Je potřeba objasnit vliv tohoto druhu léčby v dlouhodobé perspektivě.

Důležité je zmínit, že v této práci nejde o konkrétní určení výsledků léčby, ale o ukázání aplikace Bayesovské statistiky v HTA. Bayesovská statistika přináší obrovské množství zajímavých informací, které ale bohužel student nezabývající se jen statistikou nemůže za docela krátký čas obsáhnout. Dobrým statistikem se člověk nemůže stát za rok, musí se jí věnovat mnohem delší dobu. Klasická statistika představuje velice propracovaný postup, který je sám o sobě dost náročný, Bayesovská statistika přináší alternativa a pro pochopení základních prvků je velice důležité pochopení problémů a mít představivost.

Bayesovská statistika je velice náročné téma. Při zpracování práce mne čekalo řešení mnoha zapeklitých situací a potýkání se s problémy. Mezi hlavní problém se řadil

výpočet na konkrétním případě studie. Tato práce vyžadovala velkou časovou náročnost, vynikající přípravu a pevné nervy.

Bayesovská statistika přináší nový pohled do HTA, u některých otázek má potenciál obrovského využití (např. malý dostatek dat), ale je velice náročná a je potřeba dobře zvážit její využití.

Závěr

Cílem této práce bylo zhodnocení využití Bayesovských metod v HTA. Bayesovské metody se používají pro popsání nejistot a nejistoty nejsou v HTA výjimkou. V HTA se Bayesovské metody dají použít u primárních metod, integračních metod, analýz nákladů, modelování jakéhokoli onemocnění nebo úmrtnosti, citlivostní analýzy, klinických výstupů a dalších.

V současné době s vývojem moderních technologií, které přinášejí nové možnosti léčby, zlepšení, souvisí problém s financováním. Při omezeném rozpočtu musíme pečlivě zvažovat použitelnost technologií. Je potřeba na základě více aspektů najít takové technologie, které budou nejlepší investicí, ne jen z hlediska nákladů. A právě Bayesovský přístup může přinést jiný pohled na situaci a proto je vhodné ho využít, abychom podali správné doporučení k rozhodnutí.

V průběhu práce jsme se seznámili se základními principy Bayesovské statistiky a jejich implementací v HTA. Nejdříve jsme se ponořili do současného stavu, na kterém si práce zakládá. V současném stavu máme definované základní principy Bayesovské statistiky, využití těchto metod u HTA studií. Na tuto část navazuje kapitola metod, kde jsou zpracované metody využití v práci. Dále jsou zde vytvořené procesní mapy využití Bayesovských metod v HTA, postup využití a program, ze kterého vychází výpočet z praktické části. V praktické části jsem porovnávala účinnost klinických výstupů u léčby rakoviny prostaty protonovou terapií a radioterapií s modulovanou intenzitou. Jak je z výsledků patrné, mezi protonovou léčbou a radioterapií s modulovanou intenzitou mi nevyšel významný rozdíl. Při porovnání mého výsledku s výsledkem z původní studie pomocí komparativní analýzy nebyly zjištěny také významné rozdíly. Zde je nutné připomenout, že tato práce neklade důraz na konkrétní výsledek vybrané studie, ale spíše má nastínit možnosti využití tohoto přístupu v HTA. Z praktické části je výsledkem aplikace Bayesovské statistiky u účinnosti klinických výstupů.

Pro další využití těchto metod jsou potřeba další odborné studie, které více rozšíří obecný základ zpracovaný v této práci. Touto prací jsem shrnula mnoho důležitých informací z veřejně dostupných zdrojů a z výpočtu o samotných Bayesovských metodách použitých v HTA.

Seznam použitých zdrojů

- [1] STEVENS, Andrew. *The advanced handbook of methods in evidence based healthcare*. Thousand Oaks, Calif.: SAGE, 2001. ISBN 07-619-6144-5.
- [2] Thomas Bayes. *Math.info* [online]. [cit. 2016-11-04]. Dostupné z: <http://apprendre-math.info/tcheque/historyDetail.htm?id=Bayes>
- [3] *Využití Bayesovských metod k řešení praktických problémů zpracování dat pro ocenění spolehlivosti* [online]. Praha: Česká společnost pro jakost, 2007 [cit. 2016-12-11]. Dostupné z: http://www.csq.cz/fileadmin/user_upload/Spolkova_cinnost/Odborne_skupiny/Spolehli-vost/Sborniky/29_Bayesovske_metody.pdf
- [4] MIŠÍK, Jozef. *Bayesovské metody analýzy rizika* [online]. Brno, 2012 [cit. 2016-12-11]. Dostupné z: http://is.muni.cz/th/269846/prif_m/diplomova_praca.pdf. Diplomová práce. Masarayskova univerzita. Vedoucí práce Martin Kolář.
- [5] ČERNÝ, David. *Bayesovská statistika* [online]. 2012 [cit. 2016-11-04]. Dostupné z: http://gchd.cz/fygyz/2012_2013/david_cerny-bayesovska_statistika.pdf
- [6] KRČKOVÁ, Anna. *Bayesovský přístup: Analýza kvantitativních dat*. 2012.
- [7] FALTÝNKOVÁ, Jana. *Základy bayesovské analýzy dat* [online]. Brno, 2012 [cit. 2016-12-08]. Dostupné z: https://is.muni.cz/th/358088/prif_b/BP_Faltynkova.txt. Bakalářská práce. Masarykova univerzita. Vedoucí práce Martin Kolář.
- [8] WESTERN, Bruce. *Bayesian Analysis for Sociologists: An Introduction. Sociological Methods & Research*. 1999
- [9] HEBÁK, Petr. *Srovnání klasické a bayesovské pravděpodobnosti a statistiky* (1.) [online]. In: *ACTA OECONOMICA PRAGENSIA*. Praha: VŠE, 2012. [cit. 2016-11-04]. Dostupné z: <https://www.vse.cz/polek/download.php?jnl=aop&pdf=359.pdf>
- [10] HEBÁK, Petr. *Srovnání klasické a bayesovské pravděpodobnosti a statistiky* (2.) [online]. In: *ACTA OECONOMICA PRAGENSIA*. Praha: VŠE, 2012. [cit. 2016-11-04]. Dostupné z: <https://www.vse.cz/polek/download.php?jnl=aop&pdf=365.pdf>
- [11] BOLSTAD, William M., *Introduction to Bayesian Statistics*, ed. II., Wiley: New Jersey, 2007, ISBN 978-0-470-14115-1

- [12] PERHALOVÁ, Ivana. *Porovnání klasického a bayesovského přístupu k testování hypotéz* [online]. Brno, 2014 [cit. 2017-05-19]. Dostupné z: https://is.muni.cz/th/369622/prif_b/BP_Perhalova_Ivana.pdf. Bakalářská práce. Masarykova univerzita.
- [13] LEE, Peter M. , *Bayesian Statistics: An Introduction*, Wiley , 2012, ISBN 1118332571
- [14] SPIEGELHALTER, DJ, JP MYLES, DR JONES a KR ABRAMS. Bayesian methods in health technology assessment: a review. *Health Technology Assessment* 2000, (Vol.4:No.38) ISSN 1366-5278.
- [15] STEVENS, Johns. *Bayesian Health Technology: Assessment: An Industry Statistician's Perspective*. Dostupné z: https://www.sheffield.ac.uk/polopoly_fs/1.80646!/file/Stevens.ppt
- [16] SPIEGELHALTER, DJ, JP MYLES, DR JONES a KR ABRAMS. *An introduction to bayesian methods in health technology assessment* [online]. [cit. 2016-11-05]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1116393/>
- [17] BOROVIČKA, Adam. *Zasedání Grantové rady Fakulty informatiky a statistiky* [online]. In.:2016[cit.2016-11-05]. Dostupné z: <http://fis.vse.cz/wp-content/uploads/2015/02/Z%C3%A1pis-ze-zased%C3%A1n%C3%AD-GRF-dne-18.-12.-20151.pdf>
- [18] BOROVIČKA, Adam. *Zasedání Grantové rady Fakulty informatiky a statistiky* [online]. In.:2017[cit.2017-05-09]. Dostupné z: <http://fis.vse.cz/wp-content/uploads/2016/12/Zapis-ze-zasedani-GRF-dne-7.-2.-2017.pdf>
- [19] BOROVIČKA, Adam. *Zasedání Grantové rady Fakulty informatiky a statistiky* [online]. In.:2016[cit.2017-05-09]. Dostupné z: <http://fis.vse.cz/wp-content/uploads/2015/02/Zapis-ze-zasedani-GRF-dne-5.-2.-2016.pdf>
- [20] O'HAGAN, Anthony, John W. STEVENS a Jacques MONTMARTIN. Bayesian cost-effectiveness analysis from clinical trial data. *Statistics in Medicine* [online]. 2001, 20(5), 733-753 [cit. 2017-05-09]. DOI: 10.1002/sim.861. ISSN 0277-6715. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/sim.861>
- [21] Goddman, C.S., HTA 101 - Introduction to Health Technology Assessment, ed. -, Virginia USA, 2004, ISBN-
- [22] BUJKIEWICZ, Sylwia, John R. THOMPSON, Alex J. SUTTON, et al. Multivariate meta-analysis of mixed outcomes: a Bayesian approach. *Statistics in*

Medicine [online]. 2013, **32**(22), 3926-3943 [cit. 2017-05-19]. DOI: 10.1002/sim.5831. ISSN 02776715. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/sim.5831>

[23] Příklady použití GIS při hodnocení zdravotnických dat. *Informační Bulletin: České statistické společnosti*. 2010, **21**(2), 1-17. ISSN 1210-8022.

[24] Analýza citlivosti. *CAFINews* [online]. 2013 [cit. 2016-11-05]. Dostupné z: <http://news.cafin.cz/slovník/analýza-citlivosti>

[25] COOPER, Nicola J., David SPIEGELHALTER, Sylwia BUJKIEWICZ, Pascale DEQUEN a Alex J. SUTTON. USE OF IMPLICIT AND EXPLICIT BAYESIAN METHODS IN HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* [online]. 2013, **29**(03), 336-342 [cit. 2017-05-10]. DOI: 10.1017/S0266462313000354. ISSN 0266-4623. Dostupné z: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0266462313000354

[26] Prostate Cancer: Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. *GLOBOCAN 2012* [online]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, c2017 [cit. 2017-05-09]. Dostupné z: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx

[27] *National Research Center* [online]. Rusko, c2017 [cit. 2017-04-19]. Dostupné z: <http://www.itep.ru/>

[28] Proton therapy: scattering versus scanning. In: *MedicalPhysicsWeb* [online]. Bristol: IOP Publishing, 2006 [cit. 2017-05-19]. Dostupné z: <http://medicalphysicsweb.org/cws/article/opinion/42793>

[29] Protons vs Photons. In: *Cancernetwork* [online]. UBM MEDICA, c1986-2017 [cit. 2017-05-17]. Dostupné z: http://www.cancernetwork.com/sites/default/files/cn_import/1163859.png

[30] O léčbě. *Protonové centrum Praha* [online]. Praha: Proton Therapy Czech, s.r.o., 2017 [cit. 2017-05-19]. Dostupné z: <http://www.ptc.cz/protonova-lecba/>

[31] Věstník Ministerstva zdravotnictví České republiky. In: *Ministerstvo zdravotnictví České republiky* [online]. Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČR, 2014 [cit. 2017-05-19]. Dostupné z: <http://www.mzcr.cz/legislativa/Soubor.ashx?souborID=20238&typ=application/pdf&nazev=ZDRAVOTNICTVI%2002-14.pdf>

[32] Zákon č. 200/2015 Sb. *Ministerstvo zdravotnictví České republiky* [online]. Praha, c2010 [cit. 2017-05-19]. Dostupné z:

http://www.mzcr.cz/Legislativa/dokumenty/zakonkterym-se-meni-zakon-c48/1997-sb-o-verejnem-zdravotnim-pojistenim-a-o-_10660_2439_11.html

[33] Sbírka zákonů České republiky. In: *Ministerstvo zdravotnictví České republiky* [online]. Praha: Ministerstvo Zdravotnictví, 2015 [cit. 2017-05-19]. Dostupné z: <http://www.mzcr.cz/Legislativa/Soubor.ashx?souborID=23928&typ=application/pdf&nazev=sb0082-2015.pdf>

[34] CULEK, Jiří. *Radioterapie s modulovanou intenzitou a úloha radiologického asistenta při ní* [online]. Pardubice, 2014 [cit. 2017-04-24]. Dostupné z: https://dk.upce.cz/bitstream/handle/10195/57794/CulekJ_RadioterapieModulovanou_JP_2014.pdf?sequence=3&isAllowed=y. Bakalářská práce. Univerzita Pardubice.

[35] Radioterapie - učební texty pro studenty 5. roč. LF MU Brno
Klinika radiační onkologie, LF MU Vypracovali: MUDr. L. Hynková, MUDr. H. Doleželová, Ph.D., prof. MUDr. P. Šlampa, CSc.

[36] KRACÍK, Jan. *Poznámky k předmětu Statistika 3* [online]. Ostrava: Kracík, 2014 [cit. 2016-12-08]. Dostupné z: <http://homel.vsb.cz/~kra0220/sta3/sta3.pdf>

[37] SVOBODOVÁ, Tereza. *Metody MCMC a jejich implementace v softwaru MATLAB* [online]. Praha, 2014 [cit. 2016-11-04]. Dostupné z: <https://www.vse.cz/vskp/eid/42800>. Bakalářská práce. VŠE. Vedoucí práce Ing. Jan Zouhar, Ph.D.

[38] PAWLAS, Zbyněk. *MCMC metody (STP 139)* [online]. [cit. 2016-12-10]. Dostupné z: <http://www.karlin.mff.cuni.cz/~pawlas/2007/STP139/mcmc.pdf>

[39] TRITOVÁ, Hana. *Metody MCMC pro finanční časové řady* [online]. Praha, 2015 [cit. 2016-12-11]. Dostupné z: <https://is.cuni.cz/webapps/zzp/detail/127994/>. Diplomová práce. Univerzita Karlova. Vedoucí práce Zbyněk Pawlas.

[40] 15. MetropoliscoupledMarkovchain Monte Carlo [(MC)3]. *BayesianAnalysisofMacroevolutionaryMixtures* [online]. [cit. 2016-12-11]. Dostupné z: <http://bamm-project.org/mc3.html>

[41] DARULA, Martin. *Bayesovské siete* [online]. 2007 [cit. 2016-12-08]. Dostupné z: <http://www2.fiit.stuba.sk/~kapustik/ZS/Clanky0607/darula/index.html>

[42] VACEK, Jiří. *Rozhodování za rizika a nejistoty* [online]. Plzeň, 2008 [cit. 2016-12-11]. Dostupné z: https://www.kip.zcu.cz/kursy/MR/MR2006/riziko_a_nejistota.doc

- [43] HOETING, Jennifer A., David MADIGAN, Adrian E. RAFTERY a Chris T. VOLINSKY. *Bayesian Model Averaging: A Tutorial* [online]. Colorado, 1999 [cit. 2016-12-11]. Dostupné z: www.stat.colostate.edu/~jah/papers/statsci.pdf
- [44] ZIETMAN, Anthony L., Kyoungwha BAE, Jerry D. SLATER, et al. *Randomized Trial Comparing Conventional-Dose With High-Dose Conformal Radiation Therapy in Early-Stage Adenocarcinoma of the Prostate: Long-Term Results From Proton Radiation Oncology Group/American College of Radiology 95-09* [online]. [cit. 2017-05-19]. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.8475. ISBN 10.1200/JCO.2009.25.8475. Dostupné z: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.25.8475>
- [45] HOPPE, Bradford S., Jeff M. MICHALSKI, Nancy P. MENDENHALL, et al. Comparative effectiveness study of patient-reported outcomes after proton therapy or intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Cancer* [online]. 2014, **120**(7), 1076-1082 [cit. 2017-05-19]. DOI: 10.1002/cncr.28536. ISSN 0008543x. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.28536>
- [46] GRAY, Phillip J., Jonathan J. PALY, Beow Y. YEAP, et al. Patient-reported outcomes after 3-dimensional conformal, intensity-modulated, or proton beam radiotherapy for localized prostate cancer. *Cancer* [online]. 2013, **119**(9), 1729-1735 [cit. 2017-05-19]. DOI: 10.1002/cncr.27956. ISSN 0008543x. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.27956>
- [47] Bayesian Counterpart to Fisher Exact Test on Contingency Tables. *LingPipe Blog: Natural Language Processing and Text Analytics* [online]. Bob Carpenter, 2016 [cit. 2017-05-19]. Dostupné z: <https://lingpipe-blog.com/2009/10/13/bayesian-counterpart-to-fisher-exact-test-on-contingency-tables/>
- [48] What is R? *The R Project for Statistical Computing* [online]. [cit. 2017-05-15]. Dostupné z: <https://www.r-project.org/about.html>
- [49] Proton Therapy vs. IMRT for Low or Intermediate Risk Prostate Cancer (PARTIQoL). *ClinicalTrials.gov* [online]. USA: National Library of Medicine [cit. 2017-04-19]. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01617161>
- [50] PAFKA, Pavel. Pivo, proton a prostata. *Česká urologická společnost* [online]. c2016 [cit. 2017-05-19]. Dostupné z: <http://www.cus.cz/pro-odborniky/o-spolecnosti/protonova-terapie/pivo-proton-a-prostata-clanek-prof-mudr-pavla-pafka-drsc/>