



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE
FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ
Katedra biomedicínské techniky

**Využití modelování v systému hodnocení
zdravotnické techniky v České republice**

**The use of modeling in the system of health
technology assessment in Czech Republic**

Diplomová práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika
Studijní obor: Systémová integrace procesů ve zdravotnictví

Autor diplomové práce: Bc. Veronika Vítková
Vedoucí diplomové práce: Ing. Vojtěch Kamenský
Konzultant: Ing. Ivana Kubátová, Ph.D.

Kladno 2017

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

Student: **Bc. Veronika Vítková**
Studijní obor: Systémová integrace procesů ve zdravotnictví
Téma: **Využití modelování v systému hodnocení zdravotnické techniky v České republice**
Téma anglicky: The use of modeling in the system of health technology assessment in Czech Republic

Zásady pro vypracování:

Cílem diplomové práce je návrh aplikace modelovacích metod (Markovovy modely a rozhodovací stromy) v rámci systému hodnocení zdravotnických technologií. Na základě současného stavu problematiky stanovte možnosti využití Markovových modelů a rozhodovacích stromů pro potřeby hodnocení zdravotnických technologií ve světě a v České republice. Identifikujte klíčové oblasti pro využití těchto systémů. V rámci jednotlivých modelů se zaměřte na zpracování technických a ekonomických outcomes. Na základě zjištěných dat vytvořte postup pro modelování pomocí rozhodovacích stromů. Zvolený postup následně aplikujte na reálných datech.

Seznam odborné literatury:

- [1] Goddman, C.S., HTA 101 - Introduction to health technology assessment, Virginia USA, 2004
- [2] Brent, R.J., Cost-benefit Analysis and Health Care Evaluations, Edward Elgar Publishing. USA, 2003, ISBN 1-84064-844-9
- [3] Zweifel, P., Breyer, F., Kifmann, M., Health Economics, ed. 2, Springer, 2009, ISBN 978-3-540-27804-7

Vedoucí: Ing. Vojtěch Kamenský
Konzultant: 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 modelování v systému hodnocení zdravotnické techniky v České republice“ 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

.....

Bc. Veronika Vítková

PODĚKOVÁNÍ

Na tomto místě bych ráda poděkovala vedoucímu práce, Ing. Vojtěchu Kamenskému, za odborné vedení, věcné připomínky a trpělivost během zpracování mé diplomové práce. Dále konzultantce Ing. Ivaně Kubátové, Ph.D. a především Ing. Janu Žigmondovi za obětavou pomoc, cenné rady a strávený čas, který mi při konzultacích věnovali. Mé díky patří také MUDr. Petře Aronové a Bc. Mileně Kropíkové za možnosti prodiskutování zdravotnických záležitostí řešených v diplomové práci. V neposlední řadě děkuji rodině a přítelovi za obrovskou podporu a motivaci nejen při psaní diplomové práce, ale i během celého studia.

ABSTRAKT

Název práce: Využití modelování v systému hodnocení zdravotnické techniky v České republice

Diplomová práce se zabývá návrhem modelování v systému hodnocení zdravotnické techniky v České republice. Práce obsahuje zmapování problematiky modelování v publikovaných HTA studiích jak v zahraničí, tak v České republice. Z vyhledaných a analyzovaných studií jsou vytyčeny klíčové oblasti pro implementaci rozhodovacích stromů a Markovových modelů. Další řešenou záležitostí je specifikace technických a ekonomických outcomes a jejich zpracování na příkladech. Cílem práce je vytvořit postup pro modelování za využití rozhodovacích stromů a aplikovat jej na reálném příkladu. Příklad obsahoval dva způsoby podání chemoterapie. Data byla sbírána metodou desk research. Rozhodovací strom byl vytvořen v programu TreeAge Pro 2015 a vyhodnocen analýzou užitečnosti nákladů. Jako vítězná metoda po zanesení všech statistických okolností vyšla strategie podání V domácí péči.

Klíčová slova

Modelování, rozhodovací stromy, Markovovy modely, hodnocení zdravotnické techniky, návrhy aplikace, podávání chemoterapie

ABSTRACT

The title of the Thesis: The use of modeling in the system of health technology assessment in Czech Republic

The Master's Thesis deals with design of models in the health technology assessment system in the Czech Republic. Part of the thesis is the mapping of modeling issues in published HTA studies both abroad and in the Czech Republic. In the thesis there is an identification of key areas for implementation of decision trees and Markov models from the researched and analyzed studies. Another solved matter is the specification of technical and economic outcomes and their processing on examples. The aim of the thesis is to create a procedure for modeling using decision trees and apply it on a real example. The example contained two modes of administration of chemotherapy. The data was collected by desk research. The decision tree was created in software TreeAge Pro 2015 and evaluated by the CUA method. The conclusion of the research reflecting all statistical circumstances is that the preferred method is the home care strategy.

Keywords

Modeling, decision trees, Markov models, Health technology assessment, application design, administration of chemotherapy

Obsah

Úvod.....	10
1 Současný přehled problematiky.....	11
1.1 Úvod do problematiky.....	11
1.1.1 Modelování v HTA.....	11
1.1.2 Důvody využití modelování v HTA.....	13
1.2 Současný stav modelování v zahraničí.....	16
1.2.1 Ekonomické hodnocení.....	17
1.2.2 Metodické příručky.....	19
1.3 Možnosti využití modelování ve světě.....	20
1.3.1 Rozhodnutí o léčbě.....	20
1.3.2 Rozhodnutí o diagnostickém postupu.....	20
1.3.3 Farmakoekonomika.....	21
1.3.4 Volba strategie.....	22
1.3.5 Vakcinační programy.....	23
1.3.6 Screeningové programy.....	23
1.3.7 Vyhodnocení současného stavu v zahraničí.....	27
1.5 Analýza stavu v České republice.....	28
1.5.1 Oblasti využití modelování v ČR.....	33
1.5.2 Vyhodnocení současného stavu v ČR.....	33
1.6 Cíle práce.....	34
2 Metody.....	36
2.1 Průběh modelování.....	36
2.2 Analytické modelovací metody.....	37
2.2.1 Rozhodovací stromy.....	37
2.2.2 Markovovy modely.....	39
2.3 Metoda sběru dat.....	43
2.4 Metody vyhodnocení.....	43
2.4.1 Analýza užitečnosti nákladů.....	43
2.4.2 Citlivostní analýza.....	44
3 Výsledky.....	45
3.1 Postup pro modelování s rozhodovacími stromy.....	45
3.1.1 Přehled modelu.....	46

3.1.2	Parametry vstupující do modelu	48
3.1.3	Model	49
3.1.4	Výstupy modelu	50
3.1.5	Nejistota v modelování	50
3.2	Aplikace navrhnutého postupu na příkladu.....	52
3.2.1	Definování rozhodovacího problému	52
3.2.2	Výběr komparátoru a hodnocené intervence	53
3.2.3	Popis intervencí.....	53
3.2.4	Určení perspektivy hodnocení	54
3.2.5	Cílová populace	54
3.2.6	Volba časového horizontu	54
3.2.7	Výběr typu metodiky	54
3.2.8	Určení nákladů.....	55
3.2.9	Určení pravděpodobností.....	58
3.2.10	Utility	60
3.2.11	Tvorba modelu.....	60
3.3	Výsledky modelového příkladu	64
3.3.1	Senzitivní analýza	68
3.4	Zpracování outcomes v kontextu modelování	69
3.4.1	Technické outcomes v modelech.....	71
3.4.2	Ekonomické outcomes v modelech	73
3.5	Zhodnocení aplikace modelovacích metod	76
4	Diskuze	78
4.1	Shrnutí zjištěných informací	78
4.2	Ovlivnění modelování.....	79
4.3	Postup pro modelování s rozhodovacími stromy	80
4.4	Diskuze modelového příkladu.....	80
5	Závěr	83
	Seznam použité literatury	84
	Seznam obrázků.....	89
	Seznam tabulek.....	90

Seznam symbolů a zkratek

BIA	Budget-impact analysis (analýza dopadu na rozpočet)
CBA	Cost-benefit analysis (analýza prospěšnosti nákladů)
CCA	Cost-consequence analysis (analýza nákladů a dopadů)
CEA	Cost-effectiveness analysis (analýza nákladové efektivity)
CEEOR	Central and Eastern European Outcomes Research
CMA	Cost-minimization analysis (analýza minimalizace nákladů)
CUA	Cost-utility analysis (analýza užitečnosti nákladů)
DALY	Disability-adjusted life year (ztracený rok života)
EUnetHTA	European network for Health Technology Assessment
FBMI	Fakulta biomedicínského inženýrství
HTA	Health Technology Assessment (hodnocení zdravotnických technologií)
IBA	Institut biostatistiky a analýz Lékařské fakulty Masarykovy univerzity
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio (poměr inkrementálních přínosů a nákladů)
ICUR	Incremental cost-utility ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
iHETA	Institute for Health Economics and Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KVO	Kardiovaskulární onemocnění
LYG	Life year gained (rok získaného života)
QALY	Quality-adjusted life-year (rok života plného zdraví)
QoL	Quality of life (kvalita života)
MCDA	Multi-Criteria Decision Analysis
MRI	Magnetická rezonance
MU	Masarykova univerzita
NHS	National Health Service (Národní zdravotní služba)
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NIS	Nemocniční informační systém
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv

RCT	Randomized controlled trial (randomizovaná kontrolovaná studie)
TOPSIS	Technique for Order Preference by Similiarity to Ideal Solution
VFN	Všeobecná fakultní nemocnice
WTP	Willingnes-to-Pay (ochota platit)
ZP	Zdravotnický prostředek

Úvod

V posledních letech dochází k neustálému zvyšování nákladů ve zdravotnickém sektoru. To je způsobeno vědeckotechnickým pokrokem, který se promítá i do zdravotnické techniky. Výrazný technologický pokrok, který nastal v poslední době, s sebou přináší lepší možnosti, ale zároveň i zvyšující se náklady s těmito pokroky spojenými. Financování těchto technologií zvláště při masovém rozšíření bývá proto často problematické. Bohužel finanční zdroje jsou omezeny a je proto potřeba pečlivě uvážit, zda zvýšená cena moderních prostředků oproti současným prostředkům s sebou přinese kýžený užitek.

Z tohoto důvodu se hodnocení zdravotnických technologií (HTA) stává důležitou součástí ve zdravotní péči. HTA analyzuje jednotlivé technologie a rozhoduje, jaká technologie přináší např. největší přínos při minimálním zvýšení nákladů.

Rozhodování v HTA se děje na základě mnoha parametrů a jejím cílem je vybrat nejlepší variantu. Nicméně rozhodování je složitý komplexní proces, kde ke správnému rozhodnutí je důležité mít dostatek relevantních parametrů, které mají co největší informační hodnotu, aby pomohly vybrat vhodnou variantu z mnoha variant bez velké nejistoty. Jednou z mnoha možností, jak tento problém vyřešit, je zapojit do rozhodovacího procesu metody modelování. Modely při správném použití přináší objektivní informace nezkrácené subjektivním lidským rozhodováním.

Cílem této práce je návrh a aplikace modelů v rámci systému hodnocení zdravotnických technologií v České republice. Vzhledem k pozdějšímu nástupu HTA u nás ve srovnání se západním světem není systém HTA zdaleka standardizován, verifikován a dokončen. V posledních letech bylo učiněno mnoho důležitých kroků ke zlepšení této situace. K velkému zlepšení došlo zejména ve sběru dat. Ve vyhodnocování získaných dat bohužel situace není nejlepší. Chybí potřebné metody k vyvozování závěrů z nashromážděných dat. Z toho důvodu je tato diplomová práce primárně zaměřena na použití modelování jako rozhodovacího nástroje.

Tato práce si klade za cíl podpořit a prakticky realizovat rozhodování na základě rozhodovacích modelů a zlepšit současný stav v tomto ohledu v České republice.

1 Současný přehled problematiky

Hodnocení zdravotnických technologií je založeno na využívání komplexních metod, které napomáhají k hodnocení, posuzování a k rozhodování situací ve zdravotnickém sektoru. HTA je velmi účinný nástroj, který slouží při správném využití k zefektivňování využívání prostředků ve zdravotnictví. Jednou z metod, která je využívána v HTA v rozhodovacím procesu, je modelování.

1.1 Úvod do problematiky

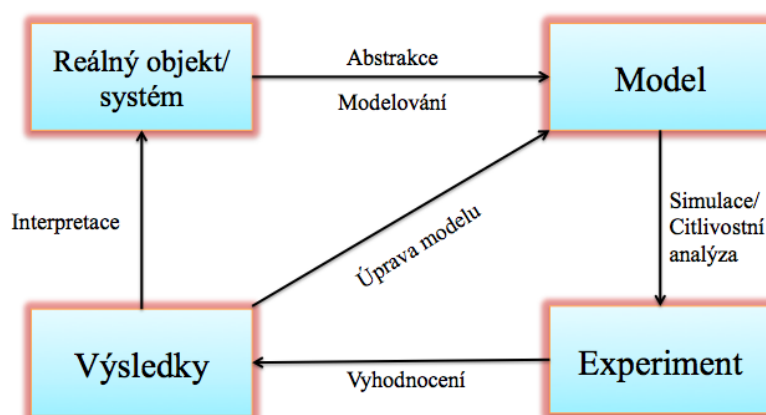
Tato kapitola zahrnuje stručný úvod do problematiky modelování v HTA. Popisuje, co je modelováním vůbec zamýšleno a jaké důvody k modelování vedou.

1.1.1 Modelování v HTA

Modelování je soubor aktivit vedoucích k vytvoření matematického či fyzikálního modelu, který reprezentuje strukturu a chování reálného systému. Zjednodušená reprezentace reality zachycuje základní vlastnosti a vztahy [1]. Modely reálných systémů pomáhají pochopit pozorované jevy, napodobit chování zkoumaného systému, simulovat je a následně pozorovat vývoj, ovlivnění chování změnou vnitřních stavů [2].

Modelování a simulace nalézají uplatnění v dnešní době v mnoha oblastech. Ať už se jedná o předpověď počasí, určování změn ve velikosti vesmíru, ekonomii či zdravotnictví. Jednoduše všude tam, kde je omezené množství informací, ale zároveň potřeba predikovat chování systému.

K pochopením struktury reálného systému, modelu vzniklého modelováním se používá simulace. Simulací se zkoumá, jak modely reagují na jednotlivé podněty či změny parametrů za různých podmínek. Výsledkem je přesnější pochopení chování studovaného systému a posouzení různých procesů při činnosti systému, viz Obrázek 1 [2,3].



Obrázek 1: Obecný princip modelování [3]

Modelování v oblasti hodnocení zdravotnických technologií obvykle vychází z již existující literatury. Často existuje důkaz o účinku technologie formou klinických dat, dat o přežití anebo dat ohledně kvality života související se zdravím. V takovém případě lze vytvořit model ze shromážděných dat o nákladech a srovnat je s účinky, a to právě v modelu. Tento přístup je v zahraničních zprávách HTA běžně aplikován [4].

Mezinárodní společnost International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) prezentuje modelování jako analytickou metodiku, která pracuje s událostmi v čase a napříč populacemi. Data vycházejí z primárních anebo sekundárních zdrojů a jejich propojením se odhaduje efektivita, důsledky a náklady pro danou technologii či se hodnotí dopad zdravotních intervencí a politik na úrovni dané populace [5].

Dle Goodmana [6] se při modelování integrují, syntetizují a hodnotí data z již existujících zdrojů a dostupných primárních dat. Data zpracované vhodnou modelovací metodou přináší ve výsledku hodnotné závěry, které mohou sloužit k predikci vývoje systému.

Data pro modelování

Jak již bylo uvedeno, data pro modelování v HTA vycházejí z primárních anebo sekundárních zdrojů. Primární nebo sekundární zdroje představují explicitní analytické metody sběru dat [7]. Primární datové metody jsou zaměřeny na sběr původních dat. Shromažďují se vlastní sada dat např. z randomizovaných kontrolovaných studií (RCT), případových studií, kontrolovaných studií, prospektivních nekontrolovaných studií, pozorovacích (observačních) studií, průřezových studií (cross-sectional studies) a dalších [6].

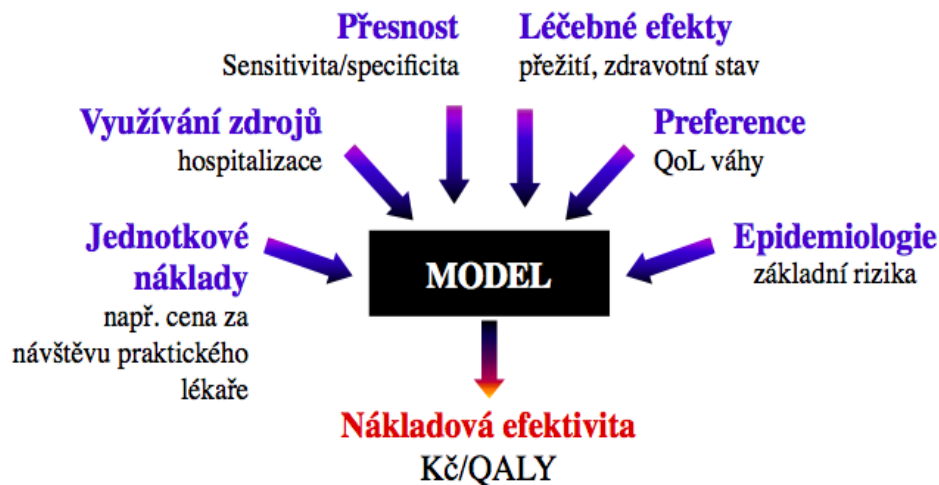
Sekundární analýzy jsou často nazývány integračními či syntetickými. V těchto analýzách se integrují dříve získané výsledky z obdobných studií zpracovaných na stejné téma. Tento postup poskytuje celistvý pohled na určitou problematiku, kterou se v minulosti zabývali jiní autoři. U některých témat řešených v HTA nejde použít pouze jednu primární studii, která by jednoznačně rozhodla, zda pro určitou klinickou situaci je lepší jedna technologie než druhá [7].

Pomocí integrační analýzy se jednotlivé výsledky ze studií integrují do jedné práce, jejíž výstupy mají větší váhu resp. větší vypovídající hodnotu. Taktó mohou výstupy ze sekundárních analýz poukazovat na chyby ve studiích, pokud se dílčí výsledky rapidně odchylují. Sekundární zdroje dat jsou charakterizovány hierarchií důkazů. Následující hierarchie důkazů je seřazena od nejslabší po nejsilnější [6,7]:

- expertní názory,
- skupinové úsudky (hledání shody),
- netříděné literární rešerše,
- systematické literární rešerše,
- metaanalýzy,
- modelování.

Z uvedeného pořadí je zřejmé, že nejnižší vypovídající hodnotu nese vyjádření experta k určité problematice. Naopak vyšších vypovídajících hodnot dosahují strukturované přehledy literatury či metaanalýzy. Největší přínos má v této hierarchii modelování, které je v HTA studiích velmi aktuální [5]. Pokud využíváme data pro konkrétní metody, je nutné si uvědomit, jak silnou váhu výpovědi dle výše uvedeného pořadí nesou.

Zaměříme-li se na specifikaci modelu v oblasti hodnocení zdravotnických prostředků, tak modelem se zde rozumí logický matematický rámec umožňující integraci faktů a hodnot. Tyto údaje poté krystalizují k výsledkům, které jsou hodnotné a zefektivní zdravotní péči. Pro rozhodování o alokaci zdrojů je důležitý konečný výsledek modelu, např. odhad nákladů na kvalitu získaného roku života (QALY) nebo jako jinak kvantifikovatelný finanční parametr. Příklad vstupů a výstupu ekonomického modelu ukazuje Obrázek 2 [8,9].

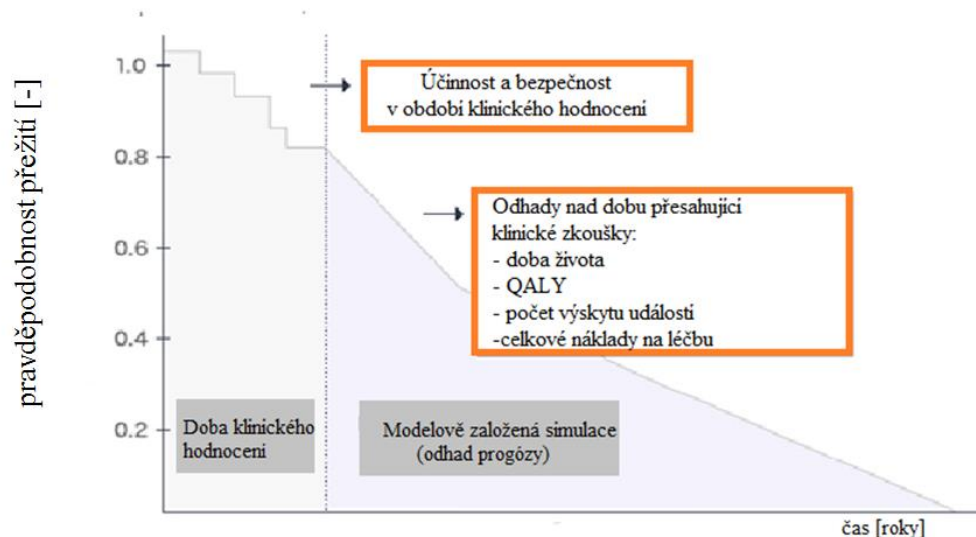


Obrázek 2: Příklad vstupů a výstupu ekonomického modelu [upraveno autorem, převzato z [9]]

1.1.2 Důvody využití modelování v HTA

Modelování provádí a využívá celá řada subjektů, mezi nejvýznamnější patří farmaceutické společnosti či HTA agentury. Důvodů, proč je provádění modelování a simulace výhodné i v HTA, existuje několik. Studie [10, 11, 12, 13] jako nejvýznamnější důvody uvádí:

- Pokud je zapotřebí extrapolovat výsledky nad rámec časového horizontu klinických studiích. Vysoké náklady a dlouhodobé trvání RCT a jiných klinických studiích přispívá k rozvoji zájmu o alternativní metody pro sběr, integraci a analyzování dat k zodpovězení otázek týkající se dopadů na alternativní zásahy do zdravotní péče. Predikující modelování nad rámec doby trvání klinických studiích zobrazuje Obrázek 3.



Obrázek 3: Modelování přesahující trvání klinických studií [upraveno autorem, převzato z [11]]

- V případě nutnosti extrapolace výsledků selektované populace na širší populaci v běžné klinické praxi.
- Je-li nezbytné zkombinovat data různé povahy a kvality (přínosy v účinnosti, přínosy v bezpečnosti, vliv na kvalitu života).
- Je-li třeba transponovat experimentální účinnost (tzn. nepřímé výsledky vyjádřené na stupnici pro specifické onemocnění) do konečných výsledků (např. LYG, získané QALY).
- K získání výsledného parametru přínosu s vyšší vypovídací hodnotou pro danou intervenci (onemocnění) např. v QALY nebo LYG.
- V případě, že je potřeba vyhodnotit výsledky v reálné praxi, ale jsou k dispozici pouze výsledky experimentálních zkoušek získané v jedné zemi. Zda mohou být transponovány do jiné země.
- K poskytnutí odhadů, pokud chybí přímé měření.
- K předběžnému posouzení a plánování pokusů, tzn. jedná se o účinný nástroj pro směřování budoucího výzkumu.
- V raném stádiu vývoje nové technologie, jestliže komplexní studie chybí.
- K analýze nákladů – většina klinických studií neobsahuje kalkulaci nákladů.
- K určení očekávané hodnoty událostí.

Goodman v *HTA 101: Introduction to Health Technology Assessment* [6] přistupuje k modelování jako k nástroji analýzy, co se stane když? (z ang. „what if“?). Tzn., že se pomocí modelů reprezentují a simulují procesy rozhodnutí o zdravotní péči a jejich dopady v podmínkách nejistoty. Často se pracuje s absencí skutečných údajů, někdy také není možné shromáždit údaje o všech možných podmínkách, rozhodnutích a výsledcích zájmu.

V publikaci **Technischer Anhang Modellierung** [14] někteří experti kritizují používání modelování k hodnocení technologií. To z důvodu, že tyto analytické struktury jsou vzhledem k výběru vstupních parametrů, strukturálního designu a týkajících se předpokladů náchylné ke zkreslení nebo neinterpretovatelné. Často jsou vytvářeny modely, které nemají jasnou funkcionalitu, tzv. black box (černé skřínky). V tomto případě rozumí modelu pouze jeho autoři a nejde ověřit jeho korektnost. Nicméně na druhou stranu je možné, navrhnout jasný, srozumitelný koncept modelu s explicitními vstupy a vhodným umístěním dat. Z výše uvedeného vyplývá, že modely s velkou vypovídající hodnotou by měly splňovat následující body:

1. naprostá transparentnost s jasně popsány a odůvodněnými vstupy modelu,
2. možnost doplnění dodatečné ilustrace modelovaného onemocnění/zdravotnické technologie/problematiky včetně nákladů,
3. flexibilitu pro aplikování více scénářů, provádění různých kombinací předpokladů a nastavení vstupních parametrů tzn. provádět citlivostní analýzu,
4. možnost určení nejistoty v předpokládaných nákladech,
5. dostupnost údajů, které jsou relevantní pro daný stát.

1.2 Současný stav modelování v zahraničí

Ke stanovení současného stavu využití modelování v zahraničí v oblasti HTA byla provedena analýza publikovaných studií. Analýza byla zaměřena na dvě modelovací techniky, konkrétně rozhodovací stromy a Markovovy modely. Prvotním krokem v rámci seznámení se s problematikou bylo zjištění četnosti výskytu modelů v publikacích v jednotlivých databázích. K tomu byla využita kombinace klíčových slov zadaná do vybraných databází, které jsou uvedeny v Tabulka 1. Časový interval, ve kterém byly studie prohledány, byl v rozmezí let 2001 až 2016.

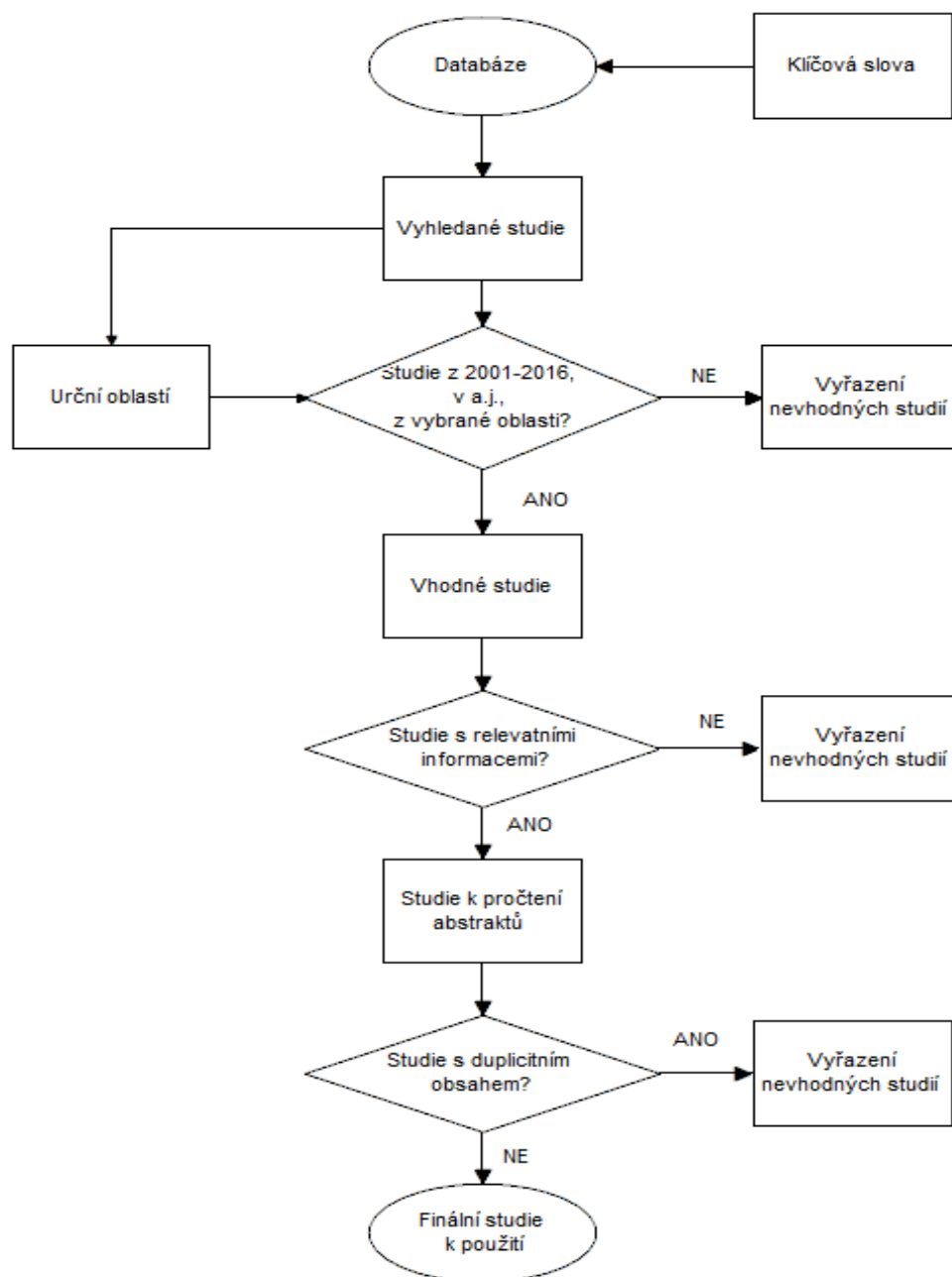
Do databází byly postupně přidávány další klíčová slova. Mezi ně patřila kromě „Health technology assessment“, „decision tree“ a „Markov model“ dále „Decision analytic modelling“, „Decision making“, „Modelling“, „Health care“. Poté, co bylo analyzováno v jakých oblastech se přibližně rozhodovací stromy a Markovovy modely používají, zaměřila jsem se na jejich specifikaci a konkrétní hledání studií. Zadávala jsem spojení „Economic modelling“, „Cost effectiveness analysis“, „Cost utility analysis“, „Treatment“, „Diagnosis“, „Strategy“ v kombinaci „decision tree“ či „Markov model“.

Finální studie byly vyhledány dle vývojového diagramu na Obrázek 4. Jejich postupným filtrováním dle stáří, jazykové nekompatibility, duplicity nebo zařazených studií nesouvisících s problematikou byla provedena selekce ke konečnému výběru vhodných článků.

Tabulka 1: Zjištění četnosti modelů v jednotlivých informačních databázích

	„Health technology assessment“ AND „decision tree“	„Health technology assessment“ AND „Markov model“
Springer Link	20 846	4 726
Web of Science	56	105
MedLink/PubMed	174	298
BioMed	732	543
International Journal	1927	1947

Z Tabulky 3 je patrné, že obě modelovací metody jsou v hodnocení zdravotnických technologií hojně využívány. Dominující převahu četností mají publikace s rozhodovacími stromy nad četností s Markovovy modely.



Obrázek 4: Vývojový diagram výběru vhodných článků

1.2.1 Ekonomické hodnocení

Při volbě metodiky nákladových analýz je použití modelování jedno ze základních zvažovaných hledisek vedle volby komparátoru, perspektivy, časového horizontu, výstupů, diskontování atd. Důležitým rozhodnutím v rámci ekonomického hodnocení je volba časového horizontu k provedení analýzy. Celková sledovaná doba musí být dostatečně dlouhá tak, aby byly zahrnuty veškeré relevantní rozdíly mezi náklady a přínosy srovnávaných technologií.

Již ze začátku vyhledávání studií bylo jasné, že nejvíce modelování je spojené s oblastí ekonomického hodnocení, jak potvrzují i příklady nalezených studií v Tabulka 2.

Tabulka 2: Studie s modelováním pro ekonomické hodnocení

Název studie	Autor	Rok	Typ analýzy	Intervence	Perspektiva	Použité metody	Výstupy
Cost-effectiveness of MRI compared to mammography for breast cancer screening in a high risk population[16]	Moore, S. et al.	2009	CEA	screening rakoviny prsu	plátce ZP	Markovův model, pravděpodobnostní citlivostní analýza	QALY, ICER
Cost-effectiveness of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for treatment of uterine fibroids[17]	Zowall, H. et al.	2008	CEA	léčba myomů dělohy	plátce ZP (NHS)	Markovův model, analýza prahové hodnoty, determin. a pravděpodobnostní citlivostní analýza	QALY, ICER
Cost-effectiveness of implantable cardioverter defibrillators in patients >or=65 years of age[18]	Sanders G. et al.	2010	CEA	terapie ICD vs optimální medicínská terapie	celospolečenská	Markovův model, citlivostní analýza	ICER
Cost effectiveness of community-based therapeutic care for children with severe acute malnutrition in Zambia: decision tree model[19]	Bachmann O. et al.	2009	CEA	léčebná péče o děti s těžkou akutní podvýživou	poskytovatel ZP	rozhodovací strom, pravděpodobnostní analýza citlivosti	průměrné náklady na pacienta, \$ na DALY
Cost-Utility of amisulpride compared with first generation antipsychotics in treatment of schizophrenia in Poland[20]	Kostrzewska K. et al.	2011	CUA	léčba schyzofrenie antipsychotiky	poskytovatel ZP (Státní zdravotní fond)	rozhodovací strom, pravděpodobnostní analýza citlivosti	Δ QALY ICUR
Cost-Utility Analysis of Orthoptic Screening in Kindergarten: A Markov Model Based on Data From Germany[21]	König, H. et al.	2007	CUA	screeningový program pro neléčenou amblyopii u 3-letých dětí	plátce ZP	rozhodovací strom ve spojení s Markovo modelem, jednocestná a pravděpodobnostní citlivostní analýza	ICER
Cost-consequence analysis of remifentanil-based analgo-sedation vs. conventional analgesia and sedation for patients on mechanical ventilation in the Netherlands[22]	Bakker, J. et al.	2010	CCA	srovnání analgezií a sedací u pacientů na umělé plicní ventilaci	poskytovatel ZP	Markovův model, pravděpodobnostní analýza citlivosti	celkové průměrné náklady na strategii, průměrná délka hospitalizace
Cost-benefit analysis of prenatal diagnosis for down syndrome using the British or the American approach[23]	Vintzileos, J. et al.	2006	CBA	prenatální diagnostika Downova syndromu	nespecifiokováno	rozhodovací strom	vyčíslení úspor, finanční náklady na strategii v Americe a ve VB
Calculation of Prevalence with Markov Models: Budget Impact Analysis of Thrombolysis for Stroke[24]	Mar, J. et al.	2008	BIA	analýza dopadu trombózy u mrtvic	celospolečenské	Markovův model	prevalence mrtvice, úspory pro společnost při nasazení trombolytické léčby
Cost-minimization analysis of robotic-assisted, laparoscopic, and abdominal sacrocolpopexy[25]	Judd J.P. et al.	2010	CMA	porovnání nákladů robotické, laparoskopické a břišní sakrokolpopexy	poskytovatel ZP	rozhodovací strom, jednocestná citlivostní analýza	vyčíslení nákladů v závislosti na operačním čase, rizika konverze, transfuze, délce pobytu

1.2.2 Metodické příručky

Důležitost ekonomického hodnocení podtrhuje i snaha o sjednocení doporučení pro metody ekonomických evaluací mezi mezinárodními HTA agenturami. Mathes, T. a kol. provedli v publikaci **Methods of international health technology assessment agencies for economic evaluations - a comparative analysis** [26] srovnávací analýzu metod pro ekonomickou evaluaci v jednotlivých mezinárodních hodnotících agenturách zdravotnických technologií. Celkově bylo zanalyzováno 25 manuálů ze 14 HTA agentur z celého světa aktuálních do roku vydání publikace, tzn. 2013. Výsledkem byla sumarizovaná komparace položek vztahujících se k ekonomickému hodnocení. Co se týká komparace pokynů k modelování, žádná z agentur neurčila prioritní typ modelu. Tři agentury doporučily systematickou kontrolu pro zjištění vstupních parametrů modelu. Doporučení pro modelování nebyly agenturami vůbec specifikovány nebo byly velmi vágní. Dá se předpokládat, že to bylo proto, že existuje mnoho různých typů modelů a různých problémů, které vyžadují různé přístupy.

Se zaměřením pouze na Evropu nejaktuálnější verzi doporučení k ekonomickému hodnocení vydalo *European network for health technology assessment (EUnetHTA)* v květnu 2015. *EUnetHTA* vytvořila příručku **Methods for health economic evaluations - A guideline based on current practices in Europe** [13] shrnující mimo jiné i metody pro zdravotní ekonomické modelování. Publikace vycházela z aktuálních praktik v Evropě. Za tímto účelem bylo zahrnuto do přezkoumání 51 pokynů z 25 zemí. Osm zemí bylo vyřazeno, protože neměly metodický pokyn pro ekonomické hodnocení. Mezi tyto země patřily Bulharsko, Kypr, Řecko, Litva, Lucembursko, Malta, Rumunsko a Turecko.

Cílem EUnetHTA bylo také stanovit obecný rámec, jak provádět ekonomické hodnocení. Obecným ustanovením mělo dojít ke zvýšení převoditelnosti ekonomických evaluací mezi partnery začleněné v EUnetHTA a zvýšit tak užitečnost ekonomických hodnocení prováděných v EUnetHTA.

Důležitou farmakoekonomickou společností uveřejňující na svých webových stránkách doporučení je ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) [27]. Společnost byla založena v roce 1995 jako mezinárodní multidisciplinární profesionální členská společnost, která tedy mimo jiné vydává praktické pokyny, mezinárodně uznávané doporučení správné praxe pro provádění farmakoekonomických analýz. ISPOR vydal sedm publikací vymezujících problematiku modelování. První report je celkový přehled o modelovací praxi, druhý je o konceptualizaci modelu, třetí o stavovém přechodovém modelování, čtvrtý o modelování využívající mikrosimulaci (DES), pátý o dynamickém přenosovém modelování, šestý je o modelových parametrech a nejistotě a poslední, sedmý je o modelové transparentnosti a validaci [5, 12, 28, 29, 30, 31, 32].

1.3 Možnosti využití modelování ve světě

Z vyhledaných studií v databázích byly vytyčeny klíčové oblasti, kde je modelování použitou metodou. Specifikace oblastí je souhrnem pro použití rozhodovacích stromů a Markovových modelů. Bylo zjištěno, že jak rozhodovací stromy, tak Markovovy modely mají společné pole působnosti. Mezi tyto společné oblasti patří rozhodnutí o léčbě či diagnostice, farmaceutické intervence, postupy (procesní zásahy), rozhodnutí o vakcinaci a screeningu. U každé z této oblastí níže uvedené jsou připojeny studie dokumentující použití modelování. Souhrn vybraných studií jsou v Tabulka 3 a Tabulka 4.

1.3.1 Rozhodnutí o léčbě

Modely zaměřené na léčbu pomáhají rozhodovat o zásahu, který lze použít pro léčbu pacientů. Je možné zahrnout i farmakologické intervence či procesní zásahy (chirurgické, neinvazivní metody). Léčbou je také myšleno použití určitého druhu chirurgického nástroje, přístupu, tak aby se zefektivnila operace pacienta. Rozhodnutí o léčbě může zahrnovat výběr léčby oproti bez léčby a výběr mezi několika dostupnými procedurami či sekvenční léčbou.

Při zaměření se na konkrétní studie, rozhodovací strom byl modelovací metodou ve studii s cost-utility analýzou **Cost-Utility of amisulpride compared with first generation antipsychotics in treatment of schizophrenia in Poland** [20]. Rozhodovací strom byl použit k odhadu užitku a nákladů léčby schizofrenie pomocí amisulpridu ve srovnání s prvními generačními antipsychotiky při léčbě schizofrenie u dospělých pacientů v Polsku. Z výsledku studie vzešlo, že z perspektivy Národního zdravotního fondu je amisulprid efektivnější než ostatní léky ze skupiny generačních antipsychotik.

Ve studii **Cost effectiveness of treatment for amblyopia: an analysis based on a probabilistic Markov model** [33] byla za účelem ekonomického hodnocení vytvořena rozhodovací analýza včetně Markovova přechodově stavového modelu pro odhad dlouhodobé nákladové efektivnosti léčby amblyopie u 3 letých dětí. Tento model vzal v úvahu náklady a míru úspěchu léčby jako efekty jednostranné a dvoustranné poruchy zraku způsobené amblyopií. Modelové hodnoty parametrů byly převzaty z literatury a z názorů odborníků. Náklady byly odhadnuty z pohledu plátce pro rok 2002 v Německu. Výsledkem studie bylo určení ICER léčby jako množství peněz na QALY. Nejistota byla hodnocena pomocí jednorozměrné a pravděpodobnostní analýzy citlivosti (Monte-Carlo simulací).

1.3.2 Rozhodnutí o diagnostickém postupu

Jinou možností pohledu užití kvantitativních rozhodovacích stromů je volba diagnostické strategie. Lékař rozhoduje, zda má či nemá provést diagnostický test, řeší kolik je potřeba učinit diagnostických testů a v jakém pořadí a které z několika dostupných ošetření by bylo pro pacienta nejlepší a přineslo největší očekávanou hodnotu.

Příkladem použití rozhodovacího stromu zaměřeného na diagnostiku dokládá studie **Impact of patient adherence on the cost-effectiveness of noninvasive tests for the initial diagnosis of Helicobacter pylori infection in the United States** [34]. Tato studie

hodnotila dlouhodobou nákladovou efektivitu tří možných neinvazivních testů pro diagnózu infekce *Helicobacter pylori* se začleněním informací o adherenci testu. Rozhodovací analytický model zkoumal důsledky výběru mezi testy. Vstupní parametry pro každý diagnostický test zahrnovaly jeho citlivost, specifitu, náklady a míru adherence ke zkoušce. Výsledkem bylo určení celkových nákladů na pacienta a QALY získané dle použití jednotlivých testů.

1.3.3 Farmakoekonomika

Velkou skupinou, kde je modelování součástí, je farmakoekonomická oblast. V rámci farmakoekonomických analýz se srovnávají léčebné technologie pro danou léčbu. Zaměření analýzy je především na odhalení efektivnějšího léku v komparaci s obdobným např. již stávajícím lékem. Komparace navazuje na identifikaci, měření a zhodnocení nákladů a důsledků léčebných postupů.

Modelování ve farmakoekonomice se začalo rozvíjet v Austrálii. Během devadesátých let zde vydaly první závazné pokyny pro farmakoekonomické hodnocení. Přesněji v roce 1992 vznikly v Austrálii závazná doporučení (guidelines) pro farmakoekonomické hodnocení léčivých přípravků. Dle nich musí žadatelé o úhradu léčivého přípravku dokládat nákladovou efektivitu léku a analýzu dopadu na rozpočet před uvedením přípravku na trh. Souhlas, zda zařadit nové léky na list, tzv. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS), posuzuje nezávislý odborný orgán jmenovaný australskou vládou tzv. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Tato komise složená z lékařů, zdravotnických odborníků, zdravotních ekonomů a zástupců spotřebitelů hodnotí třikrát za rok farmakoekonomické analýzy dodané výrobcem. Pokud výrobci komise po zhodnocení analýzy nedá kladné doporučení, nemůže být jeho nové léčivo uvedeno [35].

V Evropě byla jednou z prvních zemí, která zavedla systém ekonomického hodnocení zdravotnických technologií (včetně léčivých přípravků), Velká Británie. Od roku 1999 zde funguje poradní orgán pro Anglii a Wales instituce NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). Stejně jako u australské PBAC hodnotí přijaté farmakoekonomické analýzy a vydává verdikty o uvedení léků. NICE se navíc zabývá zpracováním analýz z vlastních dat. Poté ze zjištěných poznatků vydává směrnice, které fungují jako doporučení i pro ostatní země. Směrnice jsou volně ke stažení na internetových stránkách NICE. Tato HTA agentura byla založena jako nezávislá agentura Národního zdravotního systému (National Health System – NHS) [36, 37].

Další zemí s pokročilou farmakoekonomikou je Německo, které také disponuje propracovanými doporučeními. Od roku 2004 se zabývá hodnocením kvality, účinností a nákladovou efektivitou zdravotnických technologií nezávislá společnost IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen). Svoji činností poskytuje důkazy podložené informací, sloužící jako nezávislý posudek jak pro odborníky, tak pro veřejnost.

Důležitou farmakoekonomickou společností uveřejňující na svých webových stránkách doporučení je ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research). Společnost byla založena v roce 1995 jako mezinárodní multidisciplinární profesionální členská společnost, která mimo jiné vydává praktické

pokyny a mezinárodně uznávané doporučení správné praxe pro provádění farmakoeconomických analýz [27, 36, 38].

Příkladem provedení farmakoeconomického hodnocení včetně modelování je studie **A Decision Tree Model To Evaluate The Costs And Consequences Of Using Dual Antibiotic Bone Cement Versus Single Antibiotic Bone Cement In Hip Hemiarthroplasty** [39] z roku 2015 si vytyčila za cíl zhodnotit náklady a důsledky užívání duálních antibiotik kostního cementu ve srovnání proti singl-antibiotikům při léčbě zlomeniny krčku stehenní kosti s hemiartroplastikou. Byl vytvořen rozhodovací strom s událostmi vystihující stav po podání antibiotik. Pravděpodobnosti pro model byly založeny na výpočtu z publikovaných odhadů a klinického znaleckého posudku. Mezi jednotkové náklady aplikované v modelu patřily cena jednotlivých intervencí, cena operace, cena za pobyt v nemocnici, revizní operace a léčba infekce v místě chirurgického zákroku. Z výsledků vyplynulo, že duální antibiotikum kostního cementu má potenciál generovat pozitivní výsledky a úspory pro NHS snížením frekvence vzniku infekce a revizních operací ve vztahu k alternativnímu jednotlivému antibiotiku.

Ve studii **Cost-effectiveness of Denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis** [40] byla určena nákladová efektivita léku Denosumab pro léčbu postmenopauzální osteoporózy. Denosumab byl srovnán s generickým alendronátem, risedronátem, stronciem a v případě bez použití farmaka tedy bez léčby. Markovo model se skládal z osmi zdravotních stavů. Všichni pacienti začínali v dobrém zdravotním stavu. V každém cyklu byl pacient vystaven určité pravděpodobnosti, že bude mít zlomeninu, bude stále zdravý nebo zemře. Výsledkem studie bylo vyčíslení ICER pro Denosumab v porovnání s generickým alendronátem, risedronátem, stronciem a bez léčby. Denosumab vyšel jako nákladově efektivní alternativa k perorální léčbě osteoporózy, zejména u pacientů s vysokým rizikem zlomenin.

1.3.4 Volba strategie

Rozhodovací analýza jakožto modelovací nástroj pro specifické složité volby v situacích nejistoty pomáhá také při volbě strategií po zvážení rizik a přínosů jednotlivých alternativ.

Studie **Laparoscopic hysterectomy with morcellation versus abdominal hysterectomy for presumed fibroids in premenopausal women: a decision analysis** [41] řeší problematiku, zda provést laparoskopickou hysterektomií nebo abdominální hysterektomií u žen v premenopauze pro odstranění předpokládaných myomů. Rozhodovací strom byl konstruován tak, aby porovnal výsledky pro hypotetickou kohortu 100.000 premenopauzálních žen. Parametry a váhy kvality života (utility) byly převzaty z publikované literatury. Výsledkem rozhodovací analýzy bylo, že laparoskopicky operované ženy měly nižší počet transfuzí, infekcí v ranách, žilních trombóz a pooperačních kýl, ale potýkaly se s vyšší mírou dehiscence (rozestupu operační rány). Laparoskopická hysterektomie celkově přinesla pacientkám v pětiletém horizontu vyšší QALY.

Použitím Markovova modelu byla v rámci studie **An economic model to evaluate cost-effectiveness of computer assisted knee replacement surgery in Norway** [42] analyzována nákladová efektivita mezi počítačem asistovanou chirurgií ve srovnání

s konvenční operací kolenní náhrady pro dvě norské věkové kohorty 60ti a 75ti leté. Data o úmrtnosti a o nemocničních nákladech byly získány z norských registrů. Předpokladem bylo, že náklady na zásah musí nižší než NOK 500,000 za QALY, aby intervence byla uvažována jako nákladově efektivní. Výsledkem studie bylo vyčíslení získaného QALY, jaké jsou náklady na konvenční kloubní arthroplastiku a náklady na počítačem asistovanou chirurgii a jaká je cena na QALY.

1.3.5 Vakcinační programy

Přístup HTA a modelování je důležitý v oblasti veřejného zdraví, zejména pak v souvislosti s vakcinační prevencí. Tvůrci rozhodnutí čelí otázce, zda zavést novou vakcínu či ne. Nejvíce diskutovanou otázkou v souvislosti se zavedením nové vakcíny je ekonomická udržitelnost. Je nutné zhodnotit náklady, které by nemoc vytvářela pro daný zdravotní systém, kdyby se k vakcinaci nepřistoupilo. Z hlediska státu (odvody daní) je vakcinace populace proti závažným nemocem vhodná investice, která generuje přínosy v krátkodobém i dlouhodobém období.

Ve studii **Cost-effectiveness of a new rotavirus vaccination program in Pakistan: a decision tree** [43] jako model byl vyvinut rozhodovací strom v prostředí Microsoft Excel, který sloužil k odhadu zdravotních výsledků a nákladů spojených s rotavirovým očkovacím programem. Jednoroční kohorta dětí, jakožto nejcitlivější skupina na onemocnění, byla sledována po dobu pěti let, na které bylo modelování zaměřeno. Nákladová efektivita byla posouzena a kvantifikována náklady na DALY a náklady na odvrácení smrti (tzv. cost per death averted). Na základě výsledků byl rotavirový očkovací program shledán jako nákladově efektivním zásahem snižující ekonomickou a zdravotní zátěž pro děti mladší pěti let.

Ve studii **The potential cost-effectiveness of quadrivalent versus trivalent influenza vaccine in elderly people and clinical risk groups in the UK: a lifetime multi-cohort model** [44] bylo provedeno doživotní ekonomické hodnocení čtyřvalentní vakcíny ve srovnání s trivalentní u starších lidí a klinicky rizikových skupin ve Velké Británii. Použitím multikohotového Markova modelu o devíti věkových skupinách rozdělených do zdravých a ohrožených skupin bylo určeno, že čtyřvalentní vakcína by snížila počet případů chřipky, lékařských návštěv, hospitalizací kvůli komplikacím a zemřelých nemocných chřipkou.

1.3.6 Screeningové programy

Zvážení, zda provést celoplošný screeningový program či screeningovat pouze vybranou skupinu obyvatelstva, je další možností implementace modelů.

Ze statistiky vychází, že jednu z nejčastějších příčin úmrtí v populaci, zapříčiní rakovina. Otázka je, zda se dá tento trend utlumit. Možností je zavést plošný screeningový program, kdy se jedná o značně nákladný krok, avšak podchycení pacientů v časných stadiích umožňuje velmi účinnou, a přitom relativně levnou léčbu. Zároveň je nutné vzít v potaz, ač jsou momentálně zdraví jedinci podrobeny preventivnímu screeningu, právě toto vyšetření obsahující např. rentgenové záření může vyvolat u zdravého člověka

zhoubné buněčné dělení. Je otázkou z dané perspektivy plátce zdravotní péče, zda je lepší platit léčbu karcinomu, nebo náklady na screening.

Studie **Impact of different diagnostic technologies for MRSA admission screening in hospitals – a decision tree analysis** [45] z roku 2015 měla za cíl zjistit, který typ screeningu a strategického řízení způsobuje nejmenší očekávané náklady pro nemocnice při řešení likvidace infekce vznikající Methicillin-resistantními Staphylococcus aureus bakteriemi. Jedná se o jednoho ze spouštěčů nozokomiálních infekcí. Analýza je založena na vícestupňovém rozhodovacím modelu, který hodnotí očekávané náklady na přijetí screeningu a strategie na kontrolu infekcí. V rozhodovacím stromu první větve zobrazovala rozhodnutí mezi "žádným screeninem" a "screening". Model pracoval s náklady, které byly získány především na základě údajů z recenzované literatury. Závěrem byly prezentovány výsledky základní analýzy pro všech 11 screeningových strategií jako průměrné náklady na přijetí strategie a jako úspora nákladů ve srovnání se strategií "žádný screening".

Ve studii **Cost-effectiveness of MRI compared to mammography for breast cancer screening in a high risk population** [16] se autoři zaměřili na objasnění, zda magnetická rezonance prsu je nákladově efektivnější přístup k detekci rakoviny prsu u mladých žen s vysokým rizikem vzniku. Markovův model byl vytvořen ze stavů, které nastávaly během každoroční diagnostické zkoušky při screeningu buď MRI nebo mamografem (negativní uzel rakoviny prsu, pozitivní uzel rakoviny prsu, smrt). Pravděpodobnosti včetně senzitivity a specifity každé screeningové strategie pocházely z publikovaných studií. Náklady byly převzaty z úhrad zdravotní péče z Medicare a Federal Supply Scale. Utility pro každý zdravotní výsledek v modelu byly převzaty z literatury. Výsledkem studie bylo určení QALY a cen jak pro MRI tak pro mamografii, ICER, čistého zdravotního benefitu ve srovnání s WTP.

Tabulka 3: Souhrn zahraničních studií s rozhodovacími stromy

Název studie	Autor	Rok	Perspektiva	Typ analýzy	Metody	Výstup
Cost-Utility of amisulpride compared with first generation antipsychotics in treatment of schizophrenia in Poland [20]	Kostrzewska K. et al.	2011	Státní zdravotní fond v Polsku (National Health Fund - NHF)	CUA	Model rozhodovacího stromu, pravděpodobnos. citlivostní analýza	Δ QALY ICUR
A Decision Tree Model To Evaluate The Costs And Consequences Of Using Dual Antibiotic Bone Cement Versus Single Antibiotic Bone Cement In Hip Hemiarthroplasty [39]	Griffiths M. et al.	2015	Z pohledu britské Národní zdravotní služby (NHS).	CEA	Rozhodovací strom, jednocestná citlivostní analýza	Celkové očekávané náklady, očekávané úspory
Laparoscopic hysterectomy with morcellation versus abdominal hysterectomy for presumed fibroids in premenopausal women: a decision analysis [41]	Siedhoff M.T. et al.	2015	Z pohledu pacientů a lékařů	Nespecif.	Rozhodovací strom, jednocestná, deterministická citlivostní analýza	Klinické outcomes QALY
Cost-effectiveness of a new rotavirus vaccination program in Pakistan: a decision tree model [43]	Patel H.D. et al.	2013	Plátce zdravotní péče	CEA	Model rozhodovacího stromu, citlivostní analýza	Úspory nákladů na zdravotní péči, na hospitalizaci a náklady na ambulantní návštěvy, cena vakcinačního programu, ICER(\$ na DALY)
Impact of different diagnostic technologies for MRSA admission screening in hospitals – a decision tree analysis [45]	Hübner C. et al.	2015	Poskytovatelé zdravotní péče	CMA	Rozhodovací strom jako analytický nákladový model jednocestná citlivostní analýza	Průměrné úspory nákladů
Impact of patient adherence on the cost-effectiveness of noninvasive tests for the initial diagnosis of Helicobacter pylori infection in the United States [34]	Boklage S.H. et al.	2016	Z pohledu plátce	CEA	Rozhodovací strom, jednocestná a pravděpodobnostní citlivostní analýza	Celkové náklady/pacienta na jednotlivé testy, ICER

Tabulka 4: Souhrn zahraničních studií s Markovovy modely

Název studie	Autor	Rok	Perspektiva	Typ analýzy	Metody	Výstup
Cost effectiveness of treatment for amblyopia: an analysis based on a probabilistic Markov model [33]	König H. et al.	2004	Z pohledu plátce zdravotní péče v Německu	CUA	Rozhodovací analýza včetně Markova přechodového stavového modelu, jednocestná citlivostní analýza, Monte Carlo simulace	Poměr inkrementálních přínosů a nákladů (ICER) pro léčbu, užitek
Cost-effectiveness of Denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis [40]	Jönsson B. et al.	2015	Celospolečenská perspektiva	CEA	Markovův model s 8 zdravotními stavy vyskyt. u španělských žen s postmenopauzální osteoporózou, citlivostní analýza	LYG, QALY a ICER pro denosumab proti komparátorům, roční nákladový přírůstek
Dutasteride plus Tamsulosin fixed-dose combination first-line therapy versus Tamsulosin Monotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a budget impact analysis in the Greek healthcare setting [39]	Geitona, M. et al.	2014	Perspektiva řeckého systému zdravotního pojištění	BIA	Markovův model s 6 zdravotními stavy, jednocestná citlivostní analýza	Klinický prospěch z přijetí léku finančně vyčíslen Nárůst celkových nákladů
An economic model to evaluate cost-effectiveness of computer assisted knee replacement surgery in Norway [42]	Slover J. et al.	2013	Perspektivy pacienta, zdravotního systému, celospolečenská	CEA	Markovův model se 7 zdravotních stavů dvoucestná citlivostní analýza	QALY Náklady na konvenční arthroplastiku a náklady na počítačem asistovanou chirurgii pro 60-ti a 75.ti leté
The potential cost-effectiveness of quadrivalent versus trivalent influenza vaccine in elderly people and clinical risk groups in the UK: a lifetime multi-cohort model.[44]	Van Bellingh en L.A. et al.	2014	Z pohledu britské Národní zdravotní služby	CEA	Markovův model citlivostní analýza	Vyčíslení počtu snižující případy chřipky, lékařských návštěv, komplikací, hospitalizací, ICER
Cost-effectiveness of MRI compared to mammography for breast cancer screening in a high risk population [16]	Moore S.G. et al.	2009	Z pohledu plátce zdravotní péče	CEA	Markovův model se 4 zdravotními stavy pravděpodobnostní citlivostní analýza	Porovnání ICER pro MRI a mamografii

1.3.7 Vyhodnocení současného stavu v zahraničí

Na základě provedené analýzy současného stavu problematiky lze tvrdit, že modelování má časté využití a je velmi aktuální. To potvrzuje i přehled studií v Tabulce 3 a 4. Většina studií byla z let 2014 či 2015, ač vyhledávací filtr byl nastaven na široké časové rozmezí od roku 2001-2016. Jak bylo zjištěno, rozhodovací stromy a Markovovy modely jsou prostředky pro rozhodovací analýzu. Rozhodovací analýza je systematická, kvantitativní a transparentní metoda používaná k rozhodování za určité nejistoty.

Ze souhrnných Tabulek 4,5,6 lze vypožorovat, že rozhodovací stromy a Markovy modely byly užívány s převahou k ekonomickému hodnocení. Vzhledem k tomu, že ekonomické evaluace patří mezi nejčastější počiny HTA agentur, dal se tento výsledek předpokládat. Ekonomické hodnocení vycházelo hlavně ze dvou analýz, tj. z CUA a především pak z CEA, jak je zřejmé z Tabulky 4.

Perspektiva studií byla hlavně z pohledu plátce zdravotní péče. Vzhledem k tomu, že se zjišťovaly záležitosti například, zda uvést do praxe vakcinační či screeningové programy, jedná se o záležitosti, kde dopady zajímají především plátce zdravotní péče. Výstupy jednotlivých studií byly různorodé a závisely na zaměření studií a typu použité studie. Nejčastěji bylo určováno QALY a ICER.

Metody typu rozhodovacích stromů a Markových modelů jsou tedy velice často aplikovány. Použití těchto metod je doprovázeno citlivostí analýzou, která posuzuje robustnost modelu na změny jednotlivých parametrů.

Při specifikaci oblastí byly rozhodovací stromy a Markovy modely shodně použity u rozhodnutí o léčbě či diagnostice, kdy se rozhoduje zda např. použít chirurgické nebo neinvazivní metody k intervenci. Počet farmakoeconomicky zaměřených analýz je dle analýzy současného stavu v HTA nejvíce zastoupen. Snaží se pomoci nich porovnat léky, tak aby byl odhalen efektivnější lék ve srovnání s obdobným či stávajícím lékem. Při volbě použití strategie se rozhoduje např. o postupu odhalení rakoviny, zda pomocí ultrazvukové jehly nebo MRI. U vakcinačních programů se řeší, pokud je lepší očkovat všechny nebo jen rizikové skupiny. U screeningu je důležité rozhodnout, v jakém věku začít danou populaci na něj posílat.

1.5 Analýza stavu v České republice

Principy modelování v oblasti hodnocení zdravotnické techniky jsou uplatňovány i v našem prostředí. Mezi významné organizací zabývající se HTA, které tuto problematiku využívají v praxi, se řadí následující:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) užívá principy a systém HTA v praxi od roku 2009. V České republice představuje právě SÚKL HTA agenturu v rámci lékových technologií. V roce 2008 se poprvé objevil požadavek na hodnocení nákladové efektivity v české legislativě, kdy tak byla upravena cenová a úhradová řízení u lékových technologií [36, 47].

Legislativně požadavek upravují **zákon č. 48/1997 Sb.**, o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů („zákon o veřejném zdravotním pojištění“), vyhláška č. 376/2011 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění, vyhláška č. 386/2011 Sb., o seznamu referenčních skupin ve znění pozdějších předpisů a zákon č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů [36, 47, 49].

Z legislativy vyplývá potřeba provádět komplexní farmakoekonomické hodnocení vždy pokud je žádáno o změnu úhrady přípravku. Zvýšení (tzv. bonifikace) nebo snížení (tzv. malifikace) úhrady oproti základní úhradě může SÚKL provést *po předložení příslušných důkazů, především komplexního farmakoekonomického hodnocení včetně hodnocení nákladové efektivity předloženého osobou, která o bonifikaci nebo malifikaci požádala. Předložené hodnocení musí zahrnovat veškeré podstatné vlastnosti hodnocené farmakoterapie, zejména náklady a přínosy s ní spojené. Přípravek musí být nákladově efektivní i po bonifikaci* [47, 48].

Typy analýz vhodných k farmakoekonomickému hodnocení z pohledu zákona o veřejném zdravotním pojištění jsou CEA, CMA a CUA.

SÚKL vydal *Postup pro hodnocení nákladové efektivity* a stanovil tím obecné požadavky na kvalitu farmakoekonomických hodnocení a základní postupy jejich hodnocení. Za pomoci *Check-listu minimálních požadavků* (F-CAU-028-01) má hodnotitel nejprve provést vyhodnocení klíčových otázek. Pokud byla zaškrtnuta záporná odpověď na klíčovou otázku, bralo by se farmakoekonomické hodnocení za nesprávně či nelze přezkoumatelně proveditelné.

K modelování se v *Check-listu minimálních požadavků* vztahují tři položky, které mají být vyplněny jen v případě, kdy je předkládán farmakoekonomický model. Pojem farmakoekonomický model je vysvětlen v *Postupu pro hodnocení nákladové efektivity* [47]. Modelem je umožněno *rozsáhle a dlouhodobě posuzovat variabilní a dosud plně nevyhodnocené scénáře vývoje onemocnění v souvislosti s použitím hodnocené a srovnávané intervence.*

V Check-listu minimálních požadavků jsou pro hodnotitele v případě začlenění farmakoekonomického modelu následující otázky:

- *Je tento model plně přezkoumatelný a reprodukovatelný s deklarováním jeho validity? - tj. byl doložen zcela v plném znění, nebo byla zajištěna plná reprodukovatelnost modelace spočívající ve vyčerpávajícím uvedení všech podstatných údajů - popisu struktury, vstupů, metodiky, klíčových předpokladů nebo statistického vyhodnocení výsledků a jiných hodnot které byly použity pro nastavení modelu a doložení jeho validace?*
- *Byl použitý model vhodně adaptován na prostředí ČR? (Tj. byly uvažovány rozdíly plynoucí z rozdílné cílové populace, algoritmů léčby, nákladů apod.?)*
- *Odpovídá základní nastavení modelu co nejvíce současnému dostupnému vědeckému poznání a je založeno na správných a relevantních klíčových předpokladech?*

iHETA

Institut pro zdravotní ekonomiku a technology assessment o.p.s. je nezisková organizace se zaměřením především na farmakoekonomiku. V čele stojí MUDr. Tomáš Doležal, Ph.D. **MUDr. Tomáš Doležal, Ph.D.** z iHETA, předseda České farmakoekonomické společnosti, ředitel ve **VALUE OUTCOMES s.r.o.**

MUDr. Doležal se zaměřuje na aplikaci metod modelování ve farmakoekonomice. V této oblasti publikoval nesčetně prezentací a studií, využívající jak rozhodovací stromy, tak Markovovy modely.

Ve studii vytvořenou společně s Ing. Klárou Krontorádovou bylo jejich cílem porovnat nákladovou efektivitu léčby osteoporózy lokálními nesteroidními antirevmatiky. Pro tento účel vytvořili šesti měsíční ekonomický model rozhodovacího stromu. Výsledkem bylo, že lokální nesteroidní antirevmatika vyšla jako dominantní léčebná strategie ve srovnání s léky pro systémovou enzymoterapii. Nesteroidní antirevmatika generují více QALY a z důvodu minimálních nežádoucích účinků šetří náklady zdravotního pojištění [50].

PharmDr. Jiří Klimeš je dalším publikačně aktivním členem z iHETA, který svoji disertační práci zpracoval na téma **Zdravotní ekonomie a outcomes research jako součást procesu hodnocení zdravotnických technologií v České republice** [46]. V této práci se kromě jiného detailně zaměřil na oblast zdravotně ekonomického modelování. Stručně popsal rozhodovací stromy, konstrukci a využití Markovových modelů. Součástí disertační práce byl i souhrn publikací, na kterých se autor spolupodílel. Příkladem praktického aplikování ekonomického modelování v rámci analýzy nákladové efektivity a cost-utility.

MUDr. Tomáš Doležal, Ph.D. společně s Dr. Jiřím Klimešem a Tomášem Mlčochem, členové **VALUE OUTCOMES s.r.o.**, zpracovali například analýzu nákladové efektivity a dopadu do rozpočtu pro lék VESOMNI v porovnání s kombinační terapií tamsolusinu a tolterodinu, tzn. léky na léčbu symptomů dolních cest močových [51].

CEEOR (nyní pod společností Kantar Health)

CEEOR s.r.o. se sídlem v Praze se zaměřuje především na farmakoekonomiku, klinické testování a výsledky výzkumu. V čele je Dr. Aleš Tichopád. V minulosti byly odkoupeni a začleněni pod konkurenční společnost Kantar Health.

Studie Cost effectiveness of 13-valent vs 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine and no vaccination in the Czech national vaccination program

[52], zpracovaná autory J.Žigmond, A.Tichopád, C.Roberts a kol., se zaměřila na vyjádření nákladové efektivity pneumokokových polysacharidových vakcín 23ti valentní (PPV23) versus 13ti valentní a ve srovnání se žádnou vakcinací v rámci českého vakcinačního programu. Pro srovnání nákladové efektivity PCV13, PPSV23 a žádného očkování v České republice byl vyvinut Markovův rozhodovací analytický model.

Účinnost PPV23 byla odvozena z literatury a účinnost PCV13 byla extrapolovaná z dopadu u dětí s imunosenescencí (tj. zhoršeným imunitním systémem) jako u starších osob. Hospitalizace z důvodu zápalu plic, bakteriémie a meningitidy a nákladová data byly získány od zdravotních úřadů a ze systému DRG. Ambulantní údaje byly založeny na retrospektivním průzkumu pacienta. PCV13 očkování vykazovalo 0.0002 získaného života (LYG) cenou 1,002 EUR v průměru (celkově 3 812 478 EUR) ve srovnání bez vakcinace a 0,0004 získaného života v ceně 0,97 EUR v průměru (celkově 3 704 061 EUR) ve srovnání s PPSV23.

Masarykova univerzita

Konkrétně jde o Farmaceutický ústav Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně spolupracující s Institutem biostatistiky a analýz Lékařské a přírodovědné fakulty Masarykovy univerzity.

Autoři Májek, O.a kol. provedli ve studii **Cost-effectiveness of colorectal cancer screening: an educational overview and programme efficacy modeling in the Czech Republic** [53] prediktivní analýzu populačního dopadu na incidenci onemocnění kolorektálního karcinomu v českém prostředí. Pro účely vyhodnocení programu byl vytvořen rozhodovací strom ve spojení s Markovskými modely.

FBMI ČVUT v Kladně

Fakulta biomedicínského inženýrství je také jedním z hnacích motorů rozvoje HTA u nás. Na oboru Systémová integrace procesů ve zdravotnictví jsou vytvářeny diplomové práce zahrnující problematiku HTA. Principy modelování byly začleněny u čtyř diplomových prací.

Diplomová práce *Modelování cíleného screeningu karcinomu prsu* [54] byla obhájena Ing. Veronikou Šinkorovou v roce 2011. O rok později na ni navázala Ing. Kateřina Kotajná. Obě pod vedením doc. Vladimíra Rogalewicze. Práce se zabývaly popisem a vyčíslením nákladů na preventivní vyšetření skupiny 331 žen. Pro modelování využily metodu Monte Carlo na základě dat z databáze zdravotnického zařízení (konkrétně VFN) a literatury.

Ing. Jiří Havlík ve své diplomové práci *Metody výpočtu hodnoty informace pro modely v rámci hodnocení zdravotnické techniky* využil rozhodovací stromy [55].

Poslední diplomovou prací s názvem *Využití modelování při nákupu zdravotnické techniky* zpracovanou Ing. Adélou Slámovou, byly použity jak rozhodovací stromy, Markovovy modely, tak metody multikriteriálního rozhodování k demonstrování v procesu rozhodování o nákupu zdravotnické techniky [56].

Tabulka 5: Příklady studií s problematikou v ČR

Autor	Název studie	Rok	Metoda modelování	Oblast
Fínek, J. et al.	Analýza nákladové efektivity porovnávající panitumumab plus mFOLFOX6 a bevacizumab plus mFOLFOX6 v první linii metastatického kolorektálního karcinomu s expresí nemutovaného typu onkogenu RAS – adaptace modelu na podmínky České republiky [57]	2015	Markovův kohortový zdravotně ekonomický model	farmakoekonomické hodnocení
Doležal T. et al.	Analýza užitečnosti nákladů při léčbě romiplostimem v porovnání se standardní léčbou u pacientů s imunitní trombocytopenií v podmínkách České republiky [49]	2014	Markovův model užitečnosti nákladů	farmakoekonomické hodnocení
Klimeš J. et al.	Nákladová efektivita atorvastatinu vs. simvastatinu v prevenci KVO [46]	2013	kohortový Markovův zdravotně-ekonomický model	farmakoekonomické hodnocení
Žigmond J. et al.	Cost effectiveness of 13-valent vs 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine and no vaccination in the Czech national vaccination program [52]	2013	Markovův rozhodovací analytický model	posouzení nákladové efektivity pneumokokové vakcinační strategie
Májek, O. et al.	Nákladová efektivita screeningu kolorektálního karcinomu: edukační přehled a modelování účinku programu v ČR [53]	2011	rozhodovací strom ve spojení s Markovskými modely	screening kolorektálního karcinomu

Tabulka 6: Souhrn příkladů absolventských prací v ČR zahrnujících modelování

Autor	Název absolventské práce	Rok	Použité metody
Šoš P.	Analýza nákladové efektivity sekvenční terapie deprese [58]	2011	Markovova kohortová analýza
Klimeš J.	Zdravotní ekonomie a outcomes research jako součást procesu hodnocení zdravotnických technologií v České republice [46]	2014	Markovovy kohortové modely
Kotajná K.	Modelování cíleného screeningu karcinomu prsu [54]	2012	Monte Carlo simulace
Havlík J.	Metody výpočtu hodnoty informace pro modely [55]	2015	rozhodovací strom
Slámová A.	Využití modelování při nákupu zdravotnické techniky [56]	2016	rozhodovací strom, Markovův model, MCDA
Slavíček, L.	Regionálně specifické hodnocení dostupných populačních dat ČR o použití radioterapie v léčbě zhoubných nádorů [59]	2014	rozhodovací stromy
Volfová J.	Měření úrovně zdraví a ekonomické efektivity zdravotní péče v ČR jako významný vstup pro další ekonomické analýzy [60]	2014	rozhodovací strom
Macháčková Z.	Mikrosimulační modely v hodnocení nákladové efektivity preventivních programů [61]	2014	mikrosimulační a Markovův kohortový model

1.5.1 Oblasti využití modelování v ČR

Oblasti využití modelování v České republice je obdobná jako dle nalezených zahraničních studií. Z legislativy je u nás povinné provádět farmakoekonomické hodnocení, tudíž první klíčovou oblastí byla farmakoekonomika. Jako další se u nás řeší nákladové efektivity screeningových a vakcinačních programů. Dle Tabulka 5 je patrné, že hodnocení se provádí především za pomoci Markovových modelů. Rozhodovací strom byl součástí jen u jedné studie ve spojení s Markovovým modelem [56], jinak v žádné studii nefigurovaly. Pouze někteří studenti je ve svých absolventských pracích použili jako jednu z metod v rámci řešení jejich problematiky.

Farmakoekonomika

Využití modelování v České republice má svoje místo hlavně v oblasti nákladových analýz s farmakoekonomickým hodnocením. Je to především z důvodu toho, že na provádění farmakoekonomického hodnocení je u nás legislativní požadavek. Za účelem standardizování provádění tohoto hodnocení Státní ústav pro kontrolu léčiv stanovil postup pro posuzování farmakoekonomického hodnocení.

Farmakoekonomické hodnocení u nás provádí několik organizací či konzultační společnosti. Mezi nejvýznamnější patří např. iHETA, CEEOR (nyní pod Kanthar Health), VALUE OUTCOMES s.r.o.

Screening

Screening byl hlavním tématem za využití modelování u studie od O. Májka et al., kde zjišťovali nákladovou efektivitu screeningu kolorektálního karcinomu. screening karcinomu prsu byl řešen za použití modelování v diplomové práci [53].

Vakcinace

Problematika vakcinace byla zaměřena na nákladovou efektivitu různých pneumokokových polysacharidových vakcín v rámci ČR řešené ve studii [52].

1.5.2 Vyhodnocení současného stavu v ČR

Obecně lze tedy říci, že v posledních letech byl učiněn velký pokrok k dohnání zaostalosti v rámci HTA oproti vyspělým zemím. V České republice existuje mnoho subjektů, kteří se HTA např. např. Ministerstvo zdravotnictví, iHeta, SÚKL nebo práce univerzitních absolventů, kteří přispívají k rozvoji HTA. Dále se začínají vytvářet a standardizovat pravidla pro sběr dat ze zdravotní péče. Vyhodnocení nasbíraných dat ovšem zatím není ošetřené transparentní a standardizovanou metodikou, jak s těmito daty nakládat. Je tedy nutné zpracovat na metodice, které napomáhá modelování, ať už pomocí rozhodovacích stromů, Markovových modelů či jiných modelovacích technik a vyvozovat tak hodnotné závěry. Částečně tuto funkci převzal alespoň pro farmakoekonomické hodnocení SÚKL. Nicméně použití modelování v HTA není v České republice tak zastoupené jako ve vyspělých státech.

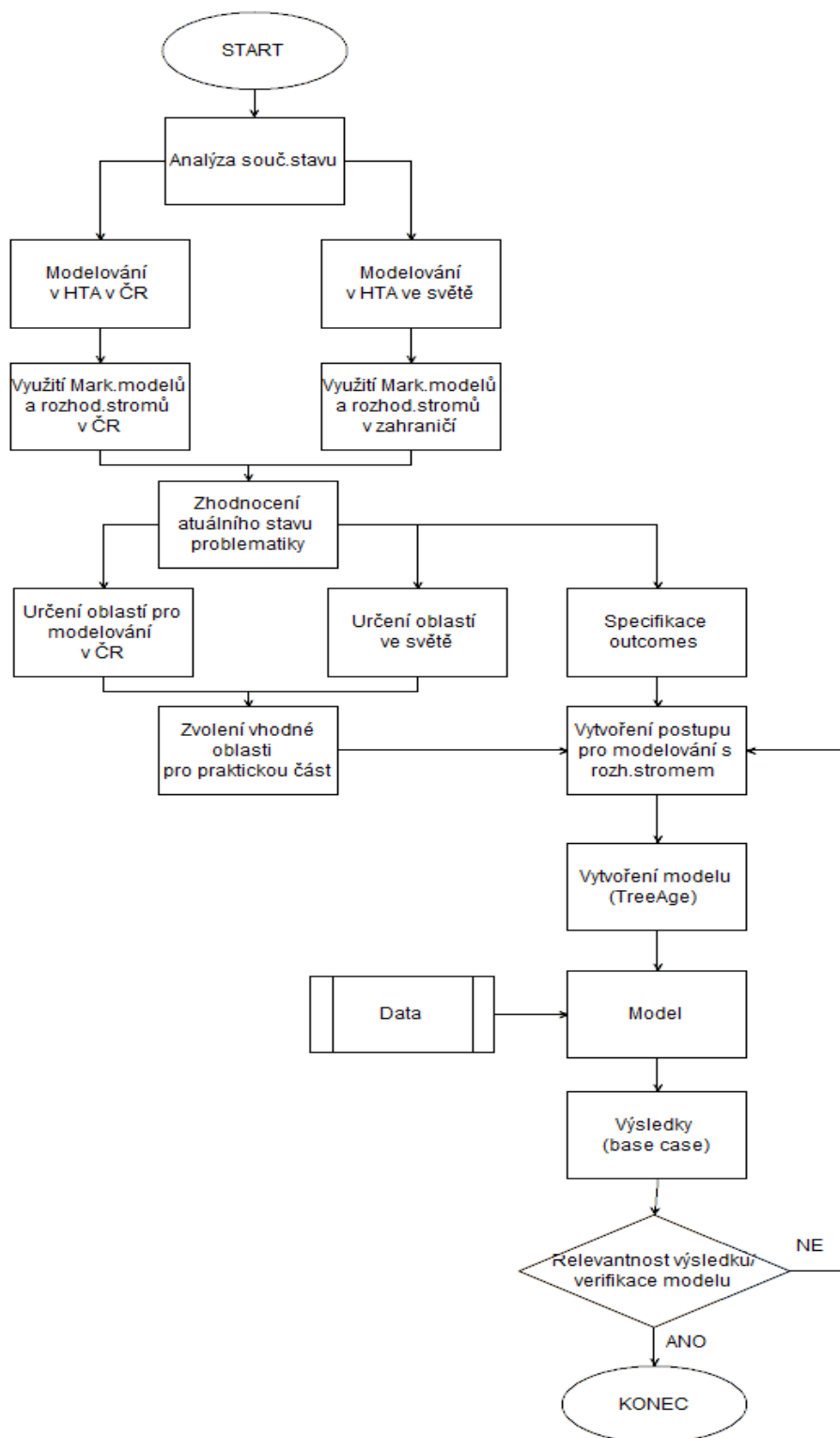
1.6 Cíle práce

Hlavním cílem této diplomové práce bylo vytvořit postup pro modelování s rozhodovacími stromy a následně jej aplikovat na zvolený příklad, do kterého by bylo možné dosadit reálná data. Zvolený příklad by měl zahrnovat technické i ekonomické výstupy. Jako další hlavní cíl bylo stanoveno navrhnutí využití modelovacích metod v rámci hodnocení zdravotnických technologií v České republice.

Pro splnění hlavních cílů bylo potřeba nejprve splnit dílčí kroky:

- seznámit se s problematikou modelování skrze analýzu současného stavu,
- zmapování aktuálního vyžití modelování ve studiích publikovaných v zahraničí i v ČR,
- určení klíčových oblastí pro modelování s rozhodovací stromy a Markovovy modely,
- specifikace technických a ekonomických outcomes a jejich zpracování na příkladech.

Z nabytých znalostí se již mohlo přistoupit k tvorbě postupu a implementací na model. Pro přehlednost byl vytvořen vývojový diagram postupu práce, viz Obrázek 5. Důležitým kritériem byla volba dat do modelu. Nakonec se vycházelo z publikovaných relevantních studií. Klinická data bylo možné v rámci přenositelnosti převzít ze zahraničních studií. Nákladová data byla čerpána z lokálních publikací.



Obrázek 5: Vývojový diagram postupu diplomové práce

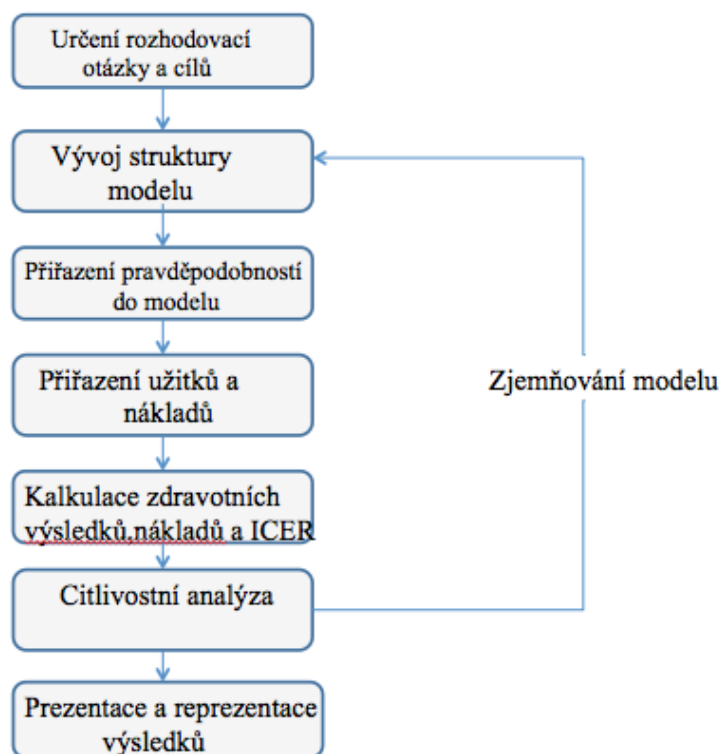
2 Metody

Následující kapitola shrnuje metody, ze kterých později bylo čerpáno v kapitole Výsledky. Nejprve došlo k seznámení se s průběhem modelování. Následně byly analyzovány principy modelovacích metod. Pro úplnost metodické oblasti byly dále zahrnuty metody použité pro vyhodnocení modelového příkladu, na který vycházel z navrženého postupu.

2.1 Průběh modelování

Před samotným procesem modelování je nutné nejprve porozumět modelované problematice a správně si vydefinovat rozhodovací problém. Neméně důležité je určit, co se bude modelovat a jaké výstupy se získají resp., jaká odpověď se očekává od modelu. Tato fáze zahrnuje ujasnění si toho, jaké alternativy budou posuzovány, které populace jsou relevantní pro analýzu a jaké kategorie nákladů souvisí s intervencemi [12].

Na počátku je potřeba identifikace cíle a struktury modelu. Výzkumnou otázku (rozhodovací problém) je třeba jasně uvést pro danou intervenci, cílovou populaci a měření výsledků. Rovněž je nutné stanovit perspektivu studie a délku sledování. Struktura modelu je vyvinuta na základě pochopení podstaty problému, požadované přesnosti výsledků a přehledu uživatele. Výsledná struktura modelu musí být ověřena, aby byly splněny kritéria kvality. Na Obrázek 6 je znázorněn vývojový diagram naznačující průběh modelování za vzniku analytického rozhodovacího modelu [62].



Obrázek 6: Diagram modelování [62]

Po vytvoření modelu se volí dostupná data. Pokud není k dispozici dostatek dat pro modelování, je třeba zvážit sběr dat v podobě konkrétních pozorovacích studií. K tomu lze využít stávající rejstříky nebo databáze, které shromažďují informace pro jiné účely.

Prvně se do modelu přiřazují pravděpodobnosti jednotlivých dějů. S čím dál větším prosazováním medicíny založené na důkazech se hierarchie důkazů stává dostupnější pro rozhodování, což platí i pro získání pravděpodobností. Mezi zdroje, ze kterých se pravděpodobnosti získávají, patří meta-analýzy klinických studií a pozorovacích studií, matematické modely a znalecké posudky. Platí, že odhady z randomizovaných studií a jednotlivých studií mají vyšší platnost a jsou tudíž upřednostňovány před odhady pravděpodobností z pozorovacích studií. Pro modelování je důležité dodržovat pravidla přenositelnosti dat. Jako přenositelná se považují výsledky klinických a empirických studií. Co nelze přenášet, jsou však data nákladová.

Výsledky z modelů jsou pouze výsledky základního scénáře. Jejich získání je obvykle z průměrných odhadů vstupů. Analýza citlivosti se provádí, aby byla přezkoumána průkaznost výsledků. V případě, že výsledek je citlivý na proměnné, zkoumá se rozsah jejího vlivu na výsledky a v případě potřeby je provedena revize odhadů vhodnosti modelové struktury [47, 62].

2.2 Analytické modelovací metody

Jak bylo zjištěno z analýzy současného stavu, rozhodovací stromy a Markovovy modely jsou aktuálními metodami pro modelování. V následujících podkapitolách se nacházející bližší charakteristiky obou metod.

2.2.1 Rozhodovací stromy

Jednu z nejjednodušších metod pro modelování jsou rozhodovací stromy (decision trees). Rozhodovací stromy představují metodu rozhodovací analýzy a systémový přístup k řešení problému s jedním či více výstupními parametry zatížené nejistotou.

Graficky svým vzhledem připomínají strom, kde větve vizualizují rozhodovací situace, všechny varianty řešení a důsledků zkoumaného objektu např. technologie. Každá z těchto variant je reprezentována větvemi, které představují možné události a tím spojené pravděpodobnosti. Větve a uzly představují cesty, každá cesta vede k určitému výsledku. Lze tedy vypočítat vážený průměr všech možných důsledků ve stromu. Analýza založená na rozhodovacím stromě se dobře hodí pro rozhodování jednoduchých problémů. Dle srovnání užítka u jednotlivých variant může tvůrce rozhodnutí stanovit optimální strategii pro řešení situace [4, 6, 14, 61].

Rozhodovací stromy zahrnují většinou zjednodušené pojetí času, kdy události vpravo nastanou až po ukončení událostí na levé straně stromu. Vlevo se tak nachází otázka, na kterou musí být provedeno rozhodnutí. Doprava se pak uvedou očekávané výsledky na rozhodnutí.

Rozhodovací stromy mají svojí ustálenou strukturu a zvyklosti pro označení primárního rozhodovacího problému, variant a přínosů z každé varianty. Varianty jsou doplněny pravděpodobnostmi a očekávanými přínosy. Vytváření stromů se řídí

hierarchickými pravidly pro vznik stromové struktury. Do struktury se vkládají uzly dle druhů událostí. Existují tři typy uzlů

- rozhodovací uzel – znázorněn čtverečkem,
- situační uzel - znázorněn kolečkem,
- terminální uzel - znázorněn trojúhelníkem.

První uzel, rozhodovací (tzv. decision node), vystavuje tvůrce rozhodnutí volbě, pro kterou událost se rozhodne. Jednotlivé uzly propojují větve (hrany) zobrazující možnosti, které mohou po rozhodnutí nastat. Jednotlivé hrany představují jednu z možných alternativ, které mohou nastat. Tyto alternativy musí být vzájemně vylučitelné. Pokud se zvolí jedna alternativa, ostatní již nelze vybrat. V situačním uzlu (tzv. event node) se rozhodující dozví o vzniku události. Hrany vycházející ze situačního uzlu vyobrazují náhodné alternativy vyskytující se s určitou pravděpodobností. Poslední uzel, terminální (tzv. terminal node) je uzel koncový. Představuje konečný výsledek kombinace rozhodnutí a událostí.

Modely rozhodovacího stromů jsou nejvhodněji použitelné pro krátkodobé analýzy nebo u intervencí s limitovaným množstvím možných výsledků či pro neopakující se stavy [47]. Vytvoření rozhodovacích stromů lze získat přehled např. o spotřebě zdrojů spojených s technologiemi, epidemiologickými znalostmi a možnými komplikacemi, rehabilitací atd. [4].

Modely, kde jejich základem je rozhodovací strom, mají mnoho výhod, ale najdou se i nevýhody, viz shrnutí v Tabulka 7.

Tabulka 7: Přehled výhod a nevýhod rozh.stromů pro modelování v HTA

Výhody rozhodovacích stromů pro HTA	Nevýhody rozhodovacích stromů v HTA
Snadná orientace	Nestálost
Transparentnost	Jednosměrnost
Efektivnost	Nepraktičnost pro opakující se události
Komplementárnost	
Generuje rychlou odpověď za využití dostupných dat	

Mezi nejhlavnější výhody patří vizuální reprezentace stromu, která zabezpečuje snadnou orientaci mezi jednotlivými rozhodovacími alternativami a pomáhá s pochopením rozhodovacích sekvencí a závislostí. Tím vnáší vysokou míru transparentnosti do posuzování alternativ. Dále se rozhodovací stromy vyznačují vysokou efektivitou. Jejich struktura může rychle vyjádřit složité alternativy jasně a snadno. Také je možné strom rychle upravovat nebo vkládat nové informace. Komplementárnost stromů lze využít ke spojení s jinými metodami, např. připojit rekurzivní metody k rozhodovacímu uzlu. Často jsou rozhodovací stromy propojovány s Markovovy modely.

Nevýhodou rozhodovacích stromů je jejich nestálost. Pokud dojde k malé změně ve vstupních datech, může dojít k velkým změnám ve stromu. Změna proměnné vyžaduje překreslení stromu. Předpokládá se, že každá událost může nastat pouze jednou, jde pouze o jednosměrný proces.

Konstrukce rozhodovacího stromu pomáhá tvůrcům rozhodnutí zobrazit sekvence týkající se rozhodovacího procesu. Hlavní výhodou použití rozhodovacích stromů před ostatními typy modelů je jednoduchost a přehlednost zobrazení v logické návaznosti. Dokonce i v případech, kdy je rozhodovací strom poměrně hustý, tvůrce rozhodnutí může vidět každou z možných cest, stejně tak jednotlivé pravděpodobnosti u větví.

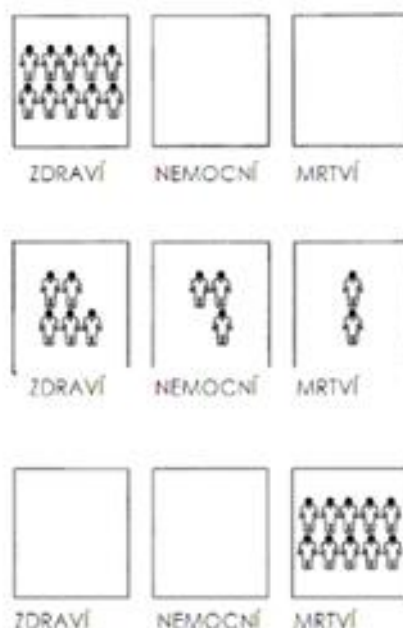
Při správném využití a dodržení určitých pravidel, které ošetří a minimalizují nevýhody rozhodovací stromů, lze stromy považovat za mocný nástroj, který nachází využití nejen v rozhodovací analýze [4, 6, 63, 64, 65].

2.2.2 Markovovy modely

Modely získali své jméno po ruském matematikovi Andrej Andrejevičovi Markovovi. Dnes jsou tyto modely používány v řadě oblastí k studování událostí opakujících se v čase, což je hlavní charakteristika Markovova modelu. Markovův model je model pravděpodobnostní. Znamená to, že k změnám dochází vždy s určitými pravděpodobnostmi. Události, které simuluje, mohou být buď krátkodobého nebo dlouhodobého rázu (např. recidivující nádorové onemocnění) [66].

Konceptem Markovova kohortního modelu je zjednodušení průběhu onemocnění nebo zdravotních komplikací na jednotlivé zdravotní stavy (tzv. health states). Určení stavů musí být provedeno, tak aby zachytily klinicky a ekonomicky události vyskytující se během onemocnění. Počet stavů se odvíjí od komplexnosti onemocnění či hodnocené a komparované technologie. Je důležité, aby určené stavy se mezi sebou lišily co do nákladů, tak přínosů, které jsou v daném stavu realizovány.

Existuje několik typů reprezentace Markovova modelu. Tato práci se bude orientovat především na kohortovou simulaci. Při kohortové simulaci se pracuje se skupinou pacientů, kteří jako kohorta vstupují do modelu (např. skupina 100 pacientů) nikoliv pouze jednotlivci a pohybují se po modelu v cyklech mezi jednotlivými zdravotními stavy, které se v čase řetězí a opakují, viz Obrázek 7. Dle pravděpodobnostního přechodu jsou pacienti rozdělováni do různých stavů během každého cyklu modelu. Pacient se v každém okamžiku nachází vždy v jednom stavu, nikdy nemůže být ve vícero. Zdravotní stavy jsou pak v každém cyklu oceněny příslušnou výší nákladů a příslušným přínosem (outcomes; např. délka života, QALY).



Obrázek 7: Kohorta pacientů v Markovově modelu [61]

K určení směru přechodu napomáhá vytvoření tabulky přechodových pravděpodobností (tzv. tranzitní matice) ze stavu do příslušného stavu. Obrázek 8 ukazuje matici se třemi stavy Bez progresse, Progrese a Úmrtí s pravděpodobnostmi přechody. Je nutné, aby součet každého celého řádku byl roven 1. Znamená to, že k modelované kohortě pacientů nikdo nepřibyl ani nezmizel [46].

		DO STAVU:			
		Bez progresse	Progrese	Úmrtí	<i>kontrola</i>
ZE STAVU:	Bez progresse	0,65	0,30	0,05	1,00
	Progrese	0	0,60	0,40	1,00
	Úmrtí	0	0	1	1,00

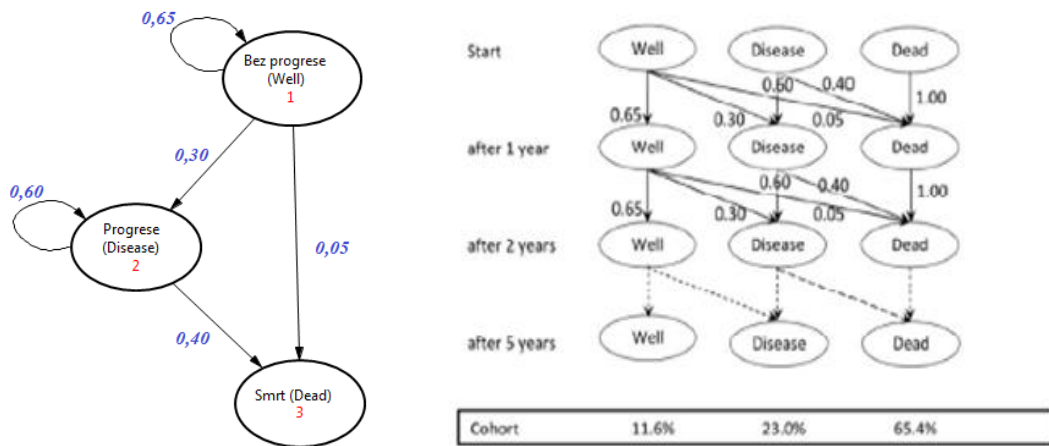
Obrázek 8: Tranzitní matice ze stavu do stavu [46]

Při modelování se volí délka jednoho cyklu, která by měla dostatečně popsat jednotlivé změny, které se stanou během doby jednoho cyklu. V každém cyklu se podíl osob přesune do jiného stavu, než ve kterém do cyklu vstupovaly. Počet stavů, stejně tak i počet cyklů je konečný. Celkový počet cyklů odpovídá časovému horizontu. Délka časového horizontu by se měla odvíjet od povahy onemocnění. V rámci farmakoekonomického hodnocení se volí převážně celoživotní časový horizont.

Změny mezi zdravotními stavy jsou dány pravděpodobnostmi (tzv. transition probabilities). Údaje o pravděpodobnostech vychází ze samotných RCT, resp. meta-analýz, či nepřímých srovnání. Pro vyšší vypovídající hodnotu modelů je důležité zkombinovat více zdrojů dat pro určení pravděpodobnosti všech zvolených přechodů a nebrat výsledky pouze z jedné RCT, resp. nepřímého porovnání. Simulace končí buď v okamžiku, kdy

všichni pacienti přejdou do absorpčního stavu, tzn. do stavu, ze kterého již není možné přejít do jiného. Tímto stavem je nejčastěji smrt. Nebo se konec simulace odvíjí od zvolené doby modelování např. na pět let, tzn. pět cyklů, pokud jeden cyklus trvá jeden rok.

Významným bodem je identifikace nákladů a přínosů (outcomes) pro každý zdravotní stav. Již během vytváření samotné koncepce Markovových modelů a jednotlivých zdravotních stavů je potřeba pamatovat na to, aby bylo možné stavy popsat s ohledem na jejich nákladovost a přínosy (outcomes). Nejčastěji se užívá hodnota kvality života (QoL) [46].



Obrázek 9: Markovův model o třech zdravotních stavech [46]

Na Obrázek 9 vlevo je znázorněn modelový příklad Markovova modelu. Model se skládá ze třech zdravotních stavů:

- Bez progresu (Well),
- Progresu (Disease),
- Smrt (Dead).

Takovými stavy jsou obvykle konstruovány Markovovy modely u pacientů s metastatickým nádorovým onemocněním. Zároveň jsou uvedeny konkrétní pravděpodobnosti, s jakou dochází k přechodu mezi jednotlivými stavy. Na Obrázek 9 vpravo je schematicky znázorněno, jakým způsobem se v Markovových modelech určuje početní podíl pacientů ve zvolených zdravotních stavech v čase, tzn. v cyklech. Tento model je vytvořen na pětiletý horizont s délkou cyklu jeden rok [46, 66].

Markovovy modely jsou vhodné použít, pokud uvažované události nastanou více než jednou. Reprezentovat takové klinické nastavení pomocí obvyklých rozhodovacích stromů je obtížné a může vyžadovat nerealistické předpoklady zjednodušování. Markovovy modely předpokládají, že pacient je vždy v jednom zdravotním stavu z daného počtu diskrétních zdravotních stavů. Výhody a nevýhody shrnuje Tabulka 8.

Tabulka 8: Přehled výhod a nevýhod Markovových modelů v HTA

Výhody v HTA	Nevýhody v HTA
Zachycení delšího časového horizontu	Zjednodušené přechody mezi cykly
Zachycení opakujících se událostí	
Modelování komplexních nemocí	
Riziko událostí nezávisí na předchozích stavech	

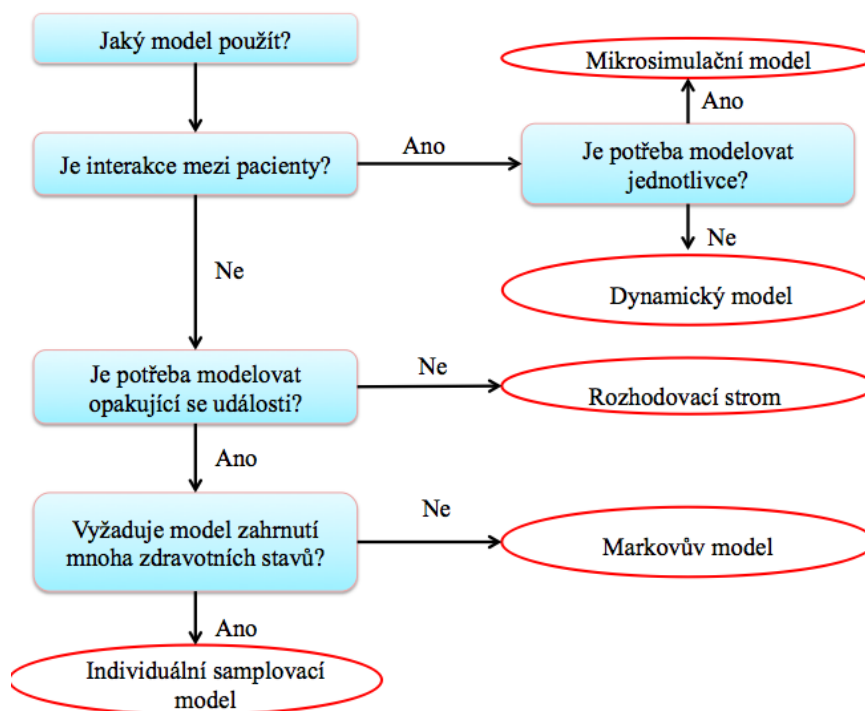
Mezi další modelovací metody patří mikrosimulační modely či dynamické modely, které jsou opět specifické svými principy a tedy i použitím.

Mikrosimulační modely

Modelace typu mikrosimulace pracuje na úrovni každého pacienta s flexibilním časovým obdobím tzv. time-to event. Tyto modely jsou více výstižné v popisu jednotlivé interakce mezi pacienty, populací a prostředím. Tato modelovací metoda je složitější a náročnější na vstupní data a software. Často jsou tyto modely používány, když již nelze příslušný zdravotní problém popsat v rámci izolovaných zdravotních stavů [47, 61].

Dynamické modely

Dynamické modely jsou populačními modely hodnotící většinou vývoj infekčních onemocnění, způsoby nákazy a přenosu infekce v populaci, preventivní programy (očkování) atd. Konkrétním příkladem je tzv. dynamic transmission model [45, 47]. Na Obrázku 10 je zobrazen diagram pro volbu vhodného modelu.



Obrázek 10: Volba odpovídajícího typu modelu [8]

2.3 Metoda sběru dat

Data pro účel modelového příkladu byla sbírána pomocí metody analýzy sekundárních dat, tzv. desk research. Přístup vychází ze zpracování již existujících dat, které jsou dostupné z odborných publikací, výstupů výzkumných projektů, výročních zpráv a jiných. Je důležité ověřit si u zdrojů jejich relevantnost, aby nedocházelo k přebírání dat z tzv. predátorských publikací. Klinická data byla převzata v rámci přenositelnosti ze zahraničních studií. Nákladová data byla čerpána z lokálních publikací.

2.4 Metody vyhodnocení

Následující podkapitola shrnuje metody použité pro vyhodnocení (pomocí programu TreeAge Pro 2015) modelu v praktické části. Na vytvořených rozhodovacích stromech byla provedena analýza užitečnosti nákladů spolu se senzitivní analýzou.

2.4.1 Analýza užitečnosti nákladů

K porovnání nákladů a přínosu u praktického příkladu bude využita cost-utility analýza (CUA). CUA je typem ekonomické analýzy pro hodnocení zdravotnických prostředků. Výstupy a přínosy srovnávaných technologií jsou v tomto případě měřeny jednotkou vycházející z užítka pro pacienta. Užitek zde vystihuje subjektivně vnímaný stupeň pohody pacienta, který prožívají v daném období. Tento parametr preference pacienta se promítne v přínosech ve formě QALY. QALY z anglické quality adjusted life years tedy počet kvalitně prožitých let života, je speciálním výstupem zachycujícím jak kvalitu, tak kvantitu přidané hodnoty intervence. Kvalita života je nejčastěji získána z dotazníků [67].

Tato metoda je i dle přehledu současného stavu často užívanou analýzou v HTA studiích. Pro CUA platí:

$$\frac{C_A}{QALY_A} < \frac{C_B}{QALY_B}, \quad (2)$$

kde $QALY_A$ a $QALY_B$ vyjadřují efekt kvality přepočtených let života uvažované intervence A resp. B, C_A a C_B jsou současnou hodnotou nákladů intervence A resp. B (Kč).

K výslednému porovnání nákladů a přínosu lze využít i poměr ICUR. Jde o obdobný parametr jako je u analýzy nákladové efektivity ICER. Efekt je vyjádřený pomocí kvality života QALY. ICUR poté vyjadřuje množství monetárních jednotek, které je potřeba vynaložit pro získání dalšího QALY. Pomocí vzorce je definován

$$ICUR = \frac{\Delta C}{\Delta QALY} = \frac{C_2 - C_1}{QALY_2 - QALY_1}, \quad (3)$$

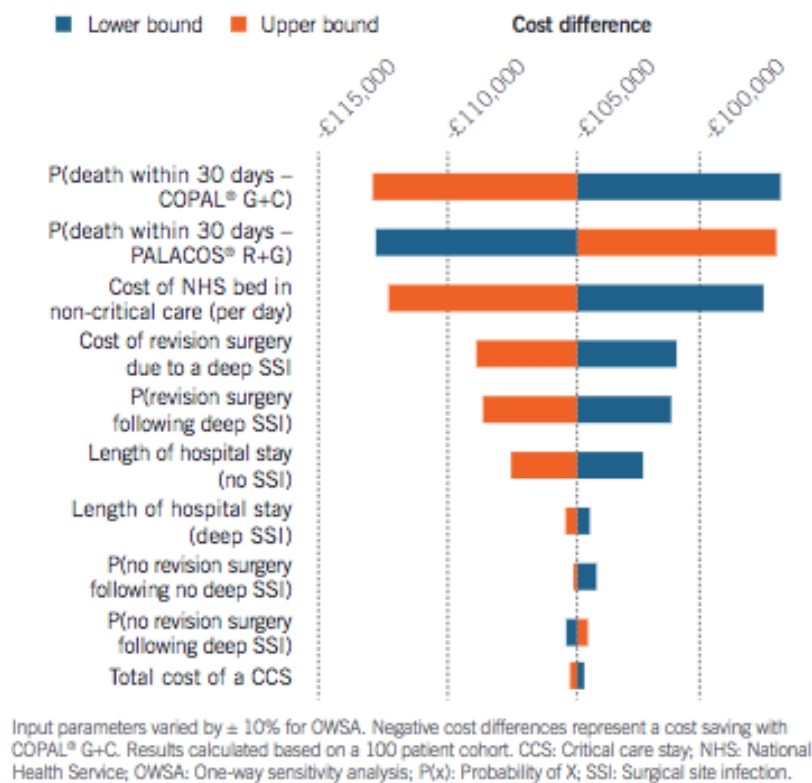
kde C_2 jsou náklady intervence v Kč, C_1 náklady komparátoru v Kč, $QALY_2$ efekty intervence v QALY a $QALY_1$ efekty komparátoru [71].

2.4.2 Citlivostní analýza

Citlivostní analýza zohledňuje, co se stane, pokud se některé podmínky použité v modelu změní. Určují se tak pravděpodobné variace proměnných v modelu. Sledováním výsledků pak můžeme zjistit, jaký velký efekt nejistoty mohou změny základních předpokladů a proměnných mít vliv na konečný výsledek či rozhodnutí.

Existuje několik typů citlivostních analýz. Nejčastěji byly ve studiích vyhledaných pro literární rešerši k analýze současného stavu nalezeny jednocestné, dvoucestné, deterministické či pravděpodobnostní citlivostní analýzy.

Nejjednodušší citlivostní analýzou je jednocestná, kde je měněn pouze jeden parametr. V tomto případě se sleduje změna vybraného parametru na celý model. Pro přehlednost se data získaná citlivostní analýzou zobrazují graficky za použití tzv. tornádo diagramu. Pro ilustrativní příklad je na Obrázek 11 uveden tornádo diagram ze studie **A Decision Tree Model To evaluate the costs and consequences of using dual antibiotic bone cement versus single antibiotic bone cement in hip hemiarthroplasty**, kde je sledována cenová diference měněna po £5000.



Obrázek 11: Tornádo diagram ze studie [39]

Jednocestná citlivostní analýza byla nejčastěji užita ve všech nalezených a pročtených studiích s problematikou modelování. Ve studii Prostate Cancer Staging: Should MR Imaging Be Used? A Decision Analytic Approach ji autoři provedli ke zjištění vlivu chirurgického přístupu na očekávané náklady a ke zjištění vlivu pravděpodobnosti chirurgické úmrtnosti na naději dožití (life expectancy).

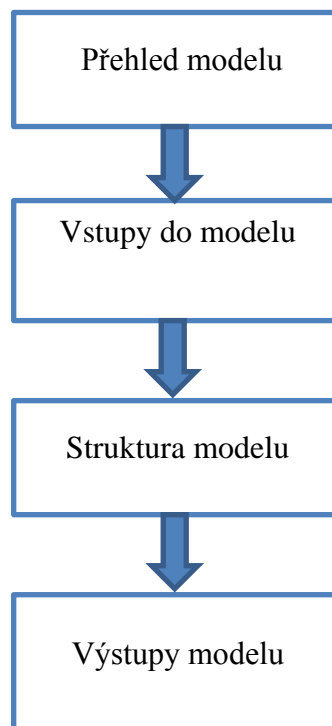
Při dvoucestné citlivostní analýze se volí dva klíčové parametry, které zásadně

ovlivňují výsledek studie a pak sledují dopady variování. Pravděpodobnostní citlivostní analýza nepracuje s bodovými hodnotami, ale parametry jsou charakterizovány svou distribucí v modelu (průměrnou hodnotou, směrodatnou odchylkou, pravděpodobnostním rozdělením dat) [68].

3 Výsledky

3.1 Postup pro modelování s rozhodovacími stromy

Z prostudovaných studií vyhledaných v analýze současného stavu byly sumarizovány body charakterizující postup pro modelování s rozhodovacími stromy. Rozhodovací stromy jsou součástí rozhodovací analytické analýzy, která je vázána svojí posloupností, tak aby se ve výsledku dosáhlo užitečného rozhodnutí. Posloupnost je sestavena z několika na sebe navazujících kroků. Modelování s rozhodovacím stromem můžeme sumarizovat do čtyř hlavních kroků, viz Obrázek 12.



Obrázek 12: Schématické znázornění postupu

Pod jednotlivými kroky znázorněnými v Obrázku 12 se nachází množina důležitých bodů, které je potřeba vždy definovat pro rozhodovací analýzu. Přehled důležitých bodů je shrnut následovně:

Přehled modelu:

1. definování rozhodovacího problému (cíle hodnocení),
2. výběr komparátoru a hodnocené intervence,
3. popis intervencí,
4. určení perspektivy hodnocení,
5. cílová populace,

6. volba časového horizontu hodnocení.
7. výběr typu hodnocení, metodiky, definice výsledného parametru přínosu.

Vstupy do modelu:

8. určení nákladů,
9. určení pravděpodobností,
10. určení utilit, efektů dle typu analýzy.

Modelová struktura:

11. struktura a tvorba modelu,
12. kalkulace.

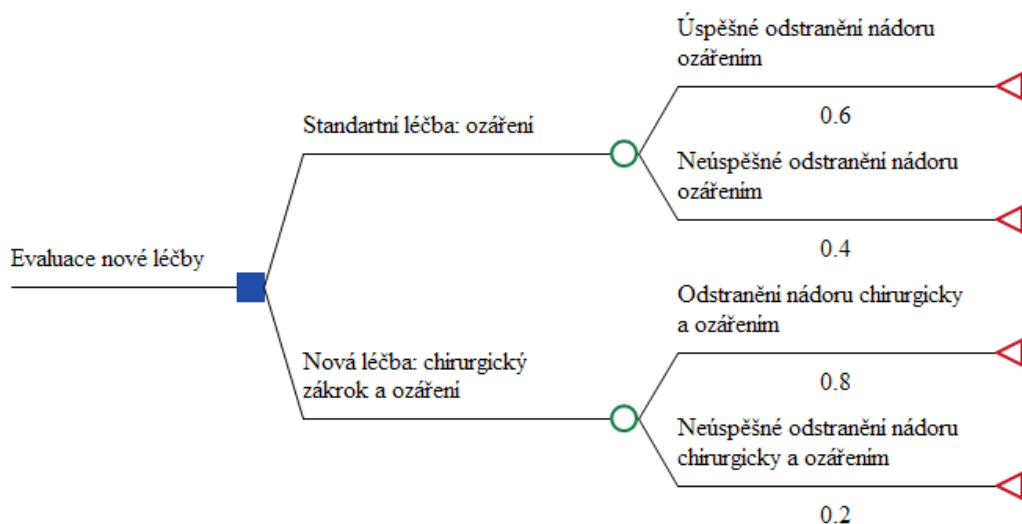
Výstupy modelu:

13. diskontování,
14. senzitivní analýza,
15. interpretace výsledků.

3.1.1 Přehled modelu

V první řadě je nutné vyjasnit **rozhodovací problém**, tzn. vyslovit konkrétní cíl a účel hodnocení. Autor analýzy zformuluje cíl a zároveň, jakým způsobem chce na tento cíl odpovědět. Cíl hodnocení může být formulovaný i jako otázka. Pokud rozhodovací problém řeší komplexní problematiku, je vhodné najít a přizvat experty z oborů, kterých se problematika týká a rozumí jí.

Komparátor označuje to, s jakou technologií má být nová technologie porovnávána. Nová technologie se označuje jako hodnocená intervence. Výběr komparátoru a hodnocené intervence vychází z běžné klinické praxe, ohledy se berou i ke kvalitě dostupných dat. Příklad je uveden na Obrázek 13, kde pro hodnocenou radiační léčbu s chirurgickým zákrokem je jako komparátor vybrána standardní léčba ozářením.



Obrázek 13: Rozhodovací strom s hodnocenou a srovnávanou intervencí [69]

Charakteristika hodnocené a srovnávané intervence sumarizuje všechny vlastnosti podstatné pro hodnocení. Jedná se hlavně o popis bezpečnosti obou metod, účinnosti a dalších vlastností např. možnost nežádoucích účinků, pravidla pro nasazení, dávkování léků atd.

Perspektiva představuje hledisko, ze kterého jsou hodnoceny náklady a přínosy hodnocené a srovnávané intervence. Nejčastěji využívaná perspektiva je z pohledu plátce zdravotního pojištění. Náklady a přínosy se vztahují na vliv daného onemocnění a jeho léčby vůči systému veřejného zdravotního pojištění. Platí, že se zahrnují jen ty náklady, které se skutečně vztahují k dané perspektivě. V tomto případě ty, které mají vliv na čerpání zdrojů z veřejného zdravotního pojištění. Dalšími uvažovanými perspektivami hodnocení jsou:

- celospolečenská – náklady a přínosy jsou hodnocené na celou společnost, posuzují se i tzv. nepřímé náklady (náklad na ztrátu produktivity),
- nemocnice (poskytovatel zdravotní péče) – zahrnutí nákladů vynaložených samotnými nemocnicemi,
- pacient - zahrnutí nákladů za doplatky léků, administrativních poplatků.

Cílovou populací je chápána populace pacientů, která je uvažována jako příjemce hodnocené intervence. Vymezení cílové populace by mělo být přizpůsobeno podmínkám klinické praxe, kde je modelování prováděno. Cílovou populací popisujeme základními demografickými charakteristikami jako je věk, pohlaví, atd.. Při zaměření na popis onemocnění se uvádí stádium onemocnění, závažnost atd. Charakteristika cílové populace v modelování, by mělo být provedeno do takové míry, aby byla možnost provést např. plné přezkoumání.

Časový horizont je dobou, na kterou se vztahují náklady a přínosy vztažené k dané intervenci. Délka časového horizontu by měla být volena dostatečně dlouhá. Z důvodu, aby byly zahrnuty spolehlivé informace týkající se hodnocení nákladů a přínosů u porovnávaných intervencí. Náklady a přínosy hodnocené a srovnávané intervence se měří vždy pro stejně dlouhý časový horizont.

Volba délky časového horizontu se odvíjí především od délky trvání onemocnění. Předpokládá se, že u chronického onemocnění bude horizont delší, naopak akutní onemocnění jsou kratšího trvání. Pro chronická či dlouhotrvající onemocnění je třeba volit úsek tak dlouhý, aby postihl jednak prokazatelné zamýšlené účinky, ale také účinky nežádoucí. Doporučující rady pro správnou volbu časového horizontu:

- akutní onemocnění – jedná se o dny, týdny, rok – závisí na době trvání onemocnění,
- chronické onemocnění - jedná se o roky, desítky let, velmi často celoživotní horizont – závisí opět na době trvání onemocnění,
- akutní onemocnění, které vede k poškození zdraví s dlouhodobějšími následky (komorbidita, léčba nežádoucích účinků apod.) – např. roky, desítky let, celoživotní horizont – v závislosti na době trvání následků.

Pro **výběr typu analýzy**, a tedy i metodiky pro hodnocení lze vycházet z několika možných analýz, které jsou podobné. Cost effectiveness analýza (CEA) porovnává náklady v monetárních (peněžních) jednotkách a efektech v jejich přirozených jednotkách. Cost utility analýza (CUA) porovnává náklady v monetárních jednotkách a efektech bere QALY (popřípadě třeba LYG). Cost benefit analýza (CBA) porovnává náklady a efekty vyjádřené v monetárních jednotkách. Cost minimization analýza (CMA) porovnává náklady v měnových jednotkách mezi intervencemi. Volba typu se odvíjí i od možnosti porovnání hodnocené a srovnávané intervence. Pokud je analýza zaměřena na posouzení nákladové efektivity hodnocených intervencí v porovnání se srovnávanou intervencí, volí se typ analýzy CEA či CUA. Menší zastoupení je pro CMA a CBA.

Volba CEA nebo CUA je v principu totožná. Vychází z odděleného vyjádření nákladů a přínosů. Hlavním rozdílností pro zvolení mezi těmito dvěma typy je výsledný parametr přínosu. Výsledný parametr přínosu jako nejvíce preferovaný je QALY. V případě, kdy nelze použít QALY, je preferován LYG.

3.1.2 Parametry vstupující do modelu

Parametry vstupujícími do modelu jsou náklady, pravděpodobnosti a zvolený výstup dle typu analýzy.

Určení nákladů je důležitým krokem, který přímo ovlivňuje výsledky modelu. Při špatné volbě nákladů hrozí zkreslení či nesmyslnost výsledků. Náklady jsou voleny vždy k dané perspektivě hodnocení. Autor hodnocení musí identifikovat veškeré relevantní náklady pro dané intervence. Do relevantních nákladů se zahrnuje vše, co se přímo podílí na výsledných efektech. Kromě nákladů samotné intervence a nákladů v období po intervenci, např. pokud léčba neproběhne úspěšně a je nutné do pacientova stavu investovat více než před započítáním intervence, je potřeba zohlednit i tyto náklady.

Při určování nákladu je vždy nutné započítat související náklady. I při velmi důsledné kalkulaci nákladů mohou vzniknout chyby a nepřesnosti. Ty jsou např. způsobeny různou cenou zdravotnického materiálu. Pokud by tyto nepřesnosti nebyly brány na vědomí, mohly by způsobit zkreslení výsledků. Obranou proti tomuto zkreslení je počítání s nejistotou u zjištěných nákladů.

Nejistota určuje interval, ve kterém se daná hodnota nákladů s určitou pravděpodobností pohybuje. Vyjádřená hodnota je pak vždy ve formátu průměrné hodnoty a příslušné nejistoty např. 1000 Kč ± 100 Kč. Pokud je nejistota velmi vysoká nepřináší model žádoucí výsledky a není možné tomuto modelu důvěřovat. Obdobná situace nestává, pokud daná nejistota chybí.

Určování pravděpodobností vychází ze statistických zdrojů, studií a z dalších relevantních publikací. Základními zdroji statistických údajů jsou např. úmrtnostní tabulky, geografické tabulky, studie úspěšnosti intervencí, výroční zprávy atd.

Rozhodovací strom se skládá z rozhodovacích větví a uzlů. V každém rozhodovacím uzlu musí být zastoupeny pravděpodobnosti následných větví. Součet pravděpodobností všech větví v daném uzlu je roven 1 tedy 100%.

Utility a efekty intervencí jsou získávané především z již dříve publikovaných studií. Hodnoty, jakých nabývají utility, jsou v rozmezí 0 až 1, kde 0 reprezentuje smrt

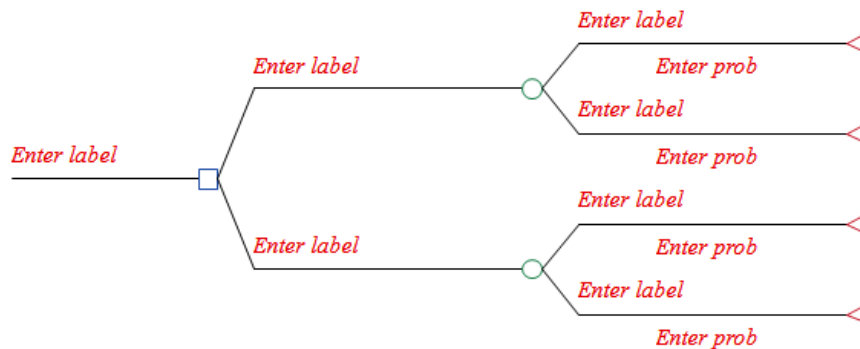
a 1 absolutní zdraví. Efekty jednotlivých intervencí lze výsledně vyhodnotit například pomocí multikriteriálního hodnocení.

3.1.3 Model

Proces vývoje a samotné tvorby modelu lze vymežit do čtyř oblastí. První oblastí je porozumění rozhodovacího problému, následně provedení konceptuálního modelování, poté implementace modelu do softwarové platformy a provedení kontroly modelu. Tyto aktivity jsou důležité především pro tvůrce modelu.

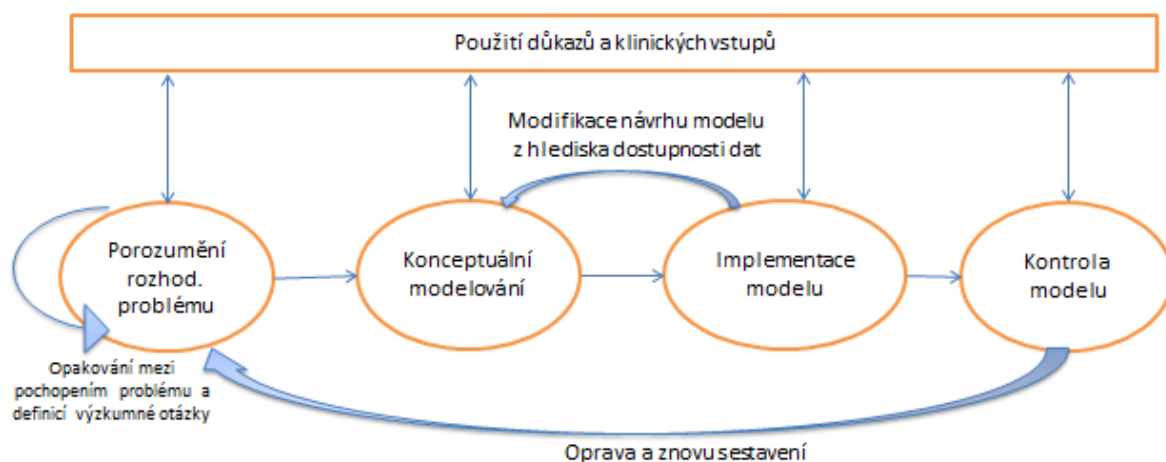
Porozumění rozhodovacího problému zahrnuje zjištění dostupnosti výzkumných důkazů, definici výzkumné otázky za předpokladu toho, co je možné či co tvůrci rozhodnutí chtějí a potřebují. Konceptuální modelování představuje proces sdílení, testování, dotazování a odsouhlasení formulace problému. Koncepční model je širším popisem výsledného implementovaného modelu. Vzniklý model je realizován v softwarovém prostředí. Rozhodovací strom lze vytvořit v několika softwarových programech. Jako nejdostupnější se nabízí Microsoft Excel. MS Excel je nejvhodnější pro vytváření jednoduchých modelů. Díky rozšiřitelnosti za použití makra a jiných balíčků se zvyšuje funkčnost pro pokročilejší modelování.

TreeAge Pro je dalším často užívaným softwarem v HTA. Jedná se o vizuální modelovací nástroj, pomocí kterého lze vytvářet a analyzovat rozhodovací stromy pro studium jakéhokoliv typu problému. Přiřazením hodnoty každému výsledku a pravděpodobnosti pro každou událost (viz Obrázek 14) bude ve výsledku určena vítězná větev.



Obrázek 14: Základní schéma rozhodovacího stromu

Kontrola modelu zahrnuje všechny činnosti k ověření modelu. Při zapojení klinických odborníků se ověřuje validita, testují se extrémní hodnoty, kontroluje se logika a použité zdroje dat. Proces vývoje modelu znázorňuje Obrázek 15. Po zadání všech číselných hodnot lze přistoupit ke **kalkulaci** způsobem tzv. rolling back. Tím je získána očekávaná hodnota pro každou strategii. Postupuje se od terminálních uzlů k uzlu rozhodovacímu.



Obrázek 15: Proces vývoje modelu [79]

3.1.4 Výstupy modelu

Diskotancí se upravují náklady a přínosy na současnou tržní hodnotu. Obvykle se v českém prostředí diskontuje diskontní sazbou 3 % ročně pro náklady a přínosy. Tento přepočítání se provádí, když časový horizont je delší jak jeden rok. Výraznou roli hraje výše diskontní sazby během dlouhodobých časových horizontů (např. celoživotní), kdy se značně promítá na výsledky hodnocení. Pokud je použita jiná míra diskotance nebo není-li použita vůbec, musí autor hodnocení řádně odůvodnit tento fakt.

Diskontaci lze určit ze vztahu:

$$PV = \sum_{t=1}^N \frac{F}{(1+r)^t} \quad (1)$$

kde PV je současná hodnota (Kč), F hodnota nákladů v roce t (Kč), r je meziroční diskontní sazba, t časové období od 1 do N (roky), N je maximální vyšetřovaná doba (roky).

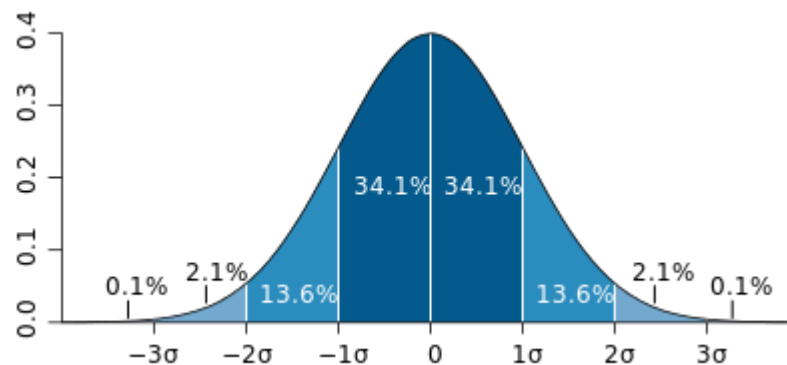
Každé hodnocení pracuje s určitými mírami nejistoty a variability, ať už se jedná o vstupní hodnoty nebo vlastní způsoby provedení. Z tohoto důvodu by mělo každé hodnocení být validováno, aby zjištěné výsledky v základním scénáři (tzv. base case) byly důvěryhodné a co nejvíce se blížily reálné klinické praxi. Nejistotu výsledku lze zohlednit právě **analýzou senzitivity**. Nejistoty s jakými se při hodnocení setkáme, jsou parametrické nebo metodické. Parametrické nejistoty zahrnují nejistotu všech proměnlivých vstupních parametrů (např. průměrování) a metodická zahrnuje nejistotu při použití určitého postupu (např. jiný typ analýzy, způsob diskontace nákladů, design modelu). Pro vyhodnocení metodických nejistot je vhodná jednocestná analýza. Parametrické nejistoty je doporučováno vyhodnotit probablistickou senzitivní analýzou.

3.1.5 Nejistota v modelování

Nejistota souhrnně označuje kvantifikované riziko odchýlení od střední hodnoty. V modelování se setkáváme s několika typy nejistot. Nejistoty v modelování jsou

rozděleny obecně do dvou druhů. Jedná se o nejistoty související s modelem (metodické) a nejistoty vstupních parametrů. Typ nejistoty dále vychází z matematickofyzikálního pohledu. Konkrétně zda má daná hodnota normální rozložení či nikoliv. Normální rozložení neboli Gaussovo rozložení pravděpodobnosti se vyznačuje dominantní střední hodnotou, která nabývá nejvyšší četnosti. Čím dále je hodnota od této střední hodnoty, tím se pravděpodobnost jejího výskytu snižuje. V praxi se pro tuto charakterizaci používá směrodatná odchylka.

Směrodatná odchylka charakterizuje statistickou nejistotu pro kompletní výčet hodnot např. populaci. V praxi ale není možné, vždy otestovat všechny prvky např. jedince, proto se užívá tzv. výběrová směrodatná odchylka. Vypočtená výběrová směrodatná odchylka udává interval nejistoty od střední hodnoty. Tento interval ale zahrnuje pravděpodobnost pouze 68 % případů. V praxi se pak používá tzv. rozšíření koeficientem k . Při vynásobení směrodatné odchylky koeficientem $k=2$ vzroste interval pravděpodobnosti na 95 %.



Obrázek 16: Graf normálního rozložení se znázorněnou směrodatnou odchylkou [86]

Zdroje nejistot vstupních parametrů

- pravděpodobnosti přechodů mezi stavy,
- velikost nákladů,
- hodnoty utilit.

Zdroje metodické nejistoty

- chybný model,
- neznámé nebo nekompenzované vlivy zdravotních stavů,
- chybný typ analýzy,
- diskotance nákladů,
- zaokrouhlování,
- linearizace, aproximace, interpolace a extrapolace dat,
- nevhodný sběr výsledků,
- volba komparátoru,
- subjektivní vlivy při modelování.

Nejistoty v modelování jsou spojené s použitou metodou. Tyto nejistoty jsou velmi komplexní a není jednoduché je exaktně definovat. Při určování těchto nejistot je brána v potaz tzv. chyba metody. Sebelepší model je vždy pouze obraz zjednodušené reality. Při zjednodušování reality pak může dojít k chybám, které ovlivňují výsledky modelu a v reálném světě by nebylo dosaženo těchto výsledků. Mezi další nejistoty patří různé způsoby sběru dat, z různých populací, či chybou použité matematické metody např. extrapolace.

Určování nejistot je velmi komplikované zvláště u metodických nejistot. Nejistoty spojené se vstupními parametry lze snáze kvantifikovat, vypočítat jejich střední hodnotu, směrodatnou odchylku atd. Při určování metodických nejistot je používán tzv. úmyslná chyba kdy se sleduje reakce výsledků např. analýza CMA místo CEA, vložení jiné populace atd.

Obecně lze říci, že každý parametr, každý typ modelování, vyhodnocování atd. je zatížen chybou a nese svoji nejistotu. Čím větší je počet kvantifikovaných nejistot a zahrnutých faktorů, tím je model více reprezentativní, nicméně ale není možné z časových a ekonomických důvodů zahrnovat všechny existující nejistoty, které se podílejí na nejistotě výsledků jen velmi málo významně. Je důležité identifikovat signifikantní nejistoty, které ovlivňují výsledky. Při definování takových nejistot je dobré, zeptat se expertů z praxe a následně jejich úvahy otestovat na modelu.

3.2 Aplikace navrženého postupu na příkladu

V této části kapitoly je vytvořen rozhodovací strom pro podání 5-fluorouracilu u pacientů s pokročilým karcinomem žaludku. Rozhodovací strom je vytvořen podle postupu, který je navržen v kapitole Postup pro modelování s rozhodovacími stromy.

Karcinom žaludku obsazuje z celosvětového hlediska třetí místo nejčastější příčiny úmrtí na nádorové onemocnění. V Evropě je toto nádorové onemocnění stěny žaludku čtvrtou nejčastější příčinou úmrtí na rakovinu.

Fluorouracil je léčivo ze skupiny antimetabolitů. Tato skupina blokuje buněčné enzymy, a proto se využívá při chemoterapii. Podání léčiva se nejčastěji realizuje ve formě roztoků. Tyto roztoky jsou podávány nejčastěji kontinuálně, aby chemoterapie měla co největší efekt. Podávání roztoků probíhá formou infuze. Dávkování je obvykle realizováno přes infuzní pumpu za předpokladu hospitalizace, nebo elastomerní jednorázovou pumpou za možnosti podání infúze v domácím prostředí po ambulantním ošetření.

3.2.1 Definování rozhodovacího problému

Podání fluorouracilu může být aplikováno v nemocnici s tím, že je pacient hospitalizován a napojen při podávání chemoterapie na volumetrickou infuzní pumpu. Druhou možností je ambulantní aplikace fluorouracilu s tím, že pacient odchází s chemoterapií do domácího prostředí. V tomto případě dostává pacient látku pomocí elastomerního infusoru. To zda pacient dostane chemoterapii při hospitalizaci nebo infusorem v domácí peči vychází ze závažnosti stavu pacienta. Pokud lékaři označí pacientův stav za dobrý, je možné

realizovat chemoterapii pomocí elastomerního infusoru. Pacient se pak rozhoduje, jakou formou chemoterapii chce podstoupit.

Cílem hodnocení je zodpovědět, která metoda podání chemoterapie, infuzní pumpou za předpokladu hospitalizace nebo elastomerní infuzní pumpou v domácí péči, je nejvýhodnější při zahrnutí všech okolností.

3.2.2 Výběr komparátoru a hodnocené intervence

Komparátorem je volumetrická elektrická infuzní pumpa, která je standardně využívána k podávání chemoterapie. Jedná se o standardní pumpu vhodnou pro kontinuální infuze. Hodnocená intervence je přenosná elastomerní infuzní pumpa, založená na neelektrickém mechanickém stlačování elastomerního vaku, který vypuzuje infuzní roztok. Elastomerní pumpa vytváří vhodnou alternativu ke klasickým infuzním pumpám.

3.2.3 Popis intervencí

Základem volumetrické infuzní pumpy je peristaltické čerpadlo, sloužící k vytváření kontinuálního průtoku roztoku infuzním setem. Peristaltické čerpadlo je nejčastěji řízeno krokovým motorem a pro svoji funkci je nutná elektrická energie ze sítě nebo ze zabudovaných baterií pumpy. Vzhledem k řízení peristaltického čerpadla krokovým motorem je zaručena vysoká přesnost dávkování s odchylkou pohybující se okolo 5 % a možnost změny průtokové rychlosti pohybující se nejčastěji mezi 0,1 až 999 ml za hodinu. Pumpa je dále vybavena řadou alarmů a senzoru např. senzor okluzního tlaku, bublinek atd.



Obrázek 17: Infuzní pumpa TERUMO TE-171[80]

Hodnocenou intervencí je elastomerní infuzní pumpa často nazývána také infuzor, vyobrazený na Obrázek 18. Jedná se o jednorázový zdravotnický prostředek k podávání kontinuálních infuzí v rozmezí jednoho až sedmi dnů při ambulantním zavedení. Princip infuzoru je založen na smršťování elastomerního vaku, který vytváří tlak na obsažený infuzní roztok a vypuzuje ho přes regulátor průtoku a filtry do pacienta. Protože princip vypuzení roztoku je založen na mechanické bázi, jedná se o přenosné zařízení. Infuzor je pak možné zavěsit pacientovi okolo pasu či ramenu.

Bezpečnost zařízení a sledování kontinuálního průtoku byla mnoha studiemi prokázána a ověřena např. *Optimising Ambulatory Chemotherapy Services: A System for Monitoring Drug Delivery in Elastomeric Pumps* či *Evaluation of the design and reliability of three elastomeric and one mechanical infusers* [74,75]



Obrázek 18: Elastomerická infuzní pumpa Exacta od firmy VIVACOM s.r.o. [81]

3.2.4 Určení perspektivy hodnocení

Perspektiva hodnocení byla zvolena z pohledu plátce, tzn. z hlediska zdravotních pojišťoven.

3.2.5 Cílová populace

Cílovou populaci tvoří pacienti s pokročilou rakovinou žaludku ve fázi III a IV. Nejčastěji se jedná o pacienty starší šedesáti let. Incidence v roce 2012 tvořila 14,63 případu na 100 000 obyvatel [82].

Pacienti v tomto stádiu podstupují tzv. paliativní chemoterapii. Zvolená forma chemoterapie pro tento případ spočívá v podání kombinace cisplatinu a fluorouracilu. Cisplatinu je podána prvním den injekčním bolusem v množství 80 mg/m^2 i.v. Následuje fluorouracil 800 mg/m^2 i.v. v kontinuální dávce.¹

3.2.6 Volba časového horizontu

Pro stanovení časového horizontu se vycházelo ze studie *Cost-minimization analysis of capecitabine in combination with cisplatin compared to fluorouracil in combination with cisplatin for treatment of advanced gastric cancer* [83]. Ve studii je uvedeno, že jeden léčebný cyklus k aplikaci kontinuální infuze fluorouracilu trvá pět dnů. Na tento jeden léčebný cyklus budou přepočteny veškeré náklady a utility související s léčbou. Kompletní léčba zahrnuje pět cyklů s přestávkami mezi cykly. Pauza mezi jednotlivými cykly je tři týdny.

3.2.7 Výběr typu metodiky

Pro tento případ je nejvhodnější použít model rozhodovacího stromu. Nedochozí zde k opakování stavů a ve formulaci rozhodovacího problému se nenachází žádné nežádoucí aspekty, které by zabraňovaly použití rozhodovacího stromu. Obě léčebné metody trvají

¹ Pozn: Výpočet dávky dle tělesného povrchu

stejný časový úsek. Hodnocení vychází z principu analýzy užitečnosti nákladů. Jako výsledný parametr přínosu byla zvolena jednotka QALY.

3.2.8 Určení nákladů

Určení nákladů vycházelo ze zvolené perspektivy. Konkrétně v tomto příkladu z pohledu zdravotní pojišťovny tzn. všechny výkony vykazované pojišťovně daného pojištěného pacienta, které mu byly provedené zdravotnickým personálem.

Hodnoty a pravidla pro vykazování výkonů byly nalezeny v *Seznamu zdravotních výkonů s bodovými hodnotami pro rok 2016* [84]. Parametry vycházející ze seznamu, které ovlivňovaly výpočet cen za výkony, byly časy výkonů, body za výkon a minutové režijní sazby. Minutová režijní sazba je ohodnocena dle odborností. Platí, že náročnější odbornosti mají vyšší koeficient. Pro odbornosti 402 a 999 pro tento příklad potřebné, byla přiřazena minutová režijní sazba 3,02 za jednu minutu času výkonu. Body uvedené u každého výkonu představují součet všech přímých nákladů na výkon. Poslední parametr nutný k určení cen výkonů byla výše úhrady za bod. Hodnota bodu vycházela z *Vyhlášky o stanovení hodnot bodu, výše úhrad hrazených služeb a regulačních omezení pro rok 2016* [85]. Kalkulace ceny výkonu probíhala dle vztahu

$$\text{Cena výkonu} = [(\text{čas výkonu} * \text{minutová režijní sazba}) + \text{body}] * \text{hodnota bodu} \quad (4)$$

Nastaly dvě varianty, u kterých se odlišují náklady. Rozlišuje se, zda pacient podstupuje chemoterapii poprvé či již poněkolkáté. Pokud se jedná o první cyklus chemoterapie, jsou náklady pro pojišťovnu vyčísleny pro případ hospitalizace a také pro domácí péči v Tabulka 9.

Tabulka 9: Náklady spojené s prvním cyklem podáním chemoterapie

Nákladové položky	Hospitalizace [Kč]	Domácí péče [Kč]
Onkologické vyšetření (komplexní)	6 035	6 035
Příprava chemoterapie	10 695	10 695
Podání chemoterapie	14 371	16 171
Pobyt v nemocnici	5 935	950
Suma	37 036	33 851

Komplexní vyšetření klinickým onkologem je shodně vykonáváno jak pacientům s hospitalizací, tak odcházejícím do domácí péče. Stejně tak náklady na přípravu chemoterapie jsou stejné. Uvažované náklady z Tabulka 9 byly převzaty ze studie, vytvořené pro české podmínky pro rok 2012, *Cost-minimization analysis of capecitabine in combination with cisplatin compared to fluorouracil in combination with cisplatin for treatment of advanced gastric cancer* [83].

Další kolonka Podání chemoterapie se již liší. V případě užití elastomerní pumpy v domácí péči se pojišťovně účtuje ještě elastomerní pumpa. Ta je pro pojišťovnu vykazována jako zvlášť účtovaný materiál s výkony s kódem 42520 – Aplikace

protinádorové terapie a 42510 – Náročná aplikace režimů léčby cytostatiky (1.den, nezahrnuje přípravu léčiva). Z konzultace s onkologickou lékařkou z pražské fakultní nemocnice a zdravotní sestrou z plzeňské fakultní nemocnice vzešlo, že na pětidenní cyklus použijí dvě elastomerní pumpy. Po vyprázdnění té první přichází pacient po této době opět do nemocnice pro novou elastomerní pumpu. Průměrná cena elastomerní pumpy je vyčíslena dle ceníku firem na 900Kč. Největší položkou je v sekci Podání chemoterapie zavedení potu. Port se implantuje pouze jednou při začátku chemoterapeutické léčby. Hodnoty nákladů na zavedení portu i samotný port byla převzata opět z [83]. Do nákladů v rámci Podání chemoterapie jsou dále uvažovány všechny vykazované výkony uvedené v Tabulka 10.

Tabulka 10: Výkony vykazované pojišťovně pro podání chemoterapie při hospitalizaci i domácí péči

Výkon	Kód	Odbornost	Body	Četnost	Cena [Kč]
Implantace portu (vč. ceny portu)				1x	12 850,00
Aplikace protinádorové chemoterapie	42520	402	198	2x	235,00
Náročná aplikace režimů léčby cytostatiky	42510	402	242	2x	389,20
Aplikace léčiva do portu a průplach portu	09541	999	37	2x	69,20
Intravenózní infúze u dospělého, dítěte >10let	09223	999	41	1x	73,30
Intravenózní injekce u dospělého, dítěte >10let	09219	999	29	1x	61,00
Suma					14 371,10

Největší položkou v porovnání s podáním infuze dle režimu léčby jsou náklady na hospitalizaci. Vzhledem k principům modelování byly převzaty existující relevantní informace o nákladech na pobyt v nemocnici. Ve studii, zpracované pro české prostředí, Cost-minimization analysis of capecitabine in combination with cisplatin compared to fluorouracil in combination with cisplatin for treatment of advanced gastric cancer, kde v rámci paliativní chemoterapie podávali 5-fluorouracil, pracovali s náklady na hospitalizaci o 1187Kč na lůžko/den (po diskontaci 1376 Kč). Tyto náklady byly převzaty pro kalkulaci pětidenního pobytu v nemocnici.

Pokud pacient odchází do domácí péče, podstupuje tzv. ambulantní péči. Ta se účtuje jako ošetrovací den. Ošetrovací den pro nemocnice je v tomto případě počítán buď pro pobyt nad 3 hodiny (kód 00042), nebo nad 8 hodin (kód 00041). Většinou však pobyt pacienta proběhne do doby nad tři hodiny. Jeden ošetrovací den pro nemocnice při tomto ambulantním zásahu je vyúčtováno za 475 Kč [85].

Rozdílné náklady mezi jednotlivými režimy léčby jsou identifikovány v Tabulka 11 v případě podání chemoterapie a pobytu v nemocnici. Z tohoto důvodu byly započítány do modelu pouze rozdílné náklady, tj. ty které přímo souvisí se zvoleným režimem léčby.

Tabulka 11: Rozdílné náklady pro první cyklus

Nákladové položky	Hospitalizace [Kč]	Domácí péče [Kč]
Podání chemoterapie	14 371	16 171
Pobyt v nemocnici	5 935	950
Suma	20 306	17 121

V Tabulka 12 jsou uvedeny náklady na následující cykly. Při komparaci s předchozí Tabulka 11 je patrné, že mezi prvními a následujícími cykly dochází ke změně nákladů. Konkrétně se jedná o položky *Onkologické vyšetření* a *Podání chemoterapie*. Onkologické vyšetření je uvažováno jako cílené. U Podání chemoterapie není potřeba započítat zavedení intravenózního portu.

Tabulka 12: Náklady spojené s dalším cyklem podáním chemoterapie

Nákladové položky	Hospitalizace [Kč]	Domácí péče [Kč]
Onkologické vyšetření (cílené)	5 678	5 678
Příprava chemoterapie	10 695	10 695
Podání chemoterapie	1 521	3 321
Pobyt v nemocnici	5 935	950
Suma	23 829	20 644

Jako v prvním cyklu chemoterapie i zde budou vyškrtnuty totožné náklady, které navyšují celkové náklady režimu podání Hospitalizace a Domácí péče o stejný poměr. Náklady vstupující do modelu jsou uvedeny v Tabulce 13.

Tabulka 13: Rozdílné náklady pro další cyklus

Nákladové položky	Hospitalizace [Kč]	Domácí péče [Kč]
Podání chemoterapie	1 521	3 321
Pobyt v nemocnici	5 935	950
Suma	7 456	4 271

Dalšími náklady potřebnými zahrnout do rozhodovacího stromu, jsou náklady vynaložené při řešení komplikací, které vznikly během podání chemoterapie. V nemocnici se jedná nejčastěji o výskyt nozokomiální infekce. Cena léčby infekcí vycházela z atestační práce *Odhad ekonomického dopadu nemocničních infekcí v lůžkovém zdravotnickém zařízení v prostředí úhrad systémem DRG* [87], ze které byla průměrná cena léčby infekce stanovena na 22 911Kč. Tento údaj však není exaktní, protože závažnost každého případu je specifická, a tudíž i náklady na léčbu jsou rozdílné případ od případu. Autor ve studii zmiňuje, že při použití různých výpočetních metod na základních datech dochází k různým výsledkům nákladů s odchylkou 15 %, proto byla vypočtena nejistota těchto nákladů do senzitivní analýzy na 30 %.

Další položkou je výměna setu kvůli vzniku technického problému u volumetrické infuzní pumpy (např. lokální opotřebení infuzního setu). Výměna setu znamená zavedení znovu léčiva do portu definované výkonem *Aplikace léčiva do portu a průplach portu s novou jehlou a kanylou*.

Významný problém při použití elastomerní pumpy doma je opět výskyt infekce. Nastane-li tato událost, pacient musí přijet do nemocnice, je ukončena infuze a léčí se infekce obdobně jako u nozokomiální infekce za podstoupení hospitalizace.

Vzhledem k tomu, že náklady byly převzaty ze studií publikovaných v různých letech, bylo potřeba je diskontovat k aktuálnímu roku. Diskontace proběhla dle vztahu (1) s tím, že míra diskontace byla zvolena na 3% ročně.

Tabulka 14: Diskontované náklady pro první cyklus k roku 2017

Nákladové položky	Hospitalizace [Kč]	Domácí péče [Kč]
Podání chemoterapie	16 463,9	18 263,9
Pobyt v nemocnici	6 880,3	978,5
Suma	23 344,2	19 242,4

Tabulka 15: Diskontované náklady pro další cyklus k roku 2017

Nákladové položky	Hospitalizace [Kč]	Domácí péče [Kč]
Podání chemoterapie	15 66,9	3 366,9
Pobyt v nemocnici	6 880,3	978,5
Suma	8 447,2	4 345,4

Údaje ze studie [87] ohledně léčby infekce pochází z roku 2010, proto byly tyto náklady diskontovány na rok 2017. Průměrné náklady na léčbu infekce při zahrnutí diskontace byly stanoveny na 28 178 Kč.

3.2.9 Určení pravděpodobností

Pravděpodobnosti v modelu zohledňují i možnosti nestandardního podání při použití infuzních a elastomerních pump během aplikace chemoterapie. Nestandardním podáním je myšlen např. výskyt nozokomiálních infekcí či selhání technického řešení v průběhu podání. Zdravotní komplikace jsou z tohoto pohledu irelevantní, protože dochází k podání stejného léku stejnou metodou - infuzí.

- **Volumetrická infuzní pumpa**

Pro určení pravděpodobností poruchy infuzní pumpy se vycházelo ze studie Reliability Analysis of Maintenance Data for Medical Devices [88]. Ve studii je uvedeno, že výskyt poruch závisí dle režimu užívání. Infuzní pumpy, které jsou využívány kontinuálně (např. na JIP odděleních), mají průměrný časový úsek mezi poruchami $661,6 \pm 175,3$ dnů. Naopak pumpy používané nárazově mají časový úsek mezi poruchami $452,8 \pm 423,1$ dnů. Vzhledem k tomu, že v práci není specifikováno, jakou infuzní

pumpou bude provedeno podání infuze, byla vypočtena průměrná doba mezi poruchami na $557,2 \pm 457,9$ dne. Pravděpodobnost poruchy na jeden léčebný cyklus činí $P_p = 0,90$ % respektive v intervalu $<0,49$ % až $5,04$ %>.

Tabulka 16: Poruchovost pump se směrodatnou odchylkou [88]

Infuzní pumpa	Časový úsek mezi poruchami [dny]
Infuzní pumpa kontinuální	$661,6 \pm 175,3$
Infuzní pumpa nárazová	$452,8 \pm 423,1$
Průměr	$557,2 \pm 457,9$

Nozokomiální infekce dle Světové zdravotnické organizace postihují v evropských nemocnicích průměrně 7,7 % pacientů [89]. Z tohoto počtu tvoří nozokomiální infekce související s podáním infuze okolo 10 % [90]. Výskyt infekcí je závislý na délce podání infuze. V případě podání chemoterapie v pěti-denním cyklu se jedná o velmi krátkodobou dobu zavedení, navíc kontrolovanou zdravotnickým personálem a pravděpodobnost dle studií je vyčíslena na průměrných 6,25 %. Pravděpodobnost nozokomiální infekce činí $P_{in} = 0,05$ % \pm 0,03 % při zahrnutí variability [91, 92].

Ze zjištěných a vypočtených pravděpodobností vyplývá, že v 99,05 % proběhne chemoterapie v nemocnici standartní cestou.

Výskyt infekce při infuzi je podmíněn dobou zavedení. Při delší době dochází k vyššímu výskytu infekcí. Pokud je doba zavedení portu delší než 7 dní, rapidně se zvyšuje pravděpodobnost výskytu infekce $P_{in} = 0,72$ % \pm 0,24 % [91, 92].

- **Elastomerní infuzní pumpa**

Poruchovost elastomerních pump je velmi nízká, protože technické řešení podání roztoků je založeno na stlačování elastomerní stěnou a zároveň se jedná o jednorázový prostředek, nedochází tedy k opakovanému opotřebení jako u konvenčních infuzních pump. Pravděpodobnost fatálního selhání elastomerního vaku (např. prasknutí, neubývání roztoku) není možné vyčíslit, protože k takovéto situaci dochází pouze při velmi hrubém zacházení či úmyslu. Nebyly nalezeny žádné relevantní data, které by tyto situace popisovaly.

Použitím infuzního setu v domácím prostředí s sebou ale přináší možnosti infekce. Nicméně systém kontrol a nízká doba podávání infuze snižuje pravděpodobnost výskytu infekce. Z nalezených studií byla vypočtena pravděpodobnost výskytu infekce v domácím prostředí, která činí $P_{inf} = 0,19$ % \pm 0,05 % při zahrnutí variability [93].

Pravděpodobnost standartního podání léčiva pomocí elastomerické pumpy v domácím prostředí je tedy $P_u = 99,81$ %.

Další cykly provedené v rámci chemoterapie déle než 7 dní od zavedení se vyznačují jinou četností výskytu infekce než v prvním cyklu. Konkrétně četnost infekce v domácím prostředí činí $P_{inf} = 1,18$ % \pm 0,21 % [93].

3.2.10 Utility

Potřebné utility vystihující stav pro jinak zdravého člověka během hospitalizace a domácí péče byly nalezeny ve studii *Cost-effectiveness of outpatient geriatric assessment with an intervention to increase adherence* [94]. Pro ambulantní léčbu byla zjištěna utilita 0,9 a pro hospitalizaci 0,7. Dále se zahrnuje utilitou pro pacienty s karcinomem žaludku ve fázi III a IV. Utilita byla zveřejněna ve studii *One thousand health-related quality-of-life estimates*, konkrétní hodnota je 0,58 pro progresní fázi [95].

Tabulka 17: Hodnoty uvažovaných utilit ze studií

Utility	Hodnota [-]
Hospitalizovaný pacient	0,7
Pacient v domácí péči	0,9
Progresní fáze při léčbě	0,58

Výpočet finálních utilit pro získání QALY pro každou variantu v rozhodovacím stromě byl realizován tím způsobem, že se pro násobily utility pro progresní fázi pacienta s rakovinou při léčbě s utilitou pro pacienta léčeného v nemocnici s dobou, po kterou k aplikaci léku docházelo, tzn. pro pět dní z celého roku.

Kalkulace proběhla pro varianty, kdy podání bylo bez komplikací a pro varianty, kdy vznikly komplikace. V případě technických komplikací v nemocnici nedochází ke změně QALY, protože nedochází ke snížení kvality života nebo prodloužení léčby, dochází pouze k navýšení nákladů.

Při výskytu infekce v domácí péči nebo hospitalizaci dochází ke změně QALY. V případě domácí péče se musí pacient navrátit do nemocnice a být hospitalizován.

Pokud se jedná o výskyt infekce při hospitalizaci je pacientovi nastolen stejný režim jako v případě zjištění infekce v domácí péči. Podle studie *Odhad ekonomického dopadu nemocničních infekcí v lůžkovém zdravotnickém zařízení v prostředí úhrad systémem DRG* [87] je průměrná doba léčby infekce 8 dní. Pokud tedy dojde k výskytu infekce poslední den (pátý den) léčby terapie v nemocnici je pacientům pobyt prodloužen o 8 dní, celkově na 13 dní hospitalizace. Zde už není možné aplikovat výpočet QALY pronásobením, zvláště pokud jsou všechny náklady a efekty stáhnuty k pětidennímu cyklu, protože by došlo ke zkreslení. Aby bylo možné vztáhnout hodnoty QALY při infekci na pětidenní cyklus, bylo vypočteno QALY pro standartní podání tzv. 5 dní hospitalizace a 8 dní bez léčby. Následně bylo vypočteno QALY pro 13 dní hospitalizace. Ze získaných hodnot QALY bylo provedeno normování QALY infekce na pětidenní cyklus, tak aby nedošlo k ovlivnění výsledků modelu.

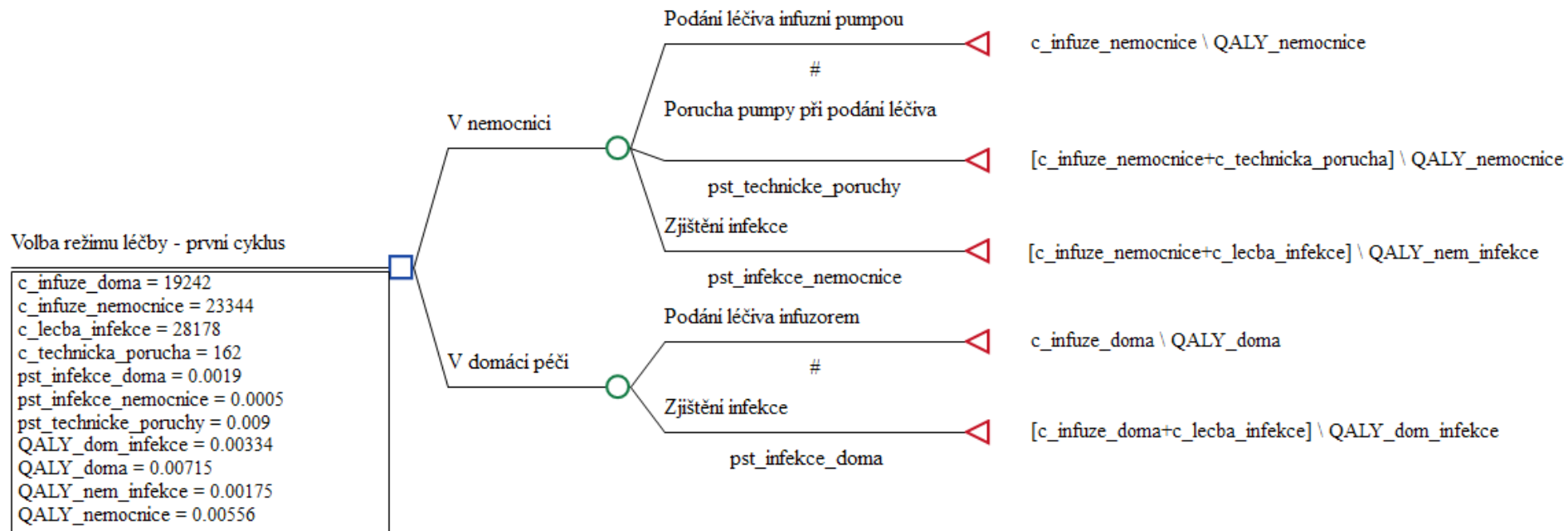
3.2.11 Tvorba modelu

Základem modelu je rozhodovací strom. Z rozhodovacího uzlu stromu vychází dvě hlavní větve. První větev znázorňuje aplikaci chemoterapie při hospitalizaci, druhá větev aplikaci v domácí péči po ambulantním ošetření. Oba konce se v situačním uzlu dělí na další větve. Tyto větve znázorňují podání standartní podání a podání s výskytem nežádoucích

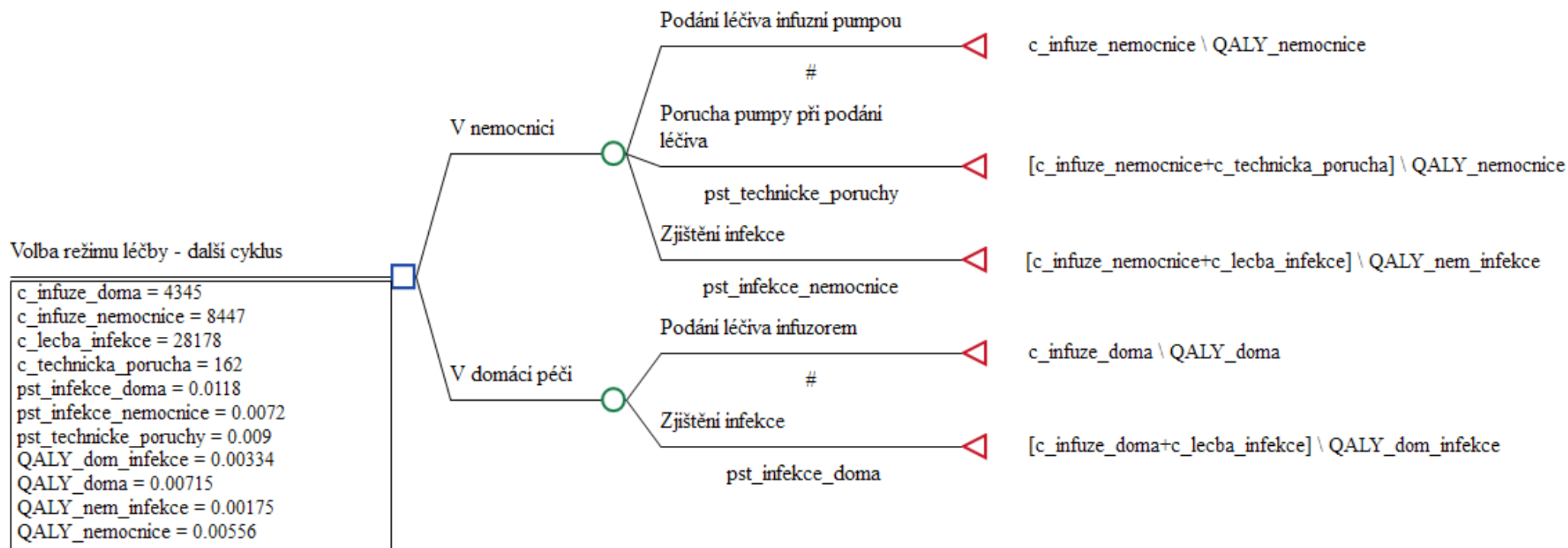
komplikací. Jestli proběhlo vše v pořádku či s komplikacemi, vyčíslují pravděpodobnosti pod jednotlivými větvemi.

Na Obrázku 19 je model pro první cyklus léčby. Na začátku stromu pod větví s volbou režimu léčby jsou v legendě proměnné, které do modelu vstupují. Na následujícím Obrázku 20 je vyobrazen rozhodovací strom pro další cykly léčby. U tohoto modelu došlo ke změně vstupujících proměnných nákladových a pravděpodobnostních. Konkrétně se jednalo o změnu nákladů u podání infuze v nemocnici a doma. Pravděpodobnostní položky se změnil v hodnotách u pravděpodobnosti výskytu infekce v nemocnici a taktéž doma u dalšího cyklus.

Veškeré modely a následné citlivostní analýzy byly vytvořeny za použití softwaru TreeAge Pro 2015.



Obrázek 19: Vytvořený model pro první cyklus léčby s legendou



Obrázek 20: Rozhodovací strom pro další cyklus léčby s legendou

3.3 Výsledky modelového příkladu

Vyčíslený strom pro první podání chemoterapie analýzou CUA se nachází na Obrázek 23. Pro první cyklus a variantu podání chemoterapie při hospitalizaci byly vyčísleny náklady na 23 359,54 Kč při přínosu 0,00556 QALY při zahrnutí všech statistických náležitostí. Při použití chemoterapie v domácí péči byly náklady vyčísleny na 19 295,53 Kč s přínosem 0,00714 QALY.

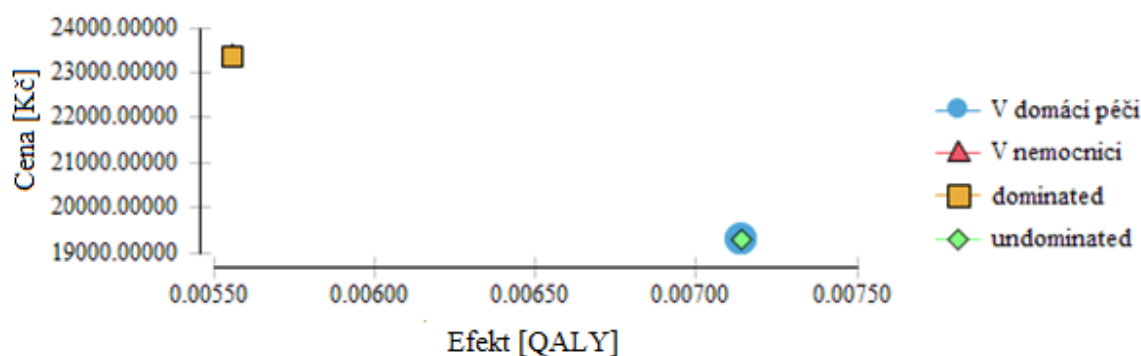
Za jednotlivými terminálními uzly jsou v Obrázek 23 zobrazeny náklady a přínosy společně s pravděpodobnostmi pro každou větev.

V Tabulce 18 jsou zobrazeny základní výsledky s dopočtenými inkrementálními výsledky.

Tabulka 18: Výsledky pro první cyklus

Strategie	Cena [Kč]	Inkrem. cena [Kč]	Efekt [QALY]	Inkrem. efekt [QALY]	ICUR [Kč/QALY]
V domácí péči	19 295,53		0,00714		
V nemocnici	23 359,54	4 064,01	0,00556	-0,00158	-2 564 583,83

Obrázek 21 graficky zachycuje rozložení výsledných strategií. Strategie V domácí péči byla označena jako dominantní intervence, která je oproti strategii V nemocnici méně nákladná a současně generuje větší přínos pacientům. (Pozn. značka pro strategii V nemocnici je překryta značkou dominated.)



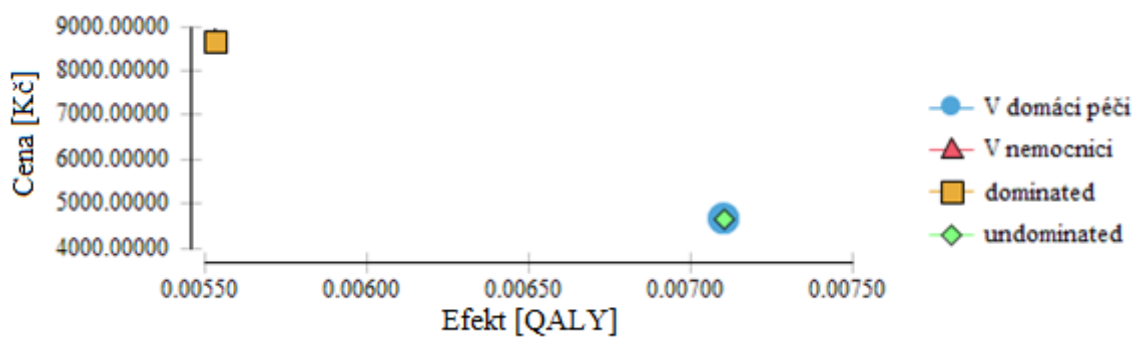
Obrázek 21: Zanesení strategií pro první cyklus

V dalším cyklu chemoterapie byly vyčísleny náklady a přínosy, viz Obrázek 24, při hospitalizaci na 8 651,33 Kč a 0,00553 QALY. Pro variantu léčby v domácí péči činí výsledky 4 677,5 Kč a 0,00711 QALY. Detailnější přehled výsledků je zobrazen v Tabulce 19.

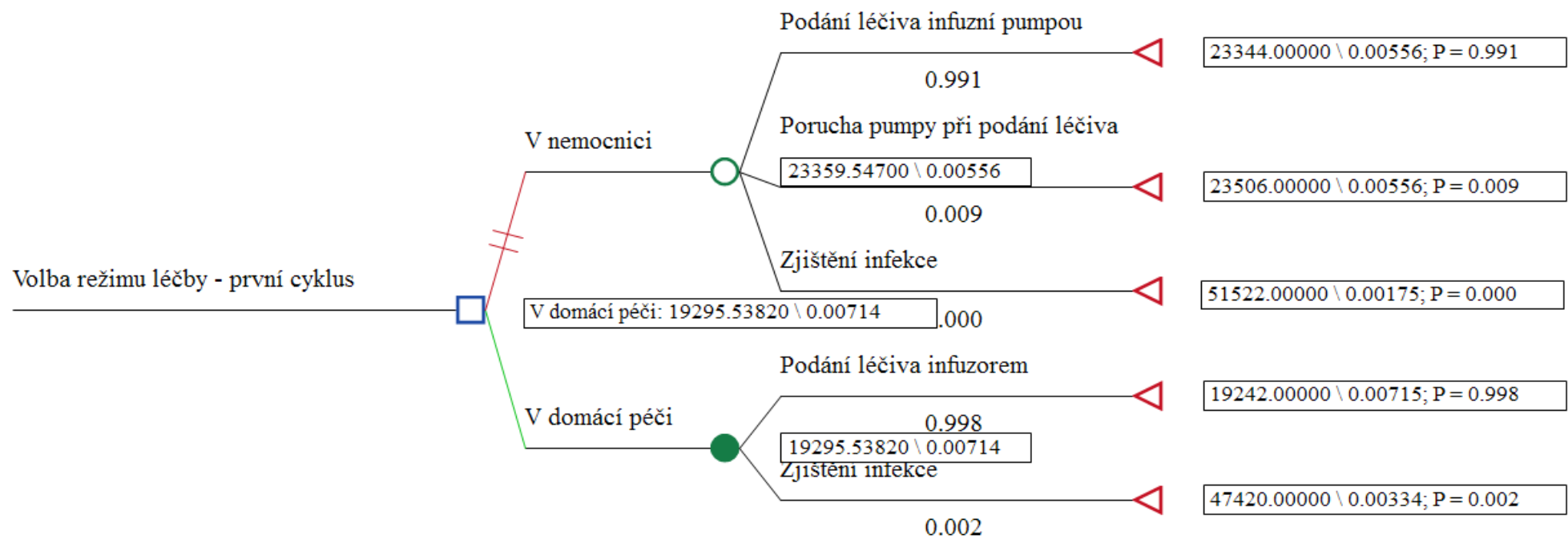
Tabulka 19: Detailní výsledky pro další cyklus chemoterapie

Strategie	Cena [Kč]	Inkrem. cena [Kč]	Efekt [QALY]	Inkrem. efekt [QALY]	ICUR [Kč/QALY]
V domácí péči	4 677,50		0,00711		
V nemocnici	8 651,33	3 973,83	0,00553	-0,00158	-2 527 125,53

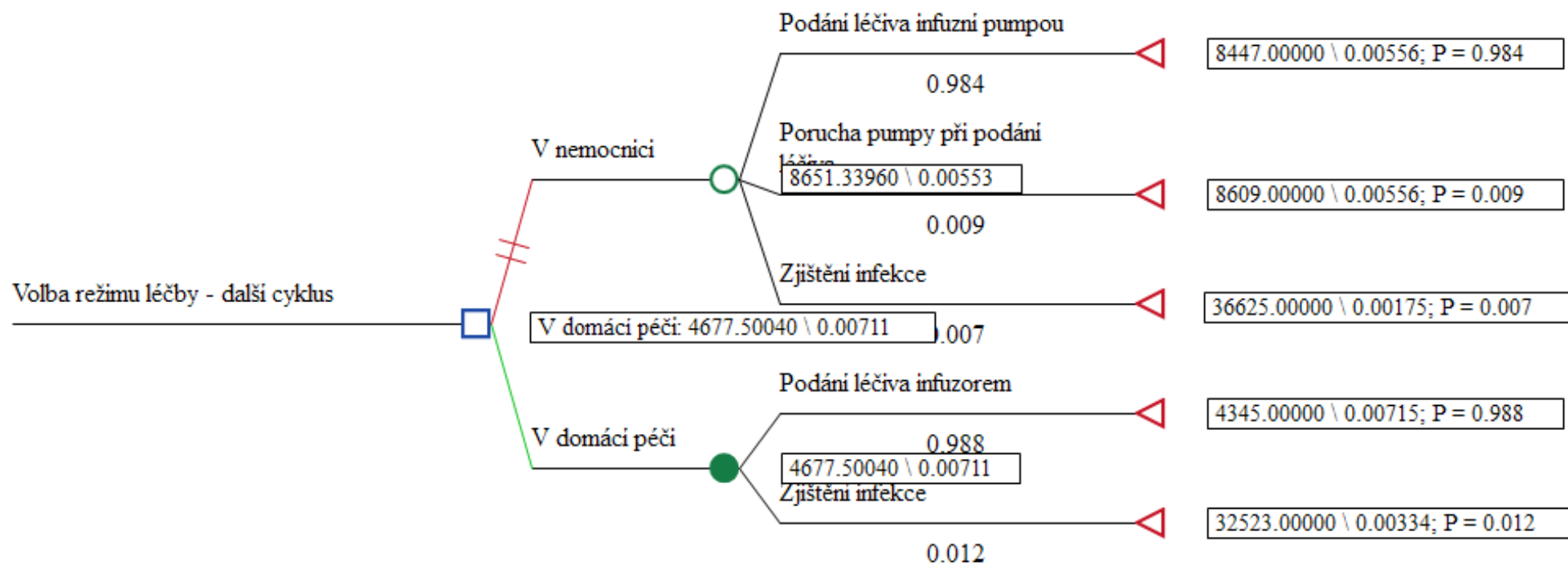
Obrázek 22 graficky opět zachycuje výsledné strategie. Strategie V nemocnici je intervencí, která je více nákladná a generuje nižší přínos oproti srovnávané intervenci V domácí péči.



Obrázek 22: Strategie pro další cykly



Obrázek 23: Vyčíslený model pro první cyklus léčby



Obrázek 24: Vyčíslený model pro další cyklus léčby

Celkové výsledky vztahující se na celý léčebný proces o čtyřech a půl měsících zakládající se z výsledků prvního a čtyř následně jdoucích cyklů, je kalkulován v Tabulce 20. Výsledky jsou vyjádřeny jako sumace nákladů a QALY s definováním absolutního rozdílu

Tabulka 20: Celkové výsledky pro léčbu

	Náklady [Kč]	Efekty [QALY]	ICUR [Kč/QALY]
Domácí péče	38 005,5	0,03559	
Hospitalizace	57 964,9	0,02776	
Inkrement	19 959,3	-0,00783	-2 549 084,29

Z celkových výsledků vyplývá, že domácí péče je o 19 959,3 Kč levnější, než hospitalizace ale zároveň přináší o 0,00783 vyšší QALY na jednoho pacienta.

3.3.1 Senzitivní analýza

Senzitivní analýza byla provedena pomocí sady jednocestných analýz, tzv. tornádo diagramu. Vstupní hodnoty do senzitivní analýzy byly vloženy jako variabilita hodnot, kterých mohou dané parametry nabývat dle studií. Intervaly variability hodnot pravděpodobností infekce doma pro první a cyklus byly určeny v Tabulky 21. V Tabulce 22 jsou zaneseny nákladové položky.

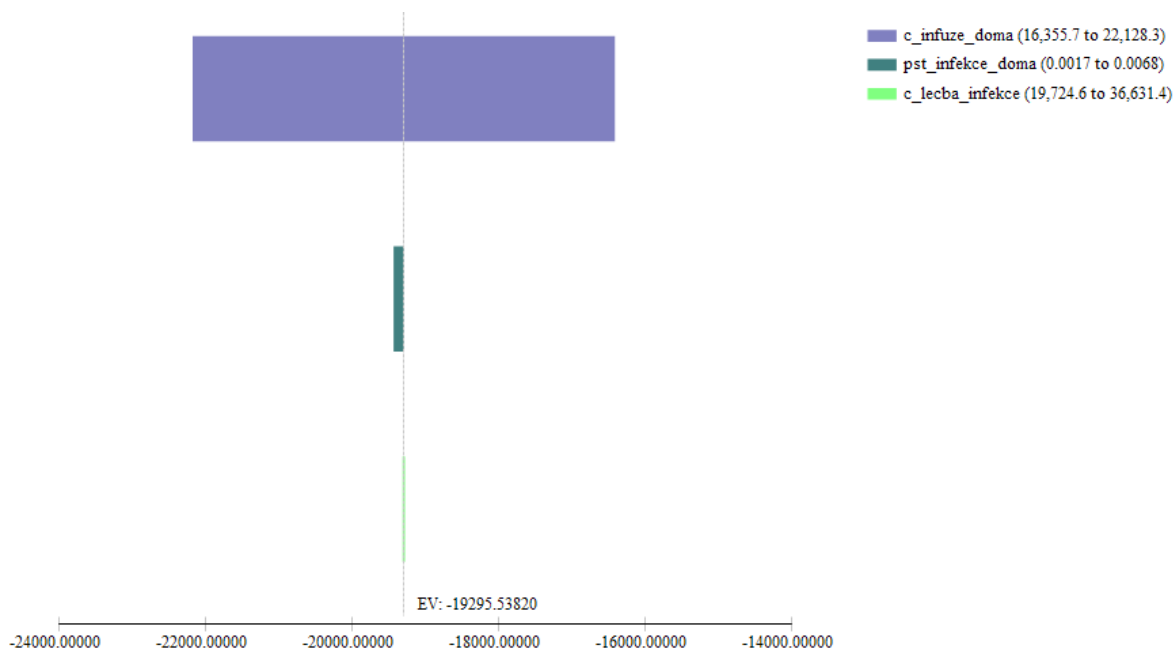
Tabulka 21: Variabilita pravděpodobností pro první a další cykly

Cyklus	Druh	Průměr [%]	MIN [%]	MAX [%]
První	pst_infekce_doma	0,25	0,17	0,68
Další	pst_infekce_doma	1,18	0,97	1,39

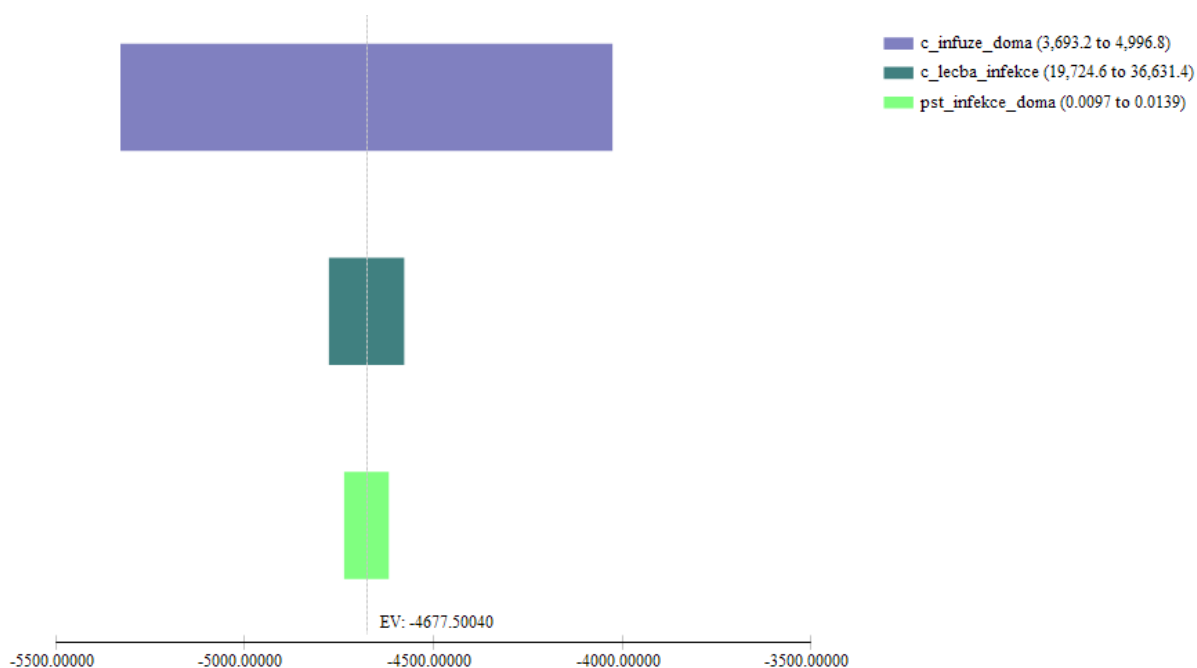
Tabulka 22: Variabilita nákladů pro první a další cykly

Cyklus	Druh	Průměr [Kč]	MIN [Kč]	MAX [Kč]
První	c_infuze_doma	19 242	16 355	22 128
Další	c_infuze_doma	4 345	3 693	4 996
První a další	c_lecba_infekce	28 178	19 724	36 631

Na Obrázcích 25 a 26 jsou zobrazeny tornádové grafy pro vítězné varianty při změně vstupujících pravděpodobnostních a nákladových parametrů. Ze zobrazených analýz je patrné, že výsledné náklady jsou výrazně ovlivňovány pouze jednou položkou, a to náklady na provedení infuze. Ostatní náklady ovlivňují výsledné náklady pouze velmi málo, jak je patrné z grafů.



Obrázek 25: Tornádový graf senzitivní analýzy pro vítěznou variantu domácí péče u prvního cyklu



Obrázek 26: Tornádový graf senzitivní analýzy pro vítěznou variantu pro další cyklus

3.4 Zpracování outcomes v kontextu modelování

Outcomes, do češtiny přeložitelné jako výsledky, efekty či přínosy alternativ. Pomocí výsledků se hodnotí účinnost intervencí a technologií za určení jejich hodnoty (value). V praxi existuje obor v zahraniční literatuře nazývaný jako outcomes research

(tzn. výzkum výsledků). Výzkum výsledků je vědecká disciplína vycházející z konceptu, že hodnocení alternativ zahrnuje současné hodnocení komplexu jednotlivých typů výsledků, které souvisejí s nemocí/intervencí/technologii. Výzkum výsledků je základní spojení termínů zastřešující různé aspekty procesu implementace principů klinické i nákladové efektivity do klinické praxe [96].

Klinické výsledky (clinical outcomes) jsou velice širokým pojmem charakterizující změnu zdravotního stavu pacienta. Mezi klinické outcomes se řadí objektivní známky, příznaky onemocnění, laboratorní hodnoty, komplikace či smrt [98]. Klinické výsledky jsou vyjadřovány v přirozených jednotkách, např. změna krevního tlaku v mmHg, změna hladiny cholesterolu v mmol/l atd. Jde i o počet případů vyléčených nemocných, léta přidaná životu apod. [64].

Technické outcomes nemá v rámci HTA svoji vymezenou definici jako předchozí klinické outcomes. Avšak použití zdravotnické techniky se svým způsobem může promítat jako míra klinického outcomes. Klinický efekt se oceňuje jako kvalita života, kterou subjektivně hodnotí samotný pacient. Pro zdravotnickou techniku takové hodnocení nelze provést. Používá-li se daný přístroj, tak nejde určit přímý vliv na kvalitu života pacienta. Samotný pacient nedokáže rozpoznat rozdíly v jednotlivých přístrojích. Výhody v tomto směru přinášející technické přínosy při použití přístrojů jsou například, jak ZP ovlivňují kvalitu diagnostického a terapeutického procesu, způsob práce lékaře či pohodlí pacienta. Jako konkrétní příklady technických přínosů se uvádí:

- snížení expozice pacienta či personálu nebezpečnému záření,
- zvýšení komfortu pacienta nebo operátora,
- minimalizování doby pro získání správné diagnózy,
- snížení doby trvání výkonu.

Jiným pohledem na technické outcomes může být hodnocení efektu zdravotnických přístrojů. Kvalitu zdravotnické techniky lze evaluovat například dle specifikace jednotlivých přístrojů, četnosti poruch, technických parametrů (hmotnosti přístrojů, velikosti displeje, výdrž záložního zdroje), počtu funkcí, kompatibility s ostatními přístroji, kvalitě poskytovaných výsledků či dle ovládání. Jedním z přístupů, který se k hodnocení efektu zdravotnických přístrojů používá, jsou metody multikriteriálního rozhodování [99].

Multikriteriální rozhodovací metoda (MCDA) je nástrojem, který napomáhá při rozhodování, pokud existuje několik kritérií, dle kterých se hodnotí nabízené varianty řešení. Závěrem MCDA určí nejvhodnější variantu po zanalyzování vybraných kritérií. Obecný postup multikriteriální rozhodovací metody je dle následujících kroků:

1. Vytvoření účelově orientované množiny kritérií hodnocení.
2. Stanovení vah kritérií.
3. Stanovení vzorových hodnot vah kritérií.
4. Hodnocení dosažených výsledků variant (důsledky, užitky, škody nebo ztráty).
5. Dílčí hodnocení variant a jejich syntézy v celkovém zhodnocení.
6. Posouzení rizik spojených s případnou realizací variant.

7. Určení preferenčního pořadí variant a výběr nejvhodnější varianty ze všech daných variant

Použití zdrojů a nákladů na péči o pacienta charakterizují **ekonomické výsledky (economic outcomes)**. Přímé a nepřímé náklady jsou porovnány s důsledky, resp. následky dané intervence. Příkladem u analýzy CEA je přínosem cena na snížení určité klinické jednotky (např. krevního tlaku, LDL cholesterolu) či cena za zachráněný život. Jako další ekonomické outcomes se uvažují délka hospitalizace nebo ekonomická náročnost použití postupů, služeb či farmakoterapie [96].

3.4.1 Technické outcomes v modelech

Pro zohlednění technických efektů v souvislosti s modelováním je potřeba využít metod vícekritériálního rozhodování. Tento komplexní přístup zahrnuje nejen data klinická, nákladová, ale i uživatelská a také technická. Vybrání důležitých parametrů (kritérií), stanovením jejich vah a následné zpracování dle postupů MCDA analýzy se určí celkový efekt přístroje. S tím lze dále pracovat např. při rozhodování o nákupu ZP [98].

K demonstraci aplikace rozhodovacích stromů s technickými přínosy přístroje v procesu HTA nebyly pro tuto část shromažďována vlastní data. Vycházelo se z dat uvedených v úspěšně obhájené diplomové práci autorky Ing. Nely Švitorkové. Práce byla zaměřena na nákup infuzní techniky a enterální techniky z hlediska technických parametrů a nákladové analýzy [100]. Pro nákup infuzní techniky byly vybrány čtyři infuzní pumpy. Odborná skupina ohodnotila devět kritérií pro každou infuzní pumpu.

Dle specifikace určené výše byly za účelem zvýšení komfortu operátora hodnoceny např. ovladatelnost přístroj, váha přístroje atd. To je důležité zohlednit, pokud je potřeba s přístrojem manipulovat. Dále se zohledňuje, jaké jsou rozměry přístroje. Za další je vhodné zahrnout, zda je přístroj připojen na NIS. Jiným technickým parametrem může být provozní doba záložního zdroje (baterie). Nejen tyto technické outcomes byly předloženy k ohodnocení expertní skupině, která k nim přiřadila bodové ohodnocení. Váhy pro jednotlivá kritéria stanovená odborníky bodovací metodou byly zprůměrovány, viz Tabulka 23.

Tabulka 23: Souhrn kritérií, jejich specifik a zprůměrovaných vah [100]

č. kritéria	Kritérium	Specifikace	Váhy z bodovací metody
1	Cena servisu	Kč bez DPH/2roky	0,104
2	Cena spotřebního materiálu	Kč bez DPH/ks/den	0,124
3	Ovladatelnost	Stupnice 1-10(nejlepší hodnota je 10)	0,133
4	Možnost propojení s NIS	0/1 (významově ne/ano)	0,051
5	Celková hmotnost	kg	0,105
6	Rozměry	mm (výška osmi přístrojů nad sebou)	0,112
7	Provozní doba záložního zdroje	hod	0,138
8	Kompatibilita	0/1	0,103
9	Možnost proškolení technikem pro vlastní servis	0/1	0,131

Váhy pro jednotlivá kritéria byly následně využity v metodě TOPSIS. Metoda TOPSIS je jedna z nejrozšířenějších metod užívaných v oblasti multikritériálního rozhodování. Principem je posouzení variant z hlediska vzdálenosti od ideální a bazální varianty.

Tabulka 24: Výsledné efektivní hodnoty z metody TOPSIS pro infuzní techniku [100]

Varianta infuzní pumpy	Efektivní hodnota [-]
Infusomat P (B.Braun Medical s.r.o)	0,457
Infusomat Space (B.Braun Medical s.r.o)	0,859
Volumat Agilia (Fresenis KABI)	0,299
Space P (B.Braun Medical s.r.o)	0,685

Z Tabulky 24 je patrné že v pořadí dle efektu je na prvním místě infuzní pumpa od B.Braun Medical s.r.o. typu Infusomat Space, následována Space P, Infusomat P a jako poslední je Volumat Agilia.

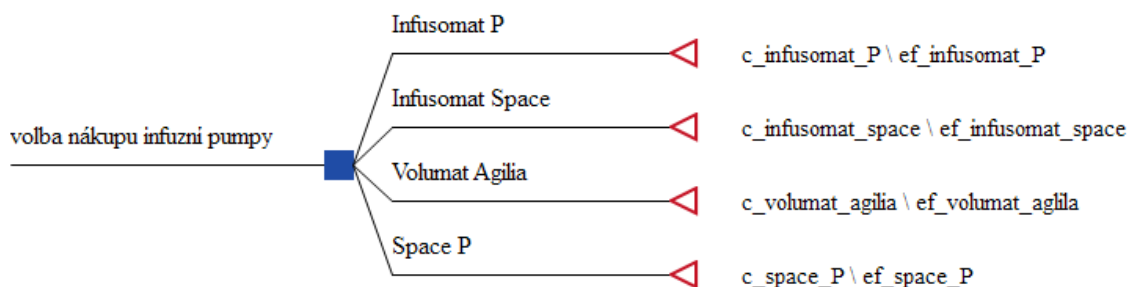
Určení ekonomických přínosů vychází z pořizovacích nákladů. Tabulka 25 shrnuje pořizovací ceny z pohledu zřizovatele zdravotnického zařízení. Náklady na personál, bezpečnostně technické kontroly ani náklady na energie nebyly zahrnuty, protože se neliší.

Tabulka 25: Pořizovací ceny infuzních pump [100]

Infuzní pumpa	Pořizovací cena [Kč bez DPH/ks]
Infusomat P	47 990
Infusomat Space	58 900
Volumat Agilia	26 000
Space P	58 900

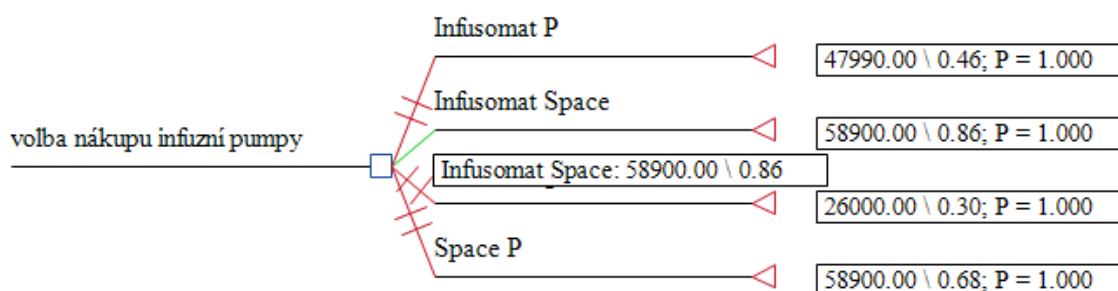
Pro rychlé vyhodnocení, jaká infuzní pumpa by byla nejvhodnější zakoupit, lze vytvořit jednoduchý rozhodovací strom, viz Obrázek 27. Z rozhodovacího uzlu vychází ihned čtyři

varianty uvažovaných pump. Za terminálními uzly jsou vydefinované uvažované závislosti cen a efektů.



Obrázek 27: Volba nákupu infuzní pumpy

Po dosazení cen z Tabulky 25 a efektů z Tabulky 24 vyobrazené na Obrázku 28 vyšla jako nákladově efektivní druhá uvedená infuzní pumpa Infusomat Space od společnosti B.Braun Medical s.r.o.



Obrázek 28: Zobrazení vítězné větve

Volumat Agilia je co do ceny tak efektu nejhorší. Program TreeAge ji označil jako referenční a statisticky vůči ní porovnal ostatní tři pumpy. Jako dominující byla vyhodnocena Space P, přináší nižší efekt než Infusomat Space a přitom cena těchto přístrojů je stejná.

Tabulka 26: Výsledné srovnání infuzních pump

Infuzní pumpa	Cena [Kč]	Inkrementální cena [Kč]	Efekt [-]	Inkrementální efekt [-]	ICER [Kč]
Volumat Agilia	26 000		0,30		
Infusomat Space	58 900	32 900	0,86	0,56	58 750
Infusomat P	47 990	21 990	0,46	0,16	139 177
Space P	58 900	32 900	0,69	0,39	85 233

3.4.2 Ekonomické outcomes v modelech

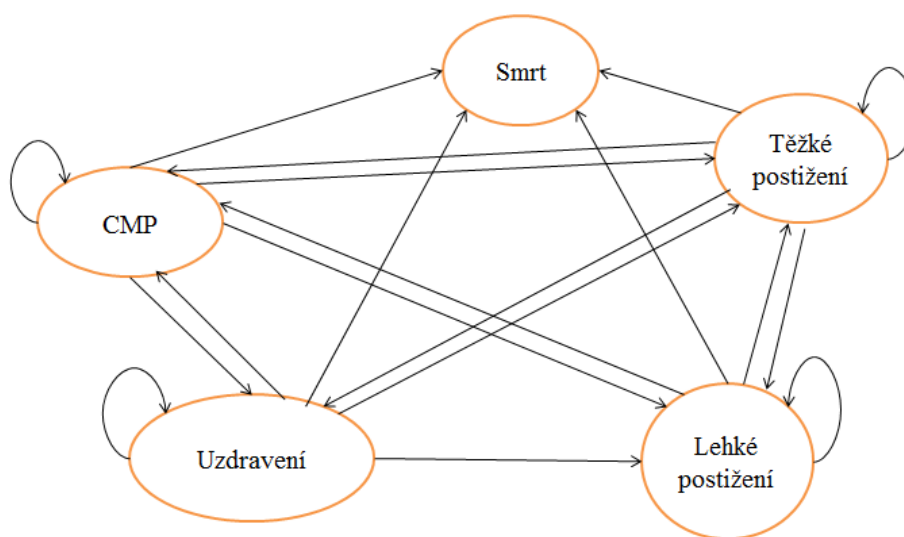
Pro ilustrování použití ekonomických outcomes v souvislosti s Markovovým modelem bylo vycházeno opět z dat z úspěšně obhájené diplomové práce. Jedná se o práci Ing. Evy

Doležalové s názvem *Možnosti financování u cévní mozkové příhody* [101]. Co se týká ekonomických outcomes jakožto náklady na péči o pacienta u jednotlivých stavů byly uvažovány přímé medicínské náklady na zdravotní péči a přímé nezdravotnické. Konkrétně se jednalo o náklady shrnuté v Tabulce 27.

Tabulka 27: Náklady uvažované pro každý stav [101]

Stav	Uvažované náklady	Průměrné náklady [Kč]	Celkem [Kč/půl roku]
	Náklady na transport	3 849,2	
CMP	Náklady na diagnostiku a léčbu	45 745,9	
	Náklady na hospitalizaci (19,2 dnů po CMP)	103 480,6	153 075,7
Uzdravení	Náklady na ambulantní návštěvy u lékařů (praktický lékař, neurolog)		23 230
Lehké postižení	Náklady na návštěvy u lékařů, farmakoterapii, náklady na pomůcky		199 104,6
Těžké postižení	Náklady na následnou dlouhodobou péči – náklady na hospitalizaci, ošetrovatelská a rehabilitační péče		216 195
Smrt			0

Převzatá data byla zanesena do Markovova modelu o pěti zdravotních stavech. Jednalo se o stavy cévní mozková příhoda (CMP), uzdravení, lehké postižení, těžké postižení a smrt z důvodu CMP a jiných příčin.



Obrázek 29: Znázorněný Markovův model

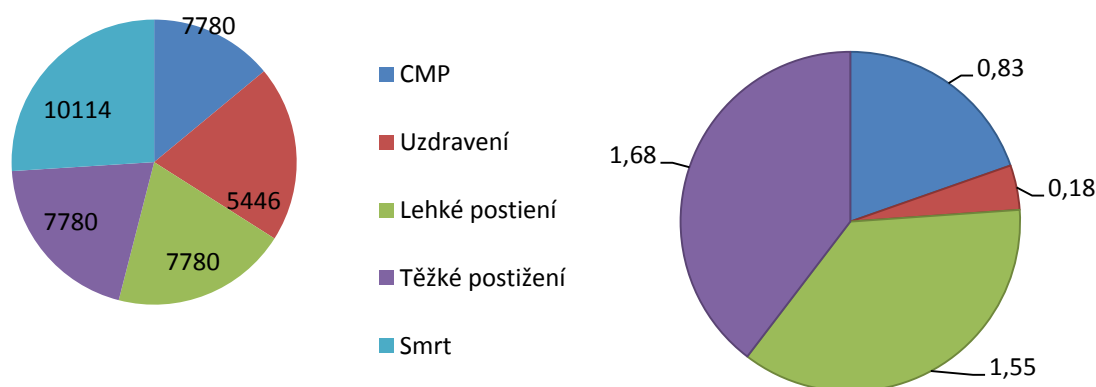
Pravděpodobnosti přechodů jsou v Tabulce 28 pouze pro první rok (první a druhý cyklus). V následujících cyklech dochází ke změnám, které již nebyly dále zpracovávány v tomto příkladu. Pacienti mohou po každém cyklu zůstat ve stejném zdravotním stavu, přejít do jiného stavu nebo zemřít z důvodu CMP nebo jiných příčin nesouvisejících s nemocí.

Tabulka 28: Pravděpodobnostní přechody pro první rok [101]

	CMP	Uzdravení	Lehké postižení	Těžké postižení	Smrt
CMP	0,14	0,2	0,2	0,2	0,26
Uzdravení	0,14	0,45	0,25	0	0,16
Lehké postižení	0,14	0,2	0,35	0,15	0,16
Těžké postižení	0,16	0,04	0,15	0,39	0,26
Smrt	0	0	0	0	1

Obrázek 30 již zobrazuje výsledky po průchodu modelem po půl roce, tzn. po 1. cyklu. Do modelu vstupovala kohorta s průměrným věkem 71 let o počtu 38 900 incidencí akutních CMP v roce 2012.

Po zpracování nákladů na jednotlivé stavy je zřejmé, že na léčbu Těžkého postižení vzniklého po CMP je vynaložena největší finanční částka 1,68 mld. Kč na půl roku pro kohortu 7780 pacientů. Z následných trendů by bylo možné vyčíst, jak se to meziročně vyvíjí a např. reagovat na to zavedením farmakologické preventivní léčby u rizikové populace.



Obrázek 30: Rozložení populace (vlevo) a náklady na zdravotní stavy v mld. Kč (vpravo) po prvním průchodu modelem

3.5 Zhodnocení aplikace modelovacích metod

V následující kapitole budou prezentovány příklady, na které by bylo možné aplikovat rozhodovací modelovací metody. Vycházelo se pro jejich uplatnění ze zjištěných poznatků ze současného stavu.

V kapitolách 2.2.1 a 2.2.2 byly zmíněny charakteristiky obou modelovacích metod (rozhodovacích stromů a Markovových modelů). Zmíněné charakteristiky předurčující oba typy pro různou oblast využití. Jak už bylo zmíněno, rozhodovací stromy jsou jednodušší povahy a užívají se hlavně pro neopakující se stavy.

Využití rozhodovacích stromů v celospolečenském hledisku by u nás mohl najít příklad pro rozhodnutí, zda zavést screening populace. Aby bylo pro odhalení karcinomů či jiných nemocí vhodné použít screeningový program, musí být četnost nemoci i mortality v populaci vysoká. Zároveň musí existovat jednoduchý test k vyšetření. To by v ČR splňoval např. karcinom prostaty. Otázka je, jestli investovat do celoplošného screeningu nebo raději řešit případy, kdy se tumor objeví až v rozvinutější fázi a jeho léčba je tak mnohem finančně náročnější než při časném objevení.

Jiným příkladem možným řešit rozhodnutí pomocí rozhodovacího stromu by byl z pohledu poskytovatele zdravotní péče. Zdravotnického zařízení může stát před volbou, zda koupit dva klasické počítačové tomografy nebo jeden vysokorychlostní. Díky tomu lze vybírat z různých přístrojů ten nejvhodnější pro určité pracoviště. Lze tedy využít principy modelů v rámci strategického rozhodování.

Lékaři stojí v čele rozhodnutí, zda operovat nebo neoperovat různé medicínské problémy. Chirurgie nabízí rychlejší zlepšení symptomů, minimální zásah během operace, ale zároveň s sebou nese větší riziko komplikací. Naopak konzervativní léčebná terapie nabízí dlouhodobé dobré výsledky bez velkých rizik, ale se špatnými příznaky v krátkém období. Jinou otázkou, kterou lékaři mohou posoudit za využití rozhodovacích stromů může být, zda využití přístroje je pro daný medicínský problém nejlepší.

Sami pacienti jsou častokrát vystavováni rozhodnutí. Pokud se dostanou k zubaři a mají zubní kaz, který je potřeba vyvrtat a nahradit zubní plombou, dostávají od stomatologa na výběr. Buď si nechají dát zdarma amalgámovou plombu nebo si doplatí za fotokompozitní bílou výplň. Neplatí však pravidlo, že co je placené, je i nejlepší. Existují různé sekundární kazivosti pro každou výplň, různá vhodnost plomby pro jednotlivé zuby dle věku atd.

Vytváření Markovových modelů má význam, pokud se pracuje s chronickými nemocemi, které se vyvíjí v čase a vyžadují tak dlouhodobější hodnocení. Mezi tyto nemoci lze řadit revmatoidní artritidu, karcinomy, kardiovaskulární onemocnění či diabetes. U diabetických pacientů by šlo analyzovat nákladovou efektivitu zavedení intenzivní strategie prevence. Zda by zvýšení nákladů na prevenci bylo kompenzováno snížením nákladů na výskyt vředů na nohách a amputací.

Z již výše zmíněné problematiky screeningu by bylo potřeba sestavit Markovův model v případě, kdy by se řešilo, v jaké věkové skupině je nejlepší screening zavést.

Další možností by bylo modelovat riziko rakoviny vyvolané ozářením dětí při diagnostice počítačovou tomografií. Modelováno v celoživotním horizontu. S tím že by mohla být zároveň porovnána nákladová efektivita různých zobrazovacích strategií.

Celkově Markovovy modely jsou vhodné pro projekci různých léčebných a preventivních postupů v dlouhodobém výhledu.

4 Diskuze

Diskuze byla rozdělena na čtyři podkapitoly pro specifitější prodiskutování vyvstalých témat.

4.1 Shrnutí zjištěných informací

Z analýzy současného stavu vyplynulo, že rozhodovací stromy a Markovy modely jsou často používanými metodami k modelování. To je způsobeno tím, že obě metody nejsou náročné na použití při dodržení základních pravidel. Pokud se jedná o rozhodovací stromy, tak ty jsou brány jako jedny z nejjednodušších modelů vůbec a zároveň přinášejí hodnotné výsledky. I to zřejmě zapříčiňuje, že rozhodovací stromy jsou velmi často používány autory k vyhodnocení, viz Tabulka 3 (str.22). Markovovy modely jsou neméně oblíbené, viz Tabulka 4 (str.23). I zde platí jako v případě rozhodovacích stromů, že jejich použití při dodržení základních pravidel přináší velkou vypovídající hodnotu. Zároveň přes svoji jednoduchost lze sledovat vývoj např. u onemocnění s několika stavy po několik cyklů modelu, jak dokládá i *PHILIPS, Z.* [28]. Modely spolu se senzitivní analýzou vytváří mocný nástroj k získávání informací nejen pro rozhodování.

Co se týče složitosti modelů, především pak při výpočetním realizování, není potřeba brát zvláštní ohledy. Výpočetní výkony dnešních osobních počítačů jsou dostačující i na řešení velice komplikovaných, rozvětvených a mnoha cyklových modelů. Modely jsou tak vyřešeny během jednotek sekund.

V zahraničí, především ve vyspělých státech je modelování v HTA často využíváno, jak dokazuje kapitola *Současný stav modelování v zahraničí*. Nejčastěji je modelování využíváno k ekonomickému hodnocení. Vzhledem k tomu, že ekonomické evaluace patří mezi nejčastější počiny HTA agentur, dal se tento výsledek předpokládat. Vůbec první aplikace HTA cílily na rozhodování o zařazení léků do úhradových mechanismů a tak není divu, že i v této farmakoekonomické oblasti, je největší procento využití modelů. Perspektivy většiny studií jsou hodnoceny z pohledu plátce zdravotní péče. Důvod, proč je volba hlediska právě taková, vychází pro farmakoekonomické hodnocení i z české legislativy. Zde je zdůrazněno, že pro prokázání nákladové efektivity dle § 15 odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění je přípustná pouze tato perspektiva [49]. Výstupy ze studií jsou velmi různorodé a závisely na zaměření studií a typu použité analýzy. Nejčastěji však bylo určováno QALY a ICER.

Při srovnání současného stavu modelování v České republice a zahraničí, bylo zjištěno rozdílu, co do rozmachu uplatnění HTA a tedy i modelování. Tento rozdíl je do jisté míry způsoben tím, že počátky HTA spadají do doby před rokem 1989, kdy nebylo možné v rámci železné opony komunikovat se západními státy a přijímat jiné ideologie. Nehledě na to, že byl také jiný systém ekonomiky státu. K prvnímu rozvíjení HTA v České republice došlo v druhé polovině devadesátých let. Od té doby bylo učiněno mnoho kroků ke zlepšení situace. Dá se konstatovat, že jsou u nás nastoleny kroky k vytvoření kvalitní a propojené základny pro hodnocení zdravotnických technologií. Paralelně se pracuje na vytváření základny přes celé spektrum institucí a jednotlivců, např. Ministerstvo zdravotnictví, iHETA, SÚKL nebo práce univerzitních absolventů. Z legislativního pohledu bylo ošetřeno to, aby se dalo využít data ze zdravotnických pojišťoven.

Do budoucna se také plánuje zprovoznit centralizované datové uložení pojišťoven, které by výrazně pomohlo k přístupu dat. Nicméně využití sběru primární dat od lékařů je zatím v plenkách [102].

Největší problém současnosti je nestandardizovaný necentralizovaný přístup k HTA v České republice. To je zapříčiněné stále neexistující agenturou, která by byla uznávána všemi subjekty, které se na zdravotní péči podílejí tak jako je tomu ve vyspělých zemích, viz např. NICE ve Velké Británii [94]. Potřebná agentura by mohla zavést standardní postupy a určovat priority v oblastech HTA. Zvláště v určení priorit, by byl její význam nezměrný. Agentura by také zavedla prioritní outcomes v určitých sektorech zdravotní péče. SÚKL již převzal iniciativu ve farmakoekonomickém hodnocení, kde je modelování vyžadováno u farmakoekonomických hodnoceních a je možné říci, že metodika v této oblasti je velice transparentní a sjednocená [47].

4.2 Ovlivnění modelování

Ovlivnění modelu a v konečné formě i výsledků může probíhat několika způsoby. Obzvláště pokud není jasně daná metodika jako např. v České republice, jak postupovat v konkrétním případě při modelování. Mohou tak vznikat vědomé i nevědomé nepřesnosti či dokonce chyby, které mají vliv na výsledek modelování. Výsledky ovlivňuje několik typů nepřesností a v praxi jsou označovány nejistotami.

Nejistoty existuje několik druhů a pro modelování je velice důležité je zohlednit. Kvantifikování nejistoty zkvalitňuje výsledky modelování. V praxi můžeme zjednodušeně rozdělit nejistoty do dvou oblastí nejistoty související s metodou a nejistoty související se vstupními parametry. Je potřeba si uvědomit, že každý parametr vstupující do modelu je zatížen zdrojovou nejistotou např. průměrováním, zaokrouhlováním, extrapolací atd. Parametry byly zkoumány např. jen na části populace, v jiném zdravotním prostředí, v jiné době atd. Proto je žádoucí parametry do modelu, pokud možno zadávat z co nejrelevantnějších zdrojů a eliminovat tím vysokou nejistotu. Zvláště v dnešní době, kdy je ražen trend čím dál vyššího zpřesňování. Pokud by byla nejistota vysoká, lze očekávat, že i model bude zatížen vysokou nejistotou. Vysoká nejistota napovídá, že zdroj dat je zatížen chybou. Při vstupování několika parametrů do modelu pak, může dojít k takové nejistotě modelování, že nelze již spoléhat na korektnost modelu. Důležité také je, zda vstupující hodnoty jsou normálního rozložení či nikoliv. Pokud daná hodnota má normální rozložení, lze hodnotu exaktně popsat statistickými nástroji tzn. určením směrodatné odchylky. Po rozšíření koeficientem k lze získat požadovaný interval pravděpodobnost. Na základě těchto operací lze pak kvantifikovat nejistotu a provést analýzu za účelem ovlivnění modelu.

Nejistoty modelu také souvisí s jeho strukturou a použitím. Každý model zjednodušuje realitu a tím se dopouští nejistoty. Při použití nevhodného modelu dochází k takovému zjednodušení, že už není vystiženo jádro problému. Například pokud je aplikován rozhodovací strom na časově dlouhé děje atd. V extrémních případech se jedná o tzv. blackbox, kdy model není transparentní a uživatel není schopen transparentně zhodnotit výsledky, jak poukazují autoři publikace [14].

Zavádění nejistot do modelování, by se proto mělo stát běžnou praxí, i když není pro danou oblast určená metodika. V dnešní době dochází k nárůstu tzv. predátorských

časopisů, které uveřejňují odborné studie pouze za úplaty a jsou ochotny publikovat téměř cokoli. Těchto časopisů je v současnosti odhaleno několik stovek, jak uvádí *KASÍK, P.* [103], ale odhaduje se, že jich funguje několik jednotek tisíc a do budoucna jejich počet určitě poroste, protože neexistuje žádná regulace a jedná se o lukrativní byznys. Obrana při získávání relevantních informací je v tomto směru použitím časopisů s tzv. impakt faktorem, který ovšem nemůže pokrýt celé spektrum potřebných dat pro modelování. Další obranou je poté zjištění požadované informace či hodnoty z více zdrojů a vypočtení nejistoty.

4.3 Postup pro modelování s rozhodovacími stromy

Vytvořený souhrnný postup pro modelování s rozhodovacími stromy obsahuje nejzákladnější náležitosti shrnuté do bodů. Tato sumarizace pokynů je jen základní a měl by jimi procházet každý modelovací vývoj za vzniku modelu, který má být reprodukovatelný, transparentní a věcně správný. Vytvořený postup je univerzální a nemůže už z podstaty zahrnout všechny obory a možnosti v modelování.

V současné době existuje hlavně v zahraničí literatura mnoho tzv. guidelines neboli příruček s pokyny pro modelování, viz více v podkapitole *Metodické příručky*. Příručky se specializují vždy na určité oblasti, kdy převažuje zaměření na farmakoekonomiku, viz porovnání s [27]. Každá příručka je obsahově obdobná, avšak v podstatě neexistují dvě totožné. To je dáno tím, že tyto příručky vydávají např. národní HTA agentury a prezentují je jako návody pro svou zemi např. k schvalování farmak. V každé příručce je poté jasně definovaná struktura, kterou každá národní agentura ve své zemi vyžaduje pro hodnocení.

Obecně se dá říci, že všechny příručky jsou v základě shodné. Vždy uvádějí charakteristiky pro modelování, tak aby vznikl model s transparentní strukturou, parametry a zároveň aby bylo zabráněno či nedocházelo k ovlivňování zájmovými skupinami, kteří chtějí např. uvést lék do seznamu léků proplácenými zdravotními pojišťovnami. Mezi definované základní body patří vždy volba perspektivy, cílová populace, typ analýzy atd.

4.4 Diskuze modelového příkladu

Zvolený příklad, který vycházel z vytvořeného postupu, byl zanesen do problematiky podávání chemoterapie pacientům s pokročilou rakovinou žaludku. Modelový příklad byl zvolen tak, aby zahrnoval technický i ekonomický pohled. Na Obrázek 23 je znázorněn rozhodovací strom pro první cyklus s vyčíslenými výsledky. Pomocí programu TreeAge Pro 2015 bylo provedeno posouzení modelu analýzou užitečnosti nákladů. Jedná se o analýzu, která je založena na porovnání zdrojů a výsledků, které byly vyjádřeny ve formě užitku za použití dané technologie. Náklady a přínosy při hospitalizaci byly vyčísleny při prvním cyklu na 23 359,54 Kč a 0,00556 QALY, zatímco u varianty podání chemoterapie při domácí péči na 19 295,53 Kč a 0,00715 QALY. Z výsledků je patrné, že realizování chemoterapie při domácí péči přináší pacientům vyšší QALY oproti chemoterapii v nemocnici. Jak z Obrázek 23, tak z Obrázek 24 s vyčíslenými náklady je zřejmé, že léčba při hospitalizaci je nákladově vyšší oproti domácí péči. Tento rozdíl je vyčíslen na 3 973,38 Kč na jeden cyklus. Rozdíl získaného přínosu je 0,00159 QALY na jeden cyklus. Hodnota ICUR byla stanovena na -2 564 583,83 Kč/QALY, viz Tabulka 18. Z hodnoty

ICUR vyplývá, že domácí péče se ziskem jednoho QALY oproti hospitalizaci, je o 2 564 583,83Kč levnější.

V případě dalšího cyklu chemoterapie vychází náklady a přínosy pro léčbu při hospitalizaci na 8 651,33 Kč a 0,00555 QALY. Pro léčbu v domácí péči jsou hodnoty vyčísleny na 4 677,50 Kč a 0,00711 QALY. Výsledky korespondují s prvním cyklem, nejlepší varianta je opět domácí péče. Náklady jsou zde výrazně sníženy, protože se již nemusí zohlednit zavedení implantabilního portu.

Z celkových výsledků, které jsou sumarizací prvního a čtyř následujících cyklů vyplývá, že nejlepší výsledky přináší domácí péče. Exaktně vyčísleno na jednoho pacienta, viz Tabulka 20, přináší domácí péče nižší náklady o 19 959,33 Kč a zároveň vyšší QALY o 0,00783 než při hospitalizaci. Hodnota ICUR byla stanovena na -2 549 084,29 Kč/QALY, viz Tabulka 20. To znamená, že domácí péče se ziskem jednoho QALY je o 2 549 084 Kč levnější než při léčbě hospitalizací.

Při incidenci zjištěné dle portálu Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice z dat z roku 2012 tvořila rakovina žaludku 14,63 případu na 100 000 obyvatel. Ve III a IV fázi bylo 5,2 pacientů na 100 000 obyvatel. Na populaci v České republice připadá tedy okolo 546 pacientů s karcinomem žaludku ve fázi III a IV. Z dostupných údajů ze studie [104] je možné léčit v domácí péči okolo 40 % pacientů. Při hypotetickém výpočtu by plátce mohl ušetřit cca 4,3 milionů korun se ziskem okolo 1,71 QALY pro kohortu pacientů. V tomto případě by domácí léčba znatelně šetřila finance v systému zdravotního pojištění. Zároveň pacienti mají rozeznatelněji kvalitnější život než při umístění v nemocnici.

Výsledky získané modelovým příkladem byly srovnány s jinými autory. Obecně se dá říci, že autoři se zaměřují více na ekonomickou stránku než na přínos v podobě efektů a také v této oblasti nevyužívají modelování. Podle *CARRO, G.* a kol. [105] jsou náklady za použitím elastomerní pumpy o 40 % až 60 % nižší než konvenční infuzní pumpou. Z výsledků modelového příkladů vychází, že náklady při užití elastomerní pumpy jsou o 34,4 % nižší než při klasické terapii. Při výpočtu tohoto údaje byly použity výsledky z modelu. Tyto výsledky ovšem obsahují náklady na komplikace. Komplikace se projevují do celkových nákladů velmi malým podílem nikoliv nezanedbatelným. Komplikace nicméně autor *CARRO, G.* nezahrnoval, a to může z části tvořit tento rozdíl výsledků.

Senzitivní analýza pro první a další cyklus ukazuje, že model velmi ovlivňuje parametr náklady infuze na léčbu v domácí péči, viz Obrázek 25 a Obrázek 26. Největší položkou ovlivňující náklady v domácí péči je cena samotného elastomerního infuzoru. V současné době elastomerní infuzory vyrábí několik firem, které se liší cenou. Konečná cena se pak odvíjí i od dalších parametrů jako např. udělení množstevní slevy, vysoutěžená cena atd.

Zdravotní komplikace jsou z tohoto pohledu irelevantní, protože dochází k podání stejného léku stejnou metodou, po stejnou dobu, stejné skupině populace. Jedinou zdravotní komplikací, která byla ponechána, byla infekce. Bylo zjištěno, že existuje rozdíl mezi četností infekce ve zdravotnickém zařízení a při domácí léčbě [91, 92, 93]. To může být způsobeno mnoha faktory. Ve zdravotnickém zařízení platí, že čím je doba zavedení infuze delší, tím je vyšší pravděpodobnost chycení nozokomiální infekce. Toto bylo zohledňováno i při tvorbě modelu. Na druhou stranu ve zdravotnickém zařízení musí být

dodržována sterilita, se kterou v domácí péči nelze počítat. Dalším velmi podstatným faktorem je i to, že v případě domácí péče musí pacient spolupracovat a udržovat určitá pravidla při aplikování infuzí. Starší věková populace, do které spadá v tomto případě zkoumaná populace, snáší podávání infuzí hůře než mladší populace, jak potvrzuje *DVOŘÁKOVÁ, K.* [106]. Podávání infuze, je pro ně často nepříjemné a v některých případech dochází k nepovoleným manipulacím či hraní si, protože jsou bez přítomnosti zdravotnického personálu, které může mít za následek větší výskyt infekce. Mezi prvním cyklem a dalším cyklem došlo k zvýšení pravděpodobnosti výskytu infekce, viz Obrázek 25 a Obrázek 26. Avšak i přes zvýšení pravděpodobnosti výskytu infekce při domácí léčbě, nedošlo k výraznému ovlivnění modelu takovým způsobem, že by byla vítěznou metodou zvolena hospitalizace v nemocnici.

Otázkou zůstává, jak se ke zjištěným výsledkům postaví samotní pacienti. Vzhledem k tomu, že se jedná o starší věkové kategorie, které většinou trpí předsudky vůči jakémukoliv alternativnímu podání zvláště mimo nemocnici. Mnoho pacientů by mohla považovat domácí léčbu jako méněcennou a domnívat se, že jsou ochuzeni. Zejména pokud vědí, že v případě hospitalizace je definované datum propuštění. Problém je tedy spíše psychologického rázu a bude na lékařích, jakým způsobem informují a přesvědčí pacienta o možnostech a výhodách léčby v domácích podmínkách.

Zajímavou praktickou aplikací výsledků této diplomové práce by bylo vytvoření informačního materiálu, jehož cílem by bylo představit pacientům, že podávání chemoterapie pomocí elastomerické pumpy je při zahrnutí výše uvedených statistik bezpečné. Záměrem by bylo minimalizovat pocity nedůvěry v podání formou elastomerické pumpy, se kterým se většina pacientů potýká, jak dokládá i *KROPÍKOVÁ, M.* [107].

5 Závěr

Tato diplomová práce se věnuje tématu využití modelování v hodnocení zdravotních technologií. Modelování patří mezi pomocné nástroje, které v hodnocení zdravotních technologií zaujímají, čím dal častěji svoje místo. Využití modelování zvyšujeme vypovídající hodnotu prací a je proto žádoucí, aby bylo modelování bylo standardně používáno.

V této práci byla analyzována současná situace používání modelování v HTA. Nejvíce se modelování používá k ekonomickému hodnocení. K ostatnímu hodnocení je modelování využíváno velice málo. Byly definovány klíčové oblasti pro využití rozhodovací stromů a Markových modelů. V rámci jednotlivých modelů byly vytvořeny názorné příklady zpracování technických a ekonomických outcomes.

V rámci práce byl vytvořen postup pro modelování s rozhodovacími stromy v HTA. Postup byl vytvořen tak, aby obsahoval všechny náležitosti, které je zapotřebí dodržet při transparentním modelování. Postup je rozdělen na čtyři části, které obsahují jednotlivé kroky na sebe navazující.

Modelový příklad byl realizován podle vytvořeného postupu pro modelování s rozhodovacími stromy. V rámci tohoto příkladu byla řešena aplikace chemoterapie dvěma technicky odlišnými metodami. Příklad byl situován do prostředí České republiky a perspektivista byla zvolena z pohledu plátce zdravotní péče. Vytvoření a vyhodnocení modelu proběhlo v softwaru TreeAge. Analýza byla provedena metodou CUA. Výsledkem je realizace léčby v domácí péči, která byla ekonomicky kvantifikovaná jako výhodnější a zároveň přináší vyšší efekty než pobyt v nemocnici.

Seznam použité literatury

- [1] BRENNAN, A. *The role of modelling* [online]. The University of Sheffield, 2009 [cit. 2016-03-03]. Dostupné z: <https://www.futurelearn.com/courses/hta/0/steps/14080>
- [2] PELÁNEK, R. *Modelování: obecné principy* [online]. Masarykova univerzita: Fakulta informatiky, 2015 [cit. 2016-04-15]. Dostupné z: <http://www.fi.muni.cz/~xpelane/IV109/slidy/modelovani.pdf>
- [3] RŮŽIČKOVÁ, K. *Modelování a simulace v geovědách* [online]. Vysoká škola báňská – Technická universita Ostrava: Institut geoinformatiky, 2013 [cit. 2016-04-06]. Dostupné z: http://homel.vsb.cz/~ruz02/msg/prednasky/msg_skripta_v2.pdf
- [4] KRISTENSEN, F, Sigmund, H. *Příručka pro hodnocení zdravotnických technologií 2007* [online]. Dánsko: Státní zdravotnická rada, 2008 [cit. 2016-06-30]. Dostupné z: [http://hta.iheta.org/img/misc/DACEHTA%20-%20Health%20Technology%20Assessment%20Handbook%20\(2007\).pdf](http://hta.iheta.org/img/misc/DACEHTA%20-%20Health%20Technology%20Assessment%20Handbook%20(2007).pdf)
- [5] CARO, J. et al. *Modeling Good Research Practices—Overview: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-1* [online]. USA: Value in health 15, 2012 [cit. 2016-10-07]. Dostupné z: https://www.ispor.org/workpaper/modeling_methods/Modeling_Good_Research_Practices_Overview-1.pdf
- [6] GOODMAN, CS. *HTA 101: Introduction to Health Technology Assessment* [online]. USA: National Library of Medicine, 2004 [cit. 2016-06-08]. Dostupné z: <https://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/ta10103.html>
- [7] KUBÁTOVÁ, I. *Využití hodnotového inženýrství a multikriteriálního rozhodování při hodnocení zdravotnické techniky* [online]. ČVUT: Fakulta biomedicínského inženýrství, 2015 [cit. 2016-11-10]. Dostupné z: https://www.fbmi.cvut.cz/files/nodes/5223/public/Disertacni_prace_Ivana_Kubatova.pdf
- [8] CHICK, S et al. *A Taxonomy of Model Structures for Economic Evaluation of Health Technologies* [online]. USA: University of Warwick, 2006 [cit. 2016-11-20]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16941543>
- [9] RUIZ, F. *The role of economic modelling – a brief introduction* [online]. VB: NICE International, 2014 [cit. 2016-11-20]. Dostupné z: Chick, S et al. *A Taxonomy of Model Structures for Economic Evaluation of Health Technologies* [online]. USA: University of Warwick, 2006 [cit. 2016-11-20]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16941543>
- [10] VOCELKA, M. *Farmakoekonomické modely* [online]. ČR: Seminář iHETA, 2013 [cit. 2016-10-19]. Dostupné z: <http://www.iheta.org/ext/files/42/iHETA-seminar-2013-06-10-3.pdf>
- [11] KIMURA, H. *The Essence of Pharmacoeconomics* [online]. Japan: CRECON MEDICAL ASSESSMENT, 2015 [cit. 2016-10-09]. Dostupné z: <http://www.crecon-ma.co.jp/english/essence/>
- [12] ROBERTS, M et al. *Conceptualizing a Model: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-2* [online]. USA: Value in health 15, 2012 [cit. 2016-11-30]. Dostupné z: https://www.ispor.org/workpaper/Modeling_Methods/Conceptualizing_a_Model-2.pdf
- [13] EUnetHTA. *Methods for health e conomic evaluations – A guideline based on current practices in Europe* [online]. Sweden, 2015 [cit. 2016-10-20]. Dostupné z: https://eunethta.fedimbo.belgium.be/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/2015-04-29-ECO-GL_Final%20version_0.pdf
- [14] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Technischer Anhang Modellierung* [online]. Köln, Německo, 2008 [cit. 2016-12-01]. Dostupné z: https://www.iqwig.de/download/TA_KNB_Modellierung_v_1_0.pdf
- [15] SUN, Xin. *Markov Modelling in Healthcare Economic Evaluations* [online]. Čína: Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2007 [cit. 2016-10-11]. Dostupné z: <http://www.ppge.ufrgs.br/giacomo/arquivos/eco02072/xin-2007.pdf>
- [16] MOORE, Susan G., et al. *Cost-effectiveness of MRI compared to mammography for breast cancer screening in a high risk population*. BMC health services research, 2009, 9.1: 1.
- [17] ZOWALL, H., et al. *Cost-effectiveness of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for treatment of uterine fibroids*. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2008, 115.5: 653-662.

- [18] SANDERS, G. *Cost-effectiveness of implantable cardioverter defibrillators in patients ≥ 65 years of age* [online]. 2010 [cit. 2016-12-05]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20598982>
- [19] BACHMANN, Max O. Cost effectiveness of community-based therapeutic care for children with severe acute malnutrition in Zambia: decision tree model. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, 2009, 7.1: 1.
- [20] KOSTRZEWESKA, K. et al. *Cost-Utility of amisulpride compared with first generation antipsychotics in treatment of schizophrenia in Poland* [online]. 2011 [cit. 2016-12-06]. Dostupné z: [http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(11\)01896-1/abstract](http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(11)01896-1/abstract)
- [21] KÖNIG, Hans-Helmut; BARRY, Jean-Cyriaque. Cost-utility analysis of orthoptic screening in kindergarten: a Markov model based on data from Germany. *Pediatrics*, 2004, 113.2: e95-e108.
- [22] BAKKER, J., et al. Cost-consequence analysis of remifentanyl-based analgo-sedation vs. conventional analgesia and sedation for patients on mechanical ventilation in the Netherlands. *Critical Care*, 2010, 14.6: 1.
- [23] VINTZILEOS, Anthony M., et al. Cost-benefit analysis of prenatal diagnosis for Down syndrome using the British or the American approach. *Obstetrics & Gynecology*, 2000, 95.4: 577-583.
- [24] MAR, Javier; SAINZ-EZKERRA, Maria; MIRANDA-SERRANO, Erika. Calculation of prevalence with Markov models: budget impact analysis of thrombolysis for stroke. *Medical Decision Making*, 2008, 28.4: 481-490.
- [25] JUDD, John P., et al. Cost-minimization analysis of robotic-assisted, laparoscopic, and abdominal sacrocolpopexy. *Journal of minimally invasive gynecology*, 2010, 17.4: 493-499.
- [26] MATHES, Tim, et al. Methods of international health technology assessment agencies for economic evaluations-a comparative analysis. *BMC health services research*, 2013, 13.1: 371.
- [27] *Pharmacoeconomic Guidelines Around The World* [online]. ISPOR, 2017 [cit. 2017-05-01]. Dostupné z: <https://www.ispor.org/PEguidelines/index.asp>
- [28] PHILIPS, Zoe, et al. Good practice guidelines for decision-analytic modelling in health technology assessment. *Pharmacoeconomics*, 2006, 24.4: 355-371.
- [29] SIEBERT, Uwe, et al. State-transition modeling: a report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-3. *Value in Health*, 2012, 15.6: 812-820.
- [30] KARNON, Jonathan, et al. Modeling using discrete event simulation a report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-4. *Medical decision making*, 2012, 32.5: 701-711.
- [31] PITMAN, Richard, et al. Dynamic Transmission Modeling A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group-5. *Medical Decision Making*, 2012, 32.5: 712-721.
- [32] BRIGGS, Andrew H., et al. Model parameter estimation and uncertainty analysis a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group-6. *Medical Decision Making*, 2012, 32.5: 722-732.
- [33] KÖNIG, H. H.; BARRY, J. C. Cost effectiveness of treatment for amblyopia: an analysis based on a probabilistic Markov model. *British journal of ophthalmology*, 2004, 88.5: 606-612.
- [34] BOKLAGE, Susan H., et al. Impact of patient adherence on the cost-effectiveness of noninvasive tests for the initial diagnosis of Helicobacter pylori infection in the United States. *Patient preference and adherence*, 2016, 10: 45.
- [35] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee.[online]. 2013 [cit. 2016-11-25]. Dostupné z: <https://www.pbs.gov.au/>
- [36] MINARČIKOVÁ, Ivana. *Ekonomie zdravotnictví*. Praha, 2005. Dostupné také z: <https://is.cuni.cz/webapps/zzp/detail/16407/>. Dizertační práce. Univerzita Karlova v Praze. Vedoucí práce PharmDr. Alena Tomášková.
- [37] The National Institute for Health and Care Excellence. *Information about NICE* [online]. UK, 2015 [cit. 2016-12-13]. Dostupné z: <https://www.nice.org.uk/about>
- [38] International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research. *ISPOR tools for health care decision makers* [online]. UK, 2017 [cit. 2016-05-11]. Dostupné z: https://www.ispor.org/workpaper/UseOfResearch_index.asp

- [39] GRIFFITHS, M.; SLATER, D.; HANSTEIN, T. A Decision Tree Model To Evaluate The Costs And Consequences Of Using Dual Antibiotic Bone Cement Versus Single Antibiotic Bone Cement In Hip Hemiarthroplasty. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 2015, 18.7: A354-5.
- [40] JÖNSSON, B., et al. Cost-effectiveness of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis international*, 2011, 22.3: 967-982.
- [41] SIEDHOFF, M. T., et al. Laparoscopic Hysterectomy with Morcellation versus Abdominal Hysterectomy for Presumed Uterine Leiomyomata: An Updated Decision Analysis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 2016, 23.7: S4-S5.
- [42] GØTHESEN, Øystein, et al. An economic model to evaluate cost-effectiveness of computer assisted knee replacement surgery in Norway. *BMC musculoskeletal disorders*, 2013, 14.1: 202.
- [43] PATEL, Hiten D.; ROBERTS, Eric T.; CONSTENLA, Dagna O. Cost-effectiveness of a new rotavirus vaccination program in Pakistan: a decision tree model. *Vaccine*, 2013, 31.51: 6072-6078.
- [44] VAN BELLINGHEN, Laure-Anne; MEIER, Genevieve; VAN VLAENDEREN, Ilse. The potential cost-effectiveness of quadrivalent versus trivalent influenza vaccine in elderly people and clinical risk groups in the UK: a lifetime multi-cohort model. *PLoS One*, 2014, 9.6: e98437.
- [45] HÜBNER, Claudia, et al. Impact of different diagnostic technologies for MRSA admission screening in hospitals—a decision tree analysis. *Antimicrobial resistance and infection control*, 2015, 4.1: 1.
- [46] KLIMEŠ, Jiří. *Zdravotní ekonomie a outcomes research jako součást procesu hodnocení zdravotních technologií v České republice*. Hradec Králové, 2014. Dostupné také z: <https://is.cuni.cz/webapps/zpp/download/130115556>. Disertační práce. Univerzita Karlova v Praze. Vedoucí práce Prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.
- [47] SÚKL. *Postup pro hodnocení nákladové efektivity* [online]. ČR, 2013 [cit. 2016-11-28]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/sp-cau-028>
- [48] *Vyhláška č. 376/2011 Sb.: Vyhláška, kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění*. 2011, částka 132. Dostupné také z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2011-376>
- [49] *Zákon č. 48/1997 Sb.: Zákon o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů*. 1997. Dostupné také z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/1997-48>
- [50] DOLEŽAL, Tomáš a Klára KRUNTORÁDOVÁ. Nákladová efektivita léčby osteoporózy lokálními nesteroidními antirevmatiky. *ProLékaře.cz*.
- [51] MLČOCH, Tomáš et al. *Léčba symptomů dolních cest močových (LUTS) na podkladě benigní hyperplazie prostaty (LUTS/BPH) se středně závažnými až závažnými symptomy městnání* [online]. [cit. 2017-05-17]. Dostupné z: <https://webcache.googleusercontent.com>
- [52] ŽIGMOND, J., et al. Cost-Effectiveness Of 13-Valent Versus 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine And No Vaccination In The Czech National Vaccination Program. *Value in Health*, 2013, 16.3: A73-A74.
- [53] MÁJEK, O., et al. Nákladová efektivita screeningu kolorektálního karcinomu: edukační přehled a modelování účinku programu v České republice. *Postgraduální medicína*, 2011, roč. 13, č. 8, s. 854-862. ISSN 1212-4184.
- [54] ŠINKOROVÁ, Veronika. *Modelování cíleného screeningu karcinomu prsu*. Kladno, 2011. ČVUT: Fakulta biomedicínského inženýrství. Vedoucí práce doc. Vladimír Rogalewicz, CSc.
- [55] HAVLÍK, Jiří. *Metody výpočtu hodnoty informace pro modely v rámci hodnocení zdravotnické techniky*. Kladno, 2015. ČVUT: Fakulta biomedicínského inženýrství. Vedoucí práce Ing. Ivana Kubátová, Ph.D.
- [56] SLÁMOVÁ, Adéla. *Využití modelování při nákupu zdravotnické techniky*. Kladno, 2016. ČVUT: Fakulta biomedicínského inženýrství. Vedoucí práce Ing. Ivana Kubátová, Ph.D.
- [57] FÍNEK, Jindřich; SKOUPÁ, Jana; JANDOVÁ, Petra. Analýza nákladové efektivity porovnávacího panitumumab plus mFOLFOX6 a bevacizumab plus mFOLFOX6 v první linii metastatického kolorektálního karcinomu s expresí divokého typu (wild-type) onkogenu RAS: Adaptace modelu na podmínky České republiky. *Klinická onkologie*, 2015, 28.4.
- [58] ŠOŠ, Peter. *Analýza nákladové efektivity sekvenční terapie deprese*. Jindřichův Hradec, 2011. VŠE: Fakulta managementu. Vedoucí práce Ondřej Lešetický.

- [59] SLAVÍČEK, Lubomír. *Regionálně specifické hodnocení dostupných populačních dat ČR o použití radioterapie v léčbě zhoubných nádorů*. Brno, 2014. Disertační práce. MU: Lékařská fakulta. Vedoucí práce Doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.
- [60] VOLFOVÁ, Julie. *Měření úrovně zdraví a ekonomické efektivity zdravotní péče v ČR jako významný vstup pro další ekonomické analýzy*. Liberec, 2014. Fakulta mechatroniky a mezioborových inženýrských studií.
- [61] MACHÁČKOVÁ, Zita. *Mikrosimulační modely v hodnocení nákladové efektivity preventivních programů*. Brno, 2014. Dostupné také z: <https://is.cuni.cz/webapps/zzp/download/130115556>. Diplomová práce. Masarykova univerzita. Vedoucí práce RNDr. Ondřej Májek, Ph.D.
- [62] SUN, Xin. *Markov Modelling in Healthcare Economic Evaluations* [online]. Chine: Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2007 [cit. 2016-10-11]. Dostupné z: <http://www.ppge.ufrgs.br/giacomo/arquivos/eco02072/xin-2007.pdf>
- [63] GLICK, H. *Introduction to Decision Analysis With Decision Trees* [online]. Korea: Kyung Hee University, 2007 [cit. 2016-09]. Dostupné z: <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/acadcrs/korea07/03.introtodecisiontrees.pdf>
- [64] DESPHANDE, B. *4 key advantages of using decision trees for predictive analytics* [online]. 2011 [cit. 2016-11]. Dostupné z: <http://www.simafore.com/blog/bid/62333/4-key-advantages-of-using-decision-trees-for-predictive-analytics>
- [65] NAYAB, N. *Advantages of Decision Tree Analysis* [online]. 2011 [cit. 2016-02-12]. Dostupné z: <http://www.brighthubpm.com/project-planning/106000-advantages-of-decision-tree-analysis/>
- [66] KENTER, W. *Markov Modeling Approaches for the Health Economic Assessment* [online]. University of Twente, 2015 [cit. 2016-02-12]. Dostupné z: <https://www.utwente.nl/tnw/ctctrap/publications/theses/masterthesiskenter2015.pdf>
- [67] ZWEIFEL, Peter., Friedrich. BREYER a Mathias. KIFMANN. *Health economics*. 2nd ed. New York: Springer, c2009. ISBN 978-3-540-27804-7.
- [78] NOVÁK, Ondřej. *Využití citlivostních analýz v rámci hodnocení zdravotnické techniky*. Kladno, 2016. Diplomová práce. ČVUT: Fakulta biomedicínského inženýrství. Vedoucí práce Ing. Ivana Kubátová, Ph.D.
- [79] CHILCOTT, J, et al.. Avoiding and identifying errors in health technology assessment models: qualitative study and methodological review. In: *Health Technology Assessment* [online]. 2010, [cit. 2017-19-03]. DOI: 10.3310/hta14250. ISSN 1366-5278. Dostupné z: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta14250/>
- [80] Infuzní pumpa TERUMO TE-171 [online]. [cit. 2017-03-13]. Dostupné z: <http://www.szo.cz/cs/lekarske-pristroje/?infuzni-pumpa-terufusion-pumptemo>
- [81] Elastomerická infuzní pumpa Exacta [online]. [cit. 2017-04-10]. Dostupné z: <http://www.vivacom.cz/cs/gama-sanitas/>
- [82] *Incidence a mortalita ZN žaludku* [online]. [cit. 2017-04-10]. Dostupné z: <http://www.svod.cz/analyse.php?modul=incmor#>
- [83] ŽIGMOND, J., et al. *Cost-minimization analysis of capacitabine in combination with cisplatin compared to flououracil in combination with cisplatin for treatment of avanced gastric cancer*, CEEOR, 2012.
- [84] Seznam zdravotních výkonů s bodovými hodnotami pro rok 2016. MZ ČR, 2016.
- [85] *Vyhláška č. 273/2015 Sb., o stanovení hodnot bodu, výše úhrad hrazených služeb a regulačních omezení pro rok 2016*. Dostupné také z: http://www.mzcr.cz/Legislativa/dokumenty/vyhlaska-c273/2015-sb-o-stanoveni-hodnot-boduvyse-uhrad-hrazenych-sluzeb-a_10912_2439_11.html
- [86] *Hustota normálního rozdělení pravděpodobnosti* [online]. [cit. 2017-04-19]. Dostupné z: https://cs.wikipedia.org/wiki/Norm%C3%A1ln%C3%AD_rozd%C4%9Blen%C3%AD
- [87] MRÁZEK, Jiří. *Odhad ekonomického dopadu nemocničních infekcí v lůžkovém zdravotnickém zařízení v prostředí úhrad systémem DRG*. Chomutov, 2010. Atestační práce. Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví.
- [88] TAGHIPOUR, Sharareh; BANJEVIC, Dragan; JARDINE, Andrew KS. Reliability analysis of maintenance data for medical devices. 2010.
- [89] DUCCEL, Georges, et al. Prevention of hospital acquired infections: a practical guide. *Prevention*

- of hospital acquired infections: a practical guide.*, 2002, Ed. 2.
- [90] WENZEL, Richard P.; EDMOND, Michael B. The impact of hospital-acquired bloodstream infections. *Emerging infectious diseases*, 2001, 7.2: 174.
- [91] MESIANO, Eni Rosa Aires Borba; MERCHÁN-HAMANN, Edgar. Bloodstream infections among patients using central venous catheters in intensive care units. *Revista latino-americana de enfermagem*, 2007, 15.3: 453-459.
- [92] GIL, Rodrigo T., et al. Triple-vs single-lumen central venous catheters: a prospective study in a critically ill population. *Archives of Internal Medicine*, 1989, 149.5: 1139-1143.
- [93] MOUREAU, Nancy, et al. Central venous catheters in home infusion care: outcomes analysis in 50,470 patients. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 2002, 13.10: 1009-1016.
- [94] KEELER, Emmett B., et al. Cost-effectiveness of outpatient geriatric assessment with an intervention to increase adherence. *Medical Care*, 1999, 37.12: 1199-1206.
- [95] TENGs, Tammy O.; WALLACE, Amy. One thousand health-related quality-of-life estimates. *Medical care*, 2000, 583-637.
- [96] SECHSER, T., FILIP, K. Výsledky – „outcomes“ – měřítka – výsledné ukazatele. *Remedia* [online]. 2005 [cit. 2016-12-13]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Clanky/EBM/Vysledky-outcomes-meritka-vysledne-ukazatele-4-cast/6-af-bt.magarticle.aspx>
- [98] ROGALEWICZ, V., et al. *Hodnocení zdravotnických technologií* [online]. Praha: Fakulta biomedicínského inženýrství, 2014 [cit. 2016-12-08]. Dostupné z: https://www.reshttps://predmety.fbmi.cvut.cz/sites/default/files/predmet/1671/metodicka_prirucka/17PMSHZT_20141101_002909_409756c33ec4747a05cd1acdca0d9e2.pdf[fearchgate.net/publication/236039829_Health_Economic_Evaluation_Important_Principles_and_Methodology](http://searchgate.net/publication/236039829_Health_Economic_Evaluation_Important_Principles_and_Methodology)
- [99] THOKALA, P. *Multiple Criteria Decision Analysis for Health Technology Assessment* [online]. Elsevier Inc., 2012 [cit. 2017-01-17]. Dostupné z: <https://www.ispor.org/ValueInHealth/ShowValueInHealth.aspx?issue=B5983BEF-1145-4724-A446-24BFC33BE924>
- [100] ŠVITORKOVÁ, Nela. *Návrh modelu nákupu infuzní a enterální techniky z hlediska technických parametrů a nákladové analýzy*. Kladno, 2016. Diplomová práce. ČVUT: Fakulta biomedicínského inženýrství. Vedoucí práce Ing. Ivana Kubátová, Ph.D.
- [101] DOLEŽALOVÁ, Eva. *Možnosti financování u cévní mozkové příhody*. Kladno, 2016. Diplomová práce. ČVUT: Fakulta biomedicínského inženýrství. Vedoucí práce Ing. Ondřej Gajdoš.
- [102] Česku chybí hodnocení nových technologií. Zatím nemáme ani základy. *Zdravotnický deník* [online]. [cit. 2017-05-13]. Dostupné z: <http://www.zdravotnickydenik.cz/2015/10/cesku-chybi-hodnoceni-novych-technologie-zatim-nemame-ani-zaklady/>
- [103] KASÍK, Pavel. *Mladí vědci ukázali, jak ČR přichází o miliony kvůli vědeckým predátorům* [online]. [cit. 2017-05-15]. Dostupné z: http://technet.idnes.cz/predatorske-casopisy-scopus-experiment-bealluv-seznam-pjl-/veda.aspx?c=A160603_140135_veda_pka
- [104] ŽIGMOND, J., et al. *Cost-minimization analysis of capecitabine (Xeloda®) in combination with cisplatin compared to fluorouracil in combination with cisplatin for treatment of advanced gastric cancer: A supplement to SUKL appeal* [online]. CEEOR, 2012 [cit. 2017-05-10].
- [105] CARRO, G., et al. *Evaluation of Elastomeric and Electronic Medication Pumps at an Outpatient Cancer Center* [online]. NorthShore University HealthSystem [cit. 2017-05-10]. Dostupné z: http://www.omnimedicalsupply.com/northshore_dosi-fuser_study.pdf
- [106] DVOŘÁKOVÁ, Kateřina. *Prevence kontaminace během infuzní terapie*. Brno, 2011. Diplomová práce. Lékařská fakulta Masarykovy univerzity. Vedoucí práce Doc. PhDr. Andrea Pokorná, Ph.D.
- [107] KROPÍKOVÁ, Milena. *Bezpečná aplikace chemoterapie elastomerní infuzní pumpou*. Plzeň, 2015. Západočeská univerzita v Plzni. Vedoucí práce Mgr. Simona Šipová.

Seznam obrázků

Obrázek 1: Obecný princip modelování [3]	11
Obrázek 2: Příklad vstupů a výstupu ekonomického modelu [9].....	13
Obrázek 3: Modelování přesahující trvání klinických studiích [11]	14
Obrázek 4: Vývojový diagram výběru vhodných článků	17
Obrázek 5: Vývojový diagram postupu diplomové práce	35
Obrázek 6: Diagram modelování [62]	36
Obrázek 7: Kohorta pacientů v Markovově modelu [61]	40
Obrázek 8: Tranzitní matice ze stavu do stavu [46]	40
Obrázek 9: Markovův model o třech zdravotních stavech [46].....	41
Obrázek 10: Volba odpovídajícího typu modelu [8]	42
Obrázek 11: Tornado diagram ze studie [39]	44
Obrázek 12: Schématické znázornění postupu	45
Obrázek 13: Rozhodovací strom s hodnocenou a srovnávanou intervencí [69].....	46
Obrázek 14: Základní schéma rozhodovacího stromu.....	49
Obrázek 15: Proces vývoje modelu [79].....	50
Obrázek 16: Graf normálního rozložení se znázorněnou směrodatnou odchylkou [90]	51
Obrázek 17: Infuzní pumpa TERUMO TE-171[80].....	53
Obrázek 18: Elastomerická infuzní pumpa Exacta od firmy VIVACOM s.r.o. [81]	54
Obrázek 19: Vytvořený model pro první cyklus léčby s legendou.....	62
Obrázek 20: Rozhodovací strom pro další cyklus léčby s legendou	63
Obrázek 21: Zanesení strategií pro první cyklus	64
Obrázek 22: Strategie pro další cykly	65
Obrázek 23: Vyčíslený model pro první cyklus léčby.....	66
Obrázek 24: Vyčíslený model pro další cyklus léčby.....	67
Obrázek 25: Tornádový graf senzitivní analýzy pro vítěznou variantu domácí péče u prvního cyklu	69
Obrázek 26: Tornádový graf senzitivní analýzy pro vítěznou variantu pro další cyklus	69
Obrázek 27: Volba nákupu infuzní pumpy	73
Obrázek 28: Zobrazení vítězné větve	73
Obrázek 29: Znázorněný Markovův model	74
Obrázek 30: Rozložení populace (vlevo) a náklady na zdravotní stavy v mld. Kč (vpravo) po prvním průchodu modelem.....	75

Seznam tabulek

Tabulka 1: Zjištění četnosti modelů v jednotlivých informačních databázích	16
Tabulka 2: Studie s modelováním pro ekonomické hodnocení	18
Tabulka 3: Souhrn zahraničních studií s rozhodovacími stromy	25
Tabulka 4: Souhrn zahraničních studií s Markovovy modely	26
Tabulka 5: Příklady studií s problematikou v ČR	31
Tabulka 6: Souhrn příkladů absolventských prací v ČR zahrnujících modelování	32
Tabulka 7: Přehled výhod a nevýhod rozh.stromů pro modelování v HTA	38
Tabulka 8: Přehled výhod a nevýhod Markovových modelů v HTA	42
Tabulka 9: Náklady spojené s prvním cyklem podáním chemoterapie	55
Tabulka 10: Výkony vykazované pojišťovně pro podání chemoterapie při hospitalizaci i domácí péči	56
Tabulka 11: Rozdílné náklady pro první cyklus	57
Tabulka 12: Náklady spojené s dalším cyklem podáním chemoterapie	57
Tabulka 13: Rozdílné náklady pro další cyklus	57
Tabulka 14: Diskontované náklady pro první cyklus k roku 2017	58
Tabulka 15: Diskontované náklady pro další cyklus k roku 2017	58
Tabulka 16: Poruchovost pump se směrodatnou odchylkou [88]	59
Tabulka 17: Hodnoty uvažovaných utilit ze studií	60
Tabulka 18: Výsledky pro první cyklus	64
Tabulka 19: Detailní výsledky pro další cyklus chemoterapie	65
Tabulka 20: Celkové výsledky pro léčbu	68
Tabulka 21: Variabilita pravděpodobností pro první a další cykly	68
Tabulka 22: Variabilita nákladů pro první a další cykly	68
Tabulka 23: Souhrn kritérií, jejich specifik a zprůměrovaných vah [100]	72
Tabulka 24: Výsledné efektivní hodnoty z metody TOPSIS pro infuzní techniku [100]	72
Tabulka 25: Pořizovací ceny infuzních pump [100]	72
Tabulka 26: Výsledné srovnání infuzních pump	73
Tabulka 27: Náklady uvažované pro každý stav [101]	74
Tabulka 28: Pravděpodobnostní přechody pro první rok [101]	75