



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

Katedra biomedicínské techniky

**Bezpečnostní informace o intervencích v procesu
hodnocení zdravotnické technologie**

**Safety information on interventions in the process of
health technology assessment**

Diplomová práce

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

Vedoucí práce: Ing. Vojtěch Kamenský

Bc. Jan Kramár

Kladno 2021

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Kramár** Jméno: **Jan** Osobní číslo: **484341**
Fakulta: **Fakulta biomedicínského inženýrství**
Garantující katedra: **Katedra biomedicínské techniky**
Studijní program: **Biomedicínská a klinická technika**
Studijní obor: **Systémová integrace procesů ve zdravotnictví**

II. ÚDAJE K DIPLOMOVÉ PRÁCI

Název diplomové práce:

Bezpečnostní informace o intervencích v procesu hodnocení zdravotnické technologie

Název diplomové práce anglicky:

Safety information on interventions in the process of health technology assessment

Pokyny pro vypracování:

Cílem diplomové práce je provedení hodnocení zdravotnické technologie s využitím informací o bezpečnosti technologií. V rámci diplomové práce analyzujte současná doporučení o využití bezpečnostních informací v rámci HTA, dále analyzujte možné zdroje dat pro hodnocení bezpečnosti zdravotnických technologií. V rámci praktické části proveďte hodnocení technologie z oblasti radiologické léčby a porovnejte výsledky hodnocení s využitím a bez využití informací o bezpečnosti a nežádoucích účincích. Pro splnění cílů využijte metody z oblasti analýzy literatury, HTA a modelování.

Seznam doporučené literatury:

- [1] Petra Schnell-Inderst, Julia Mayer, Jörg Lauterberg et al., Health technology assessment of medical devices: What is different? An overview of three European projects, The Journal of Evidence and Quality in Health Care, ročník 109, číslo 4-5, 2015
- [2] Oriana Ciani, Britni Wilcher, Carl Rudolf Blankart et al., HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT OF MEDICAL DEVICES: A SURVEY OF NON-EUROPEAN UNION AGENCIES, International journal of technology assessment in health care, ročník 31, číslo 3, 2015
- [3] Ruano-Ravina A, Cantero-Muñoz P, Eraso Urién A., Efficacy and safety of intraoperative radiotherapy in breast cancer: a systematic review, Cancer Lett, ročník 313, číslo 1, 2011

Jméno a příjmení vedoucí(ho) diplomové práce:

Ing. Vojtěch Kamenský

Jméno a příjmení konzultanta(ky) diplomové práce:

Datum zadání diplomové práce: **15.02.2021**

Platnost zadání diplomové práce: **18.09.2022**

Doc. Ing.
Martin
Rožánek,
Ph.D.
.....224723+0100...
Digitálně podepsal
Doc. Ing. Martin
Rožánek, Ph.D.
Datum: 2021.03.03
Ph.D.:.....224723+0100...
doc. Ing. Martin Rožánek, Ph.D.
podpis vedoucí(ho) katedry

prof. MUDr. Jozef
Rosina, Ph.D., MBA
.....
Digitálně podepsal prof. MUDr.
Jozef Rosina, Ph.D., MBA
Datum: 2021.03.04 13:13:57
+01'00'
prof. MUDr. Jozef Rosina, Ph.D., MBA
podpis děkana(ky)

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci s názvem „Bezpečnostní informace o intervencích v procesu hodnocení zdravotnické technologie“ vypracoval samostatně a použil k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v seznamu přiloženém k diplomové práci.

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

V Kladně dne 13. 5. 2021

.....

Bc. Jan Kramár

PODĚKOVÁNÍ

Rád bych poděkoval svému vedoucímu diplomové práce, panu Ing. Vojtěchu Kamenskému, za odborné vedení, cenné rady a pomoc při její tvorbě. Dále pak své rodině a blízkým za veškerou podporu během studia.

ABSTRAKT

Název práce: Bezpečnostní informace o intervencích v procesu hodnocení zdravotnické technologie

Léčba časného karcinomu prsu obvykle začíná operačním zákrokem, na nějž navazuje pooperační externí radioterapie (EBRT) v délce několika týdnů. Alternativou tohoto postupu je ozáření oblasti nádoru během operace (IORT) bez nutnosti dalšího ozářování. Cílem diplomové práce je vytvoření analýzy nákladové efektivity IORT pomocí přístroje Intrabeam a EBRT. Dále porovnání výsledků této analýzy s druhým modelem, do něhož navíc vstupují náklady na léčbu komplikací a zjištění, zda léčba komplikací ovlivňuje nákladovou efektivitu terapie. Analýza nákladové efektivity je provedena na základě Markovova modelu. Výsledné náklady na léčbu pomocí IORT a EBRT byly 62 412 Kč vs. 52 726 Kč a přínosy 8,883 vs. 8,925 QALY. Se započtením komplikací byly náklady 62 629 Kč vs. 52 939 Kč se stejnými přínosy. Z výsledků vyplynulo, že nákladově efektivnější metodou je EBRT, a to i v porovnání se zvýšenými náklady na léčbu komplikací.

Klíčová slova

Bezpečnost, komplikace, intraoperační radioterapie, externí radioterapie, karcinom prsu

ABSTRACT

The title of the Thesis: Safety information on interventions in the process of health technology assessment

The treatment of early stage breast cancer usually begins with a surgical procedure followed by postoperative external beam radiotherapy (EBRT) for several weeks. An alternative to the procedure described previously is irradiation of the tumor area during the surgery (IORT) without the need for further irradiation. The aim of the thesis is to create an analysis of the cost-effectiveness of IORT using the Intrabeam and EBRT devices. Furthermore, comparing the results of the analysis with the second model, in which the cost of treating complications is included so as to determine whether the cost-effectiveness of the therapy is affected by the treatment of complications, is being dealt with in the thesis. The cost-effectiveness analysis is performed on the basis of Markov's model. The resulting costs of treatment using IORT vs. EBRT were CZK 62 412 vs. CZK 52 726 and benefits of 8,883 vs. 8,925 QALY. Including complications treatment, the costs were CZK 62 629 vs. CZK 52 939 with the same benefits. The results showed that EBRT is a more cost-effective method, even compared to the increased cost of treating complications.

Keywords

Safety, complication, intraoperative radiotherapy, external beam radiotherapy, breast cancer

Obsah

Seznam zkratk	9
Seznam tabulek	10
Seznam obrázků	12
1 Úvod	13
2 Přehled současného stavu	14
2.1 Hodnocení zdravotnických technologií.....	14
2.1.1 Evropská síť pro hodnocení zdravotnických technologií.....	14
2.2 Bezpečnost v HTA	15
2.3 Bezpečnost dle NICE	18
2.4 Regulace zdravotnických prostředků	21
2.4.1 Hodnocení bezpečnosti před uvedením na trh.....	22
2.4.2 Systém vigilance v ČR	23
2.5 Farmakovigilance	24
2.5.1 Hodnocení bezpečnosti před uvedením na trh.....	24
2.5.2 Evropská agentura pro léčivé přípravky.....	25
2.6 Analýzy studií zabývající se bezpečností.....	27
2.6.1 Léčivé přípravky.....	27
2.6.2 Intervence	30
2.6.3 Přístrojová technika	31
2.7 Intraoperační radioterapie	34
2.7.1 Bezpečnostní informace týkající se IORT.....	35
2.7.2 Ekonomické modely hodnocení nákladové efektivity IORT	36
3 Cíle práce	40
4 Metody	41
4.1 Markovovy modely	41
4.1.1 Popis použitého modelu	42
4.2 Analýzy nákladů a užitku.....	47
4.2.1 Nastavení analýzy nákladů a užitku	49
5 Výsledky	50
5.1 Nákladová analýza	50

5.1.1	Náklady na EBRT.....	50
5.1.2	Náklady na IORT	51
5.1.3	Další náklady na léčbu.....	53
5.2	Analýza nákladové efektivity.....	54
5.2.1	Analýza scénářů.....	55
5.3	Analýza citlivosti.....	56
5.3.1	Deterministická analýza	56
5.3.2	Probabilistická analýza.....	59
5.3.3	Léčba v režimu 6,5 týdne	61
5.3.4	Deterministická analýza	61
5.3.5	Probabilistická analýza.....	64
5.4	Shrnutí výsledků.....	65
5.5	Vliv bezpečnostních informací na výsledky hodnocení.....	65
6	Diskuse	66
7	Závěr	70
	Seznam použité literatury	71
	Příloha A: Pravděpodobnost přechodu ze stavu bez recidivy do lokální recidivy .	79
	Příloha B: Pravděpodobnost úmrtí žen (rok 2019).....	80
	Příloha C: Obsah přiloženého CD.....	81

Seznam zkratek

Zkratka	Význam
AIT	Alergenová imunoterapie
BCS	Prs zachovávající zákrok (<i>Breast conserving surgery</i>)
BT	<i>Blomia tropicalis</i>
CUA	Analýza nákladů a užítku (<i>Cost-utility analysis</i>)
ČFES	Česká farmakoekonomická společnost
ČSÚ	Český statistický úřad
ČVUT	České vysoké učení technické
DET	Deterministická
EBRT	Externí radioterapie (<i>External beam radiation therapy</i>)
EMA	Evropská léková agentura (<i>European Medicines Agency</i>)
EU	Evropská unie
EUnetHTA	Evropská síť pro hodnocení zdravotnických technologií (<i>European Network for Health Technology Assessment</i>)
FBMI	Fakulta biomedicínského inženýrství
FE, FEK	Farmako-ekonomické
GBP	Britská libra
HDP	Hrubý domácí produkt
HTA	Hodnocení zdravotnických technologií (<i>Health technology assessment</i>)
ICER	(<i>Incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	(<i>Incremental cost-utility ratio</i>)
IORT	Intraoperativní radioterapie (<i>Intraoperative radiation therapy</i>)
IPAC	Poradní výbor pro intervenční postupy (<i>Interventional Procedures Advisory Committee</i>)
MDR	Nařízení o zdravotnických prostředcích (<i>Medical Device Regulation</i>)
MedDRA	(<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
Mil., mld.	Milion, Miliarda
MM	Markovův model
NHS	Britský zdravotní systém (<i>National Health Service</i>)
NICE	Národní institut pro zdraví a klinickou kvalitu (<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>)
PRAC	Výbor pro hodnocení farmakovigilančních rizik (<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>)
PSA	Pravděpodobnostní senzitivní analýza (<i>Probabilistic sensitivity analysis</i>)
QALY	Kvalita života podmíněná věkem (<i>Quality-adjusted Live Year</i>)
QoL	Kvalita života (<i>Quality of Life</i>)
RCT	Randomizovaná kontrolovaná studie (<i>Randomized controlled trial</i>)
RTG	Rentgen
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
USD	Americký dolar
Vs.	Versus
WHO	Světová zdravotnická organizace (<i>World Health Organization</i>)
WTP	Hranice ochoty platit (<i>Willingness to pay</i>)

Seznam tabulek

Tabulka 2.1: Srovnání klinické studie a FE hodnocení [9]	23
Tabulka 2.2: Výsledky srovnání údajů [27]	31
Tabulka 2.3: Počet časných komplikací ve studii TARGIT-A [34]	35
Tabulka 2.4: Klinicky významné komplikace [34]	35
Tabulka 2.5: Komplikace 6 měsíců po randomizaci [35].....	36
Tabulka 2.6: Přehled ekonomických analýz [42]	39
Tabulka 4.1: Pravděpodobnost přechodů (příklad), vlastní zdroj.....	41
Tabulka 4.2: Přehled jednotlivých pravděpodobností [33].....	46
Tabulka 4.3: Údaje o kvalitě života [33]	46
Tabulka 4.4: Nastavení analýzy nákladů a užítku, vlastní zpracování	49
Tabulka 5.1: Náklady na EBRT; režim 5 týdnů (vytvořeno na základě [41] [53]).	50
Tabulka 5.2: Náklady na EBRT; režim 6,5 týdne (vytvořeno na základě [41] [53])...	51
Tabulka 5.3: Náklady na materiál IORT (vytvořeno na základě [41] [53])	51
Tabulka 5.4: Náklady na pracovníky IORT (vytvořeno na základě [41] [54])	52
Tabulka 5.5: Náklady na režijní provoz IORT (vytvořeno na základě [41] [55])...	52
Tabulka 5.6: Náklady na přístroj INTRABEAM (vytvořeno na základě [55]).....	52
Tabulka 5.7: Celkové náklady na IORT	52
Tabulka 5.8: Náklady na léčbu lokální recidivy (vytvořeno na základě [41] [53]).	53
Tabulka 5.9: Náklady na léčbu komplikací (vytvořeno na základě [53] [58]).....	53
Tabulka 5.10: Výsledek analýzy CUA bez komplikací; režim 5 týdnů	54
Tabulka 5.11: Výsledek analýzy CUA se započítáním komplikací	54
Tabulka 5.12: Výsledek CUA bez komplikací; diskontace 5 %.....	55
Tabulka 5.13: Výsledek CUA se započtením komplikací; diskontace 5 %	55
Tabulka 5.14: Výsledek CUA bez komplikací; bez diskontace	55
Tabulka 5.15: Výsledek CUA se započtením komplikací; bez diskontace	56
Tabulka 5.16: Nastavení DET analýzy; režim 5 týdnů.....	56
Tabulka 5.17: Výsledky DET analýzy základního scénáře	57

Tabulka 5.18: Nastavení PSA analýzy; režim 5 týdnů	59
Tabulka 5.19: Výsledek CUA analýzy bez komplikací; režim 6,5 týdne.....	61
Tabulka 5.20: Výsledek CUA analýzy s komplikacemi; režim 6,5 týdne.....	61
Tabulka 5.21: Výsledné hodnoty DET analýzy; režim 6,5 týdne.....	63
Tabulka 5.22: Shrnutí výsledných hodnot ICUR	65

Seznam obrázků

Obrázek 4.1: Příklad Markovova modelu se třemi stavy; vlatní zdroj	42
Obrázek 4.2: Výpočet modelu; vlastní zdroj	42
Obrázek 4.3: Schéma použitého modelu; vlastní zdroj	43
Obrázek 4.4: Pravděpodobnost lokální recidivy; EBRT	44
Obrázek 4.5: Pravděpodobnost lokání recidivy; IORT	45
Obrázek 4.6: ICUR plane [50].....	48
Obrázek 5.1: Výsledek DET analýzy základního scénáře bez komplikací	57
Obrázek 5.2: Výsledek DET analýzy základního scénáře s komplikacemi	58
Obrázek 5.3: Výsledek PSA analýzy základního scénáře bez komplikací.....	60
Obrázek 5.4: Výsledek PSA analýzy základního scénáře s komplikacemi.....	60
Obrázek 5.5: Výsledek DET analýzy bez komplikací; režim 6,5 týdne.....	62
Obrázek 5.6: Výsledek DET analýzy s komplikacemi; režim 6,5 týdne.....	62
Obrázek 5.7: Výsledek PSA analýzy bez komplikací; režim 6,5 týdne	64
Obrázek 5.8: Výsledek PSA analýzy s komplikacemi; režim 6,5 týdne.....	64

1 Úvod

Technologická inovace přinesla v posledních letech pozoruhodný pokrok. Průlomy v různých oblastech pomohly zlepšit zdravotní péči, a tím i výsledky v péči o pacienty. Počet a kvalita zdravotnických technologií však současně zvyšuje růst nákladů na zdravotní péči. Zařazení léku nebo jiné zdravotnické technologie do úhradového mechanismu by tak mělo předcházet hodnocení výhod a nevýhod nové technologie ve srovnání se stávající. K hodnocení přispívají agentury HTA. Hodnocení nové intervence je složité, neboť je v něm srovnáváno více kritérií. Jedná se například o technické parametry, klinické účinky nebo nákladovou efektivitu. Jedním, neméně důležitým bodem, který by neměl být vynechán, je bezpečnost.

V práci je přiblíženo hodnocení zdravotnických technologií se zaměřením na bezpečnost, jakožto jedno z kritérií pro hodnocení technologií. Identifikovány jsou cíle hodnotitelů a otázka nežádoucích účinků. Je také uvedeno doporučení pro srovnávání bezpečnostních parametrů.

Další část této práce se zabývá systémem vigilance v ČR, jakožto systémem pro oznamování a vyhodnocování nežádoucích příhod spolu s bezpečnostními nápravami. Krátce je zmíněno klinické hodnocení a zkoušky, které se věnují hodnocení bezpečnosti a účinnosti při vstupu technologií na trh. Následující kapitola představuje studie, v nichž byla hodnocena také oblast bezpečnosti. Poslední kapitola se věnuje intraoperační radioterapii, což je možná alternativa k externí radioterapii, například u léčby karcinomu prsu, na niž je zaměřena praktická část.

V rámci praktické části je provedeno hodnocení technologie z oblasti radiologické léčby a porovnání výsledků hodnocení s využitím a bez využití informací o bezpečnosti a nežádoucích účincích.

2 Přehled současného stavu

2.1 Hodnocení zdravotnických technologií

HTA (Health technology assessment) je systematické hodnocení vlastností, účinků nebo jiných dopadů zdravotnických technologií. HTA může řešit přímé a předpokládané důsledky technologií i jejich nepřímé a nezamýšlené důsledky. Jako zdravotnické technologie si nepředstavujeme pouze léčiva, přístroje a spotřební materiál. Řadí se k nim také lékařské postupy, programy veřejného zdraví nebo další podpůrné systémy.

Od svých prvních let je HTA částečně poháněno vznikem a rozšiřováním technologií, které evokují sociální, etické, právní a politické obavy. Mezi tyto technologie patří například antikoncepce, orgánové transplantace, umělé orgány, technologie podporující život pro kriticky nebo terminálně nemocné pacienty a v poslední době genetické testování a genetická terapie.

Jedná se o multidisciplinární proces, který shrnuje informace o zdravotnických technologiích, zvláště zdravotních, sociálních, ekonomických a etických otázkách, spojených s jejich používáním. Hodnocení by mělo být prováděno vždy transparentním a objektivním způsobem.

Jedním z nejdůležitějších aspektů HTA je jasně určit problém nebo otázku, která má být zodpovězena či vyřešena. Základním bodem je shromáždit důkazy (data, literaturu a další informace), které jsou relevantní pro konkrétní posouzení. Soubor znalostí o HTA nelze nalézt na jednom místě. U nově vznikající studie mohou být tyto informace obtížně dostupné. Proto je vyhledávání literatury a získávání důkazů nedílnou součástí úspěšného hodnocení.

HTA vytváří poznatky o vztahu mezi intervencemi a výsledky zdravotní péče. Tyto poznatky mohou být použity k vývoji a aktualizaci řady norem a směrnic pro zlepšení kvality zdravotní péče, včetně pokynů pro klinickou praxi, výrobních norem, klinických studií, laboratorních standardů, hlášení nežádoucích událostí a dalších kritérií týkajících se zdravotní péče [1].

2.1.1 Evropská síť pro hodnocení zdravotnických technologií

EUnetHTA [2] je síť agentur Evropské unie (EU) pro posuzování zdravotnických technologií. Cílem této sítě je podpořit spolupráci mezi jejími členy v záležitostech HTA a podporovat společný rozvoj projektů v tomto oboru. EUnetHTA vydala sérii metodických příruček, které se zabývají různými fázemi a aspekty procesu hodnocení. Definovala systém hodnocení nazvaný HTA Core Model®. Využívání těchto nástrojů všemi členy snižuje variabilitu procesu hodnocení.

Základní posuzované parametry pomocí EUnetHTA Core Modelu®

1. Zdravotní problém a současné využití technologie
2. Popis a technické vlastnosti technologie
3. Bezpečnost
4. Klinická účinnost
5. Náklady a ekonomické zhodnocení
6. Etická analýza
7. Organizační aspekty
8. Sociální aspekty
9. Právní aspekty

Oblast bezpečnosti je tedy zahrnuta do hodnocení v HTA a bude jí věnována další kapitola.

2.2 Bezpečnost v HTA

Tato kapitola popisuje, jak jsou informace o bezpečnosti intervencí začleněny do procesu HTA. Je třeba mít na paměti, že není hodnocena pouze bezpečnost technologie pro pacienty, ale také pro poskytovatele služeb a vůči životnímu prostředí. Bezpečnost je zastřešujícím termínem pro všechny nežádoucí nebo škodlivé účinky, způsobené použitím dané zdravotnické technologie. V hodnocení bezpečnosti zdravotnických technologií jsou cíle hodnotitelů shrnuty takto:

- identifikovat nežádoucí účinky
- kvantifikovat nežádoucí účinky z hlediska četnosti a závažnosti
- porovnat bezpečnostní profil zdravotnické technologie s jeho komparátorem (nejlepším standardem)

Hodnotitelé HTA mohou své vyšetřování zaměřit na následující oblasti:

- nejzávažnější nežádoucí účinky
- nejčastější nežádoucí účinky
- další specifické nežádoucí účinky důležité pro lékaře nebo pacienty

Je nutné zhodnotit riziko zkreslení zdrojů informací o možných nežádoucích účincích. Metody použité k posouzení rizika zkreslení by měly být jasně uvedeny a obsaženy ve výsledcích. Je vhodné, aby bylo přesně vysvětleno, jak budou informace o riziku zkreslení použity. Otázky používané k posouzení, jakým způsobem jsou nežádoucí účinky shromážděny:

- Byly jasně určeny definice uváděných nežádoucích účinků?
- Jak byly údaje shromažďovány? (prospektivní/rutinní monitorování, dotazníky, systematické průzkumy)
- Byli pacienti s nežádoucími účinky vyloučeni z analýz?
- Které kategorie nežádoucích účinků jsou uvedeny ve zprávě?
- Zjistili hodnotitelé všechny důležité nebo závažné nepříznivé účinky, a jak byly definovány?

Bezpečnost zdravotnické technologie je popsána ve srovnání s komparátorem se zvláštním ohledem na nejčastější a nejzávažnější nežádoucí účinky. Pro porovnání bezpečnosti technologií je vhodné používat tabulku. Měla by obsahovat informace o bezpečnosti nových zdravotnických technologií a komparátorů a tyto údaje vzájemně porovnat. Hodnotitelé by měli popsat, zda jsou nalezené nežádoucí účinky mezi srovnávanými intervencemi klinicky významné, či nikoli. V diskusi, závěru a výsledcích mají být uvedeny všechny faktory (např. charakteristiky pacienta, komorbidity, typ a závažnost onemocnění), které mohou přispět k výskytu nežádoucích účinků.

Definice, co znamená nežádoucí účinek, je v literatuře mnoho. Zjednodušeně je to škodlivý účinek, který nastane během nebo po užití léku, či jiné technologie. Jakýkoliv výskyt, nezamýšlená nemoc, zranění nebo další nežádoucí klinické příznaky (abnormální laboratorní nález) u pacientů nebo jiných osob, vztahujících se k vyšetřovanému zdravotnickému prostředku, mohou být různě závažné. Závažné škodlivé účinky technologií mohou mít za následek smrt pacienta, jsou život ohrožující, vyžadují hospitalizaci pacienta nebo prodloužení stávající hospitalizace. Vedou k významné invaliditě, neschopnosti či trvalému poškození těla nebo funkce některé jeho části. Dále mohou vést k podstoupení lékařského zákroku pro zabránění život ohrožujícímu stavu nebo poškození tělesné funkce.

V kontextu s hodnocením účinnosti se lze také setkat s poměrem rizika a přínosu (risk – benefit ratio), což je nejběžnější výraz pro porovnání rizik a přínosů. Protože jsou však škody a výhody intervencí často odlišného charakteru nebo jsou měřeny na různých stupnicích, termín „poměr rizika a přínosu“ nemá žádný doslovný význam. Souhrn všech možných nepříznivých následků intervencí nebo terapie, jsou přímým opakem benefitů, které musí být srovnávány. V hodnocení se dále používají pojmy jako: toxicita, vedlejší účinek, riziko, incident nebo nežádoucí událost.

Je důležité, aby hodnotitelé HTA používali jednotnou a přesnou terminologii a vyhnuli se tak nejasnostem a zavádějícím závěrům. Pro tento účel byl vytvořen jednotný slovník MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). MedDRA zahrnuje lékařské příznaky, symptomy, syndromy a diagnózy, chirurgické a lékařské postupy, laboratorní a klinické zkoušky. MedDRA ovšem nezahrnuje hodnocení závažnosti. Autoři HTA by se však vždy měli snažit o důsledné a přesné používání terminologie při hlášení údajů o škodách.

Ačkoli není pochyb o důležitosti hodnocení bezpečnosti zdravotnických technologií, stále přetrvávají významné metodologické otázky. Identifikace nežádoucích účinků zahrnutých do hodnocení může být náročná, na rozdíl od dobře identifikovaných přínosů. Některé nežádoucí účinky spojené s intervencí nemusí být v postupu vůbec identifikovány. V mnoha studiích informace o nežádoucích účincích chybí nebo neposkytují potřebné informace.

Navzdory těmto omezením hraje hodnocení bezpečnosti intervencí v HTA důležitou roli. Posouzení bezpečnosti spolu s přínosy přispívá k posouzení intervence, stanovení její terapeutické hodnoty a k rozhodnutí o zdravotnické technologii. Při posuzování bezpečnosti by mělo být cílem hodnotitelů HTA nejdříve identifikovat nežádoucí účinky. Poté zkoumat údaje z hlediska četnosti výskytu a závažnosti. Následně porovnávat bezpečnostní profil technologie s jeho komparátorem. Vzhledem k tomu, že kvalita primárních údajů o nežádoucích účincích může být různorodá, je důležité vyhodnotit kromě rizika zkreslení, jak byly údaje o nežádoucích účincích sbírány a hlášeny [3].

Dle EUnetHTA jsou otázky pro hodnocení bezpečnosti následující:

Bezpečnost pacienta

- Jak bezpečná je technologie ve vztahu ke komparátorům?
- Jsou škody spojené s dávkou nebo četností aplikace technologie?
- Jak se mění frekvence nebo závažnost škod v čase?
- Jaké jsou rizikové skupiny pacientů, u nichž je vyšší pravděpodobnost výskytu poškození použitím technologie?
- Jaké jsou důsledky falešně pozitivních, falešně negativních a náhodných nálezů, generované použitím technologie z hlediska bezpečnosti pacientů?

Pracovní a ekologická bezpečnost

- Jaký druh pracovních úrazů může nastat při používání technologie?
- Jaký druh rizik pro veřejnost a životní prostředí může nastat při používání technologie?

Bezpečnostní riziko

- Jak lze snížit bezpečnostní rizika pro pacienty?
- Jak lze snížit bezpečnostní rizika pro personál?
- Jak lze snížit bezpečnostní rizika pro životní prostředí?
- Jaký druh dat nebo záznamů je potřebný, při sledování bezpečnosti technologie a komparátoru?

Odlišnost typů zdravotnických technologií může mít za následek vznik mnoha různých druhů bezpečnostních problémů. V důsledku toho se mohou vyskytnout rozdíly ve způsobu, jakým lze provést posouzení bezpečnosti. Následující kategorie poškození mohou pomoci identifikovat a klasifikovat prvky hodnocení bezpečnosti.

Technologie může způsobit přímé poškození – úmrtí, nemoc nebo invaliditu způsobenou zářením či toxicitou. Nebo může proběhnout nepřímo, v důsledku např. nedostatečného školení nebo nezkušeností personálu, případně nedostatečným vybavením. Poškození jsou často klasifikována podle jejich intenzity do několika stupňů.

Bezpečnostní informace jsou nezbytné k vytvoření vyváženého pohledu na celkovou diagnostiku nebo terapeutickou intervenci. Spolehlivé informace o škodách je náročné shromáždit a nalézt. Proto je obzvláště důležité jejich sdílení na evropské úrovni.

V oblasti týkající se bezpečnosti farmak jsou kladeny specifické otázky – bezpečnost léků, bezpečnost pacientů a nežádoucí reakce po aplikaci léku. Při posuzování bezpečnosti (poškození) je zapotřebí systematický přístup. Autoři HTA, kteří si nejsou vědomi žádného konkrétního bezpečnostního problému, obvykle začínají širokým přehledem celé škály nepříznivých účinků, spojených s používáním této technologie.

Porovnat bezpečnostní profil léčiva s jeho komparátorem je důležitější než pokrýt všechny známé a dříve neuznané účinky technologie. Při hodnocení by bylo vhodnější zaměřit se na definování bezpečnostních otázek. Hodnotitelé by také měli definovat demografickou situaci a charakteristiku obyvatelstva, ve kterém má být technologie používána. Tyto informace mohou být později použity při srovnání s populacemi, ve kterých byly identifikovány údaje o bezpečnosti.

Mnohá poškození jsou často nedostatečně hlášena. Nesprávné hlášení bezpečnostních informací ovlivňuje výzkum a může vést ke špatným výkladům a zkrácenému závěru o dané technologii. Hlášení četnosti škod se značně liší podle typu studie. Ze studií, srovnávajících hlášené škody v randomizovaných a pozorovacích studiích, bylo zjištěno, že pozorovací studie přinášejí méně kvalitní výsledky [4].

2.3 Bezpečnost dle NICE

Britský národní institut pro zdraví a klinickou kvalitu (NICE) poskytuje národní pokyny a rady ke zlepšení zdravotní a sociální péče. Úlohou je zlepšovat výsledky péče o pacienty využívající britský zdravotní systém (NHS). Program intervenčních procedur společnosti NICE hodnotí účinnost a bezpečnost intervenčních postupů používaných k léčbě nebo diagnostice. Určuje, zda fungují a jsou dostatečně bezpečné pro použití v NHS. Program může posoudit postupy, které zahrnují řez, vpich a vstup do tělní dutiny, nebo které využívají ionizující, elektromagnetickou nebo akustickou energii. Žádný intervenční postup není zcela bez rizika. Program však měří rozsah nejistot a vydává doporučení ohledně jejich důsledků pro pacienty, kliniky a zdravotnické organizace.

Program zahrnuje poradní výbor pro intervenční postupy (IPAC) a tým zaměstnaný společností NICE, který vykonává technické úkoly a řízení projektů. Všichni členové výboru jsou nezávislí na NICE. Program většinou zkoumá postupy nejen nové, ale i ty

zavedené, pokud existuje nejistota ohledně jejich účinnosti nebo bezpečnosti. Rovněž aktualizuje pokyny pro intervenční postupy, pokud dojde ke změně důkazní základny.

Proces a metody jsou navrženy tak, aby zajistily, že pro NHS budou spolehlivé pokyny vyvinuty otevřeným, transparentním a včasným způsobem, s náležitým přispěním konzultantů a dalších zúčastněných stran. Výbor vydává doporučení, týkající se postupu, na základě důkazů o jeho účinnosti a bezpečnosti. Účinnost i bezpečnost mohou být ovlivněny určitými proměnnými, které mohou být zveřejněny či nezveřejněny. Jedná se například o individuální a odlišné přístupy zařízení používané k provádění postupů.

Výsledky mnoha postupů jsou ovlivněny výcvikem, zkušenostmi a schopnostmi osob provádějících intervence. To se týká zejména postupů, které vyžadují velké technické dovednosti, jako jsou komplexní laparoskopické operace. Řada postupů má křivku učení, ovlivňující jak výsledky v publikovaných studiích, které se používají jako důkazy, tak i výsledky pro klinické lékaře, kteří začínají zavádět nové postupy.

Odborní poradci jsou cenným zdrojem rad o postupech, které představují konkrétní technologické výzvy a problémy nebo pro které je žádoucí zvláštní školení. Tyto úvahy mohou ovlivnit doporučení ohledně postupu a často se promítají do doporučení týkajících se školení.

V pokynech NICE je třeba brát v úvahu, že nová zařízení mohou být uvedena na trh kdykoli během vývoje pokynů nebo po jejich zveřejnění. Technologie se může rychle rozvíjet. To znamená, že výsledky účinnosti i bezpečnosti uvedené v publikované literatuře nemusí odpovídat současné praxi při používání technologicky vyspělejších zařízení. Další technologický pokrok může dále změnit výsledky.

Výbor vydává doporučení na základě dostupných důkazů, přičemž má na paměti, že hodnotí spíše postup než konkrétní prostředek. Pokyny mohou odkazovat na potenciálně důležitý vliv různých zařízení, na bezpečnost nebo účinnost postupu nebo na rychlý technologický vývoj popsaný odbornými poradci, společnostmi nebo jinými zdroji.

Porovnání účinnosti nového postupu s účinností zavedených postupů je vhodné, pokud se používají k léčbě stejného stavu a existují dobře zavedené alternativy. To platí také pro bezpečnost. Frekvence a závažnost komplikací jakéhokoli zavedeného postupu se používá jako měřítko, podle kterého se posuzují komplikace spojené s novým postupem.

Porovnání účinnosti je jednoduché, pokud jsou k dispozici randomizované studie porovnávající zavedené a nové postupy. Cílem takového srovnání je zajistit, aby nový postup fungoval přinejmenším stejně jako zavedená léčba. Nový postup může mít další výhody, například je méně invazivní nebo umožňuje rychlejší rekonvalescenci. Nejdůležitějším aspektem každého srovnání bezpečnostního profilu nového postupu s profilem zavedených postupů je zajistit, aby nový postup nebyl méně bezpečný.

Přímé srovnání však často není možné a posouzení účinnosti a bezpečnosti nového nebo zavedeného postupu je třeba učinit nepřímě nebo na základě názorů odborných poradců. Porovnání může být zvláště obtížné, pokud jsou zveřejněné údaje o zavedeném postupu omezené. U některých běžných a zavedených postupů existuje jen málo důkazů o jejich účinnosti u vybraných indikací nebo o jejich bezpečnostním profilu, zejména pokud jde o výskyt neobvyklých, ale závažných komplikací.

Žádný postup není zcela bezpečný a všechny zásahy jsou spojeny s určitými riziky. Rozhodnutí týkající se bezpečnosti musí být učiněny v kontextu přirozené anamnézy léčeného nebo vyšetřovaného stavu a dostupných alternativních způsobů léčby.

Je důležité zdůraznit rozdíl mezi doporučením, založeným na posouzení výboru, že důkazy o bezpečnosti jsou přiměřené, a konceptem, že postup je bezpečný. Pokud se výbor domnívá, že důkazy o bezpečnosti jsou přiměřené z hlediska kvantity a kvality, znamená to, že existuje dostatek údajů, které by mohly informovat o rozhodnutí o bezpečnosti. Postup však může být spojen s významnými riziky závažných komplikací. Má se však za to, že o těchto komplikacích a jejich četnosti je známo dost informací, aby bylo možné navrhnout doporučení pro použití postupu.

Při hodnocení bezpečnosti se bere v úvahu závažnost i frekvence nežádoucích účinků. Nízké riziko velmi škodlivých komplikací je obecně považováno za závažnější bezpečnostní problém než vysoké riziko menších komplikací. A co je nejdůležitější, pacienti (nebo jejich rodiče či pečovatelé) by měli být informováni a měli by rozumět rizikům, která mohou proceduru provázet. To znamená objasnit jim všechna známá rizika a komplikace, společně s existencí určité míry nejistoty ohledně četnosti komplikací, zejména těch méně častých, ale zato závažných.

Počet nahlášených případů, které jsou považovány za dostatečné pro přijetí nebo podporu rozhodnutí týkající se bezpečnosti postupu, je ovlivněn přirozenou historií obtíží, prevalencí potíží a očekávání nepříznivých nežádoucích událostí.

U postupu, který se používá k léčbě vzácného, ale rychle progredujícího stavu, lze údaje o bezpečnosti považovat za přiměřené na základě pouze několika hlášených případů. Naproti tomu, pokud jde o postup pro běžný stav, který závažným způsobem neohrožuje zdraví, a byly vzneseny teoretické obavy ohledně možné, neobvyklé, ale závažné komplikace, může být pro přiměřené posouzení jeho bezpečnosti zapotřebí velké množství, dobře nahlášených případů.

Rozhodnutí týkající se bezpečnosti jsou silně ovlivněna úplností informací. Některé studie objasňují, že bezpečnostní výsledky nebyly hlášeny vůbec, zatímco jiné studie vykazují komplikace velmi podrobně. Při rozhodování o bezpečnosti vznikají zvláštní problémy, pokud studie nehlásí žádné nepříznivé události, ale nedokážou objasnit, zda k nim nedošlo, nebo zda události nebyly jednoduše zaznamenány nebo ohlášeny, nebo když se frekvence nežádoucích účinků mezi jednotlivými studiemi výrazně liší.

Některé postupy představují riziko nepříznivých událostí, které se projeví pouze v dlouhodobém horizontu. Pravděpodobnost, že k tomu dojde, může být buď naznačena povahou postupu (například vložení protézy), nebo zvýšena odbornými poradci na základě jejich zkušeností. Nedostatek dlouhodobých bezpečnostních údajů je častým problémem. Pokud existují nejistoty nebo obavy ohledně dlouhodobé bezpečnosti v souvislosti se závažností léčeného stavu, může výbor rozhodnout, o nedostatečnosti bezpečnostních údajů. Je-li riziko pozdních nepříznivých událostí pouze teoretické nebo dostatečně vzdálené, může být přijato rozhodnutí o jejich hlášení, pokud nastanou, a informovat o tom budoucí praxi [5] [6].

2.4 Regulace zdravotnických prostředků

Medical Device Regulation (MDR) je Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2017/745 o zdravotnických prostředcích. Toto nařízení stanoví pravidla pro uvádění, dodávání na trh nebo uvádění zdravotnických prostředků a jejich příslušenství do provozu v EU. Důvodem pro vznik tohoto nařízení byly také doložené problémy s bezpečností zdravotnických prostředků uváděných na trh. Přispěla k tomu i zastaralá a nejednotná legislativa. Cílem nařízení je bezpečnost výrobků v celé EU, jednotná pravidla pro všechny, lepší informovanost a podpora podniků.

Uvedení prostředku na trh nebo do provozu nastane jen tehdy, jestliže splňuje požadavky tohoto nařízení spolu s předpokladem, že je v pořádku dodán, správně instalován, udržován a používán v souladu se svým určeným účelem. Vyžaduje se splnění obecných požadavků na bezpečnost a účinnost (přičemž se zohledňuje jeho daný účel).

Musí dosahovat účinnosti, jež určuje jejich výrobce. Musí být navrženy a vyrobeny tak, aby vhodně plnily daný účel v běžných podmínkách používání. Musí být bezpečné a účinné, neohrožovat klinický stav nebo bezpečnost pacientů a nepoškozovat zdraví uživatelů ani dalších osob. Předpokládá se, že všechna rizika, která by mohla s těmito prostředky souviset, jsou přijatelná v porovnání s jejich benefity pro pacienta, které z účinnosti prostředku vycházejí.

Výrobce musí mít zaveden systém řízení rizik, který pomáhá identifikovat a analyzovat známá a předvídatelná rizika související s prostředky. Opatření sloužící ke kontrole rizik, jež výrobci zvolí, musí být v souladu se zásadami bezpečnosti a zároveň má brát ohled na obecně uznávaný nejnovější vývoj. Aby došlo ke snížení nebezpečí, musí výrobci řídit rizika tak, aby zbytkové riziko, které může vést k dalšímu nebezpečí, a rovněž celkové riziko bylo považováno za přijatelné.

Výrobci mají za úkol vyloučit nebo snížit míru rizika na nejnížší možnou hranici, a to prostřednictvím bezpečného návrhu a výroby prostředků. V některých případech je vhodné přijmout jistá ochranná opatření, jestliže se jedná o rizika, která nelze vyloučit. Důležitou součástí je poskytnutí veškerých informací pro zajištění bezpečnosti (preventivní opatření) či zajištění odborného školení pro uživatele.

U všech prostředků musí být přiloženy informace vedoucí k identifikaci prostředku a jeho výrobce. Veškeré údaje o bezpečnosti a účinnosti, které jsou relevantní pro uživatele, případně další zainteresované osoby. Tyto informace mohou být uvedeny na samotném prostředku, obalu nebo v návodu k použití. Pokud má výrobce internetové stránky, jsou na nich k dispozici s pravidelnou aktualizací.

Toto nařízení také udává, že se musí provést preklinické zkoušky (elektrické a funkční zkoušky, zkoušky na biologickou bezpečnost), které jsou provedeny před klinickým hodnocením. Cílem je odhalit velká bezpečnostní rizika ještě před tím, než se prostředek použije v klinickém výzkumu.

Výrobci musí zavést a uplatňovat systém sledování po uvedení na trh. Tento systém shromažďuje a analyzuje informace, které se týkají bezpečnosti a účinnosti daného prostředku. Monitoring těchto dat trvá po celou dobu provozu a napomáhá určit preventivní a nápravná opatření. U zdravotnických prostředků tříd IIa, IIb a III musí výrobci vypracovat pravidelně aktualizovanou zprávu, týkající se bezpečnosti. Zpráva obsahuje souhrn výsledků a analýz dat o sledování po uvedení prostředku na trh. U prostředků třídy IIb a III musí být zpráva o bezpečnosti aktualizována alespoň jedenkrát za rok. U prostředků třídy IIa je aktualizace zprávy prováděna podle potřeby, nejméně však jedenkrát za dva roky [7].

2.4.1 Hodnocení bezpečnosti před uvedením na trh

Klinické hodnocení daného prostředku je nepřetržitý proces, jehož smyslem je kritické vyhodnocení klinických údajů, osvědčení bezpečnosti a účinnosti prostředku. Dále je na prostředku provedeno zhodnocení nežádoucích vedlejších účinků a přijatelnosti poměru přínosů a rizik. Klinické hodnocení musí být provedeno důkladně a objektivně. Je také zapotřebí zohledňovat příznivé i nepříznivé údaje a výsledky. Velikost a intenzita musí být přiměřené a musí odpovídat povaze, klasifikaci, určenému účelu a rizikům daného prostředku, jakož i tvrzením výrobce ohledně tohoto prostředku. Závěry musí být zdokumentovány v závěrečné zprávě. Hodnocení provádí hodnotitel, což je odborník, jenž má znalosti o daném prostředku, vývoji zdravotnických prostředků společně s klinickým zkoušením, biostatistikou a oblastí, kde má být prostředek následně používán.

Klinickými údaji jsou data o bezpečnosti a účinnosti, které vyplývají z užití prostředku. Tyto informace se zjišťují prostřednictvím jedné či více klinických zkoušek. Dále se může jednat o jiné studie uváděné v odborné literatuře, které se týkají zdravotnického prostředku, u kterého byla prokázána shoda s našim hodnoceným prostředkem. Další údaje je možné čerpat například z publikovaných odborných zpráv.

Jedním ze způsobů, jak provést klinické hodnocení, je klinická zkouška. Klinická zkouška znamená použití zdravotnického prostředku na osobách hodnocených v procesu zkoušení u poskytovatelů zdravotních služeb. Zkouška se řídí plánem, ve kterém je

uveden důvod, účel, cíle a postup provedení zkoušky. Cílem je ověřit, zda je hodnocený prostředek vhodný pro používání, zda plní své funkce, především z hlediska bezpečnosti a účinnosti. Dalším úkolem těchto zkoušek je upřesnit možné nežádoucí účinky hodnoceného zdravotnického prostředku. Pokud jsou klinické zkoušky prováděny dle jednotného plánu na více pracovištích, více zkoušejícími, jedná se o multicentrickou klinickou zkoušku [8].

Klinické studie reprezentují jedny z velmi kvalitních zdrojů informací a dat. Ty lze využít k hodnocení intervencí. Studie jsou tvořeny podle předem připraveného protokolu. Využití těchto dat ovšem může mít své limity. Problém nastává v případech, kdy chceme tato data využít k farmakoekonomickému hodnocení. Je to z toho důvodu, že se sbíraná data zaměřují jen na hodnocení efektu či bezpečnosti léčby. To může představovat zkreslení důsledků. Hlavním důvodem provádění klinických studií je prokázání bezpečnosti a účinnosti léčivých přípravků. To následně vede k registraci přípravku a jeho uvedení na trh [9].

Tabulka 2.1: Srovnání klinické studie a FE hodnocení [9]

Klinická studie	Farmakoekonomické hodnocení
Prokázání efektu	Stanovení úhrady, FEK analýzy
Dodržování protokolu	Běžná klinická praxe
Vybrání pacienti dle kritérií	Běžná populace pacientů
Shodné pro všechny zapojené osoby	Odlišné postupy
Kontroly výsledků, monitoring dat	Monitoring většinou neprobíhá

2.4.2 Systém vigilance v ČR

Pro oblast zdravotnických prostředků v České republice (ČR) máme ze zákona nastavený systém vigilance. § 69 odst. 1 zákona č. 268/2014 Sb., o zdravotnických prostředcích a o změně zákona č. 634/2004 Sb., o správních poplatcích, ve znění pozdějších předpisů definuje systém vigilance takto: „*systém oznamování a vyhodnocování nežádoucích příhod a bezpečnostních nápravných opatření týkajících se zdravotnických prostředků*“.

Smyslem tohoto systému je zlepšit ochranu zdraví, bezpečnost pacientů a osob používajících zdravotnický prostředek. Tohoto cíle má být dosaženo pomocí snížení pravděpodobnosti výskytu opakování stejného typu nežádoucích účinků na různých místech v rozličnou dobu. Výrobce zdravotnického prostředku musí Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) písemnou formou oznámit nežádoucí příhodu, která souvisí s jeho prostředkem. Tato povinnost musí být splněna co nejdříve, nejpozději do patnácti dnů od zjištění události.

Osoby, poskytující zdravotní službu, údržbu, převoz nebo servis a které shledají podezření na nežádoucí událost, vzniklou při používání zdravotnického prostředku, jsou taktéž povinny písemnou cestou sdělit tuto skutečnost výrobci a nahlásit ji na SÚKL nejpozději do patnácti dní.

Toto oznámení musí obsahovat potřebné informace – číslo pro identifikaci prostředku, popis nežádoucí události, kde a kdy vznikla, popis výrobce (adresa, název) a co nežádoucí příhoda způsobila. Jakmile se výrobce dozví o podezření, musí ihned zahájit šetření. Poté zašle na SÚKL závěrečné hlášení o výsledku šetření a přijatých opatřeních. Ten následně zpravu prošetří. Pokud došlo k nežádoucí události, musí výrobce zhodnotit rozsah rizika a stanovit nápravná opatření k zajištění bezpečnosti a tato opatření společně s bezpečnostním upozorněním oznámí (v českém a anglickém jazyce). Poté výrobce zajistí provedení nápravných opatření a do deseti dnů po dokončení opět informuje SÚKL. Bezpečnostní nápravné opatření v terénu je takové, jež přijímá výrobce, ať už z technických nebo lékařských důvodů, proto, aby se zabránilo či snížilo riziko závažné nežádoucí příhody v souvislosti s daným prostředkem. Naopak bezpečnostní upozornění pro terén je sdělení, které zasílá výrobce uživatelům a spotřebitelům prostředku v návaznosti na bezpečnostní nápravná opatření v terénu [10].

2.5 Farmakovigilance

Farmakovigilance je definována jako dohled nad registrovanými léčivými přípravky. Tento dozor má vést k zajištění co nejvyšší bezpečnosti. K této činnosti patří odhalení, hodnocení a prevence nežádoucích účinků farmak. Farmakovigilanci v České republice zajišťuje taktéž Státní ústav pro kontrolu léčiv [11].

2.5.1 Hodnocení bezpečnosti před uvedením na trh

Preklinické testování je součástí vývoje léčiv. Využívá se testování na buňkách, tkáních nebo zvířatech, nikoli na lidech. Hlavním cílem je určit bezpečnost léčivého přípravku. Preklinické testování zkoumá jakékoli škodlivé účinky léku na organismus v důsledku jeho farmakologie. Informace z testování se používají při plánování klinických hodnocení na lidech. Používají se k rozhodnutí, jaká počáteční dávka a v jakém rozsahu by měla být použita. Testování také navrhuje, jaké klinické příznaky je třeba hledat, aby byl zjištěn nežádoucí účinky [12].

Samotný klinický vývoj léku se skládá ze čtyř fází z hlediska jejich cílů a vlastností. Tyto fáze navazují na preklinické testování. Klinické studie fáze I se provádějí na vyhrazených lůžkových klinikách, kde může účastníky pozorovat odborný personál. První pokusy u člověka se přednostně provádějí na jednom místě, s několika bezpečnostními opatřeními proti neočekávaným závažným nežádoucím účinkům. Tato opatření zahrnují okamžitý přístup personálu a vybavení pro akutní nouzové situace a rychlou dostupnost zařízení jednotky intenzivní péče.

Studie fáze I se obvykle provádějí na malém počtu ($n = 20 - 100$) zdravých dobrovolníků, protože cíle jsou neterapeutické. Cílem je tedy bezpečnost a snášenlivost, farmakokinetika a farmakodynamika léčiva. Menší část studií se provádí u nemocných pacientů, protože některé hodnocené léčivé přípravky jsou příliš toxické na to, aby mohly být podávány zdravým účastníkům. Navzdory rozsáhlému a důkladnému preklinickému testování nelze před prvními zkouškami na lidech zcela odhalit všechny vedlejší účinky. V důsledku této nejistoty mohou studie fáze I představovat značná rizika [13].

Navazující fáze II začíná po úspěšném dokončení I. etapy. Jedná se o terapeuticky výzkumnou část. Během ní je zkoušený léčivý přípravek testován na účinnost a bezpečnost. Cílem je objevit terapeutický účinek a optimální dávku, aby nedošlo k toxicitě. Studie prováděné během fáze II jsou obvykle průzkumné studie, které zjišťují, zda může být lék vhodnou medikací pro zamýšlené onemocnění nebo stav.

Pokusy fáze II se provádějí na větších skupinách účastníků ($n = 100 - 500$). Lék se již podává pacientům s onemocněním. Účastníci jsou obvykle vybíráni na základě několika pevně stanovených kritérií, což znamená, že studovaná populace je relativně homogenní. Takový popis studované populace pomáhá při interpretaci výsledků studie.

Pokusy fáze II musí také shromažďovat informace o nejlepších úrovních podaných dávek. Obvykle se testuje při maximální tolerované dávce. Zkoušky se provádějí ve zdravotnických zařízeních a soukromých klinikách. Typ zkoušky může být otevřený, zaslepený, srovnávací či vícedávkový [14].

Fáze III je terapeutickým potvrzujícím stádiem. Cílem je potvrzení účinnosti a bezpečnosti. Tuto fázi charakterizují velké studie ($n = 1000 - 5000$), prováděné v různých lékařských institucích, formou multicentrické, zaslepené a srovnávací zkoušky. Ve IV. fázi již máme skutečná data, bezpečnostní dohled (farmakovigilanci) a optimalizaci terapie schválených léčivých přípravků. Charakteristikou fáze IV je velký počet pacientů, dlouhodobá hodnocení a další vývoj (např. nové indikace) [15].

2.5.2 Evropská agentura pro léčivé přípravky

Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) se opírá o výsledky klinických hodnocení prováděných farmaceutickými společnostmi, aby mohla vypracovat svá stanoviska k registraci léčivých přípravků. Ačkoli k povolení klinických hodnocení dochází na úrovni členských států, hraje agentura klíčovou úlohu při zajišťování a uplatňování standardů správné klinické praxe v celém evropském hospodářském prostoru. Spravuje také databázi klinických hodnocení prováděných v EU.

Údaje z klinických hodnocení jsou zahrnuty do zpráv o klinických studiích, které tvoří velkou část dokumentace k žádosti předložené farmaceutickými společnostmi, které žádají o registraci prostřednictvím agentury. Posouzení jsou založena na čistě vědeckých kritériích a určují, zda dotyčné léčivé přípravky splňují nezbytné požadavky na kvalitu, bezpečnost a účinnost v souladu s právními předpisy EU [16].

EMA zřizuje výbor pro hodnocení rizik farmakovigilance (PRAC), který je zodpovědný za posuzování všech aspektů řízení rizik a sledování bezpečnosti humánních léčivých přípravků. Cílem je posílit sledování bezpečnosti léčiv v celé Evropě. To zahrnuje detekci, posouzení, sdělování rizika nežádoucích účinků při zohlednění terapeutického účinku léčiva. Dále návrh a vyhodnocení postregistračních studií bezpečnosti a farmakovigilanční audit [17].

EMA nemá žádný vliv na rozhodování o stanovení ceny a úhradě. K usnadnění těchto procesů však agentura spolupracuje s orgány pro posuzování zdravotnických technologií (HTA), které posuzují relativní účinnost nového léku ve srovnání s existujícími léky, a plátcí zdravotní péče v EU, kteří se zabývají nákladovou efektivitou léku, jeho dopadem na rozpočty na zdravotní péči a závažnost nemoci [18].

Jakmile je léčivý přípravek povolen pro použití v EU, EMA a členské státy EU neustále sledují jeho bezpečnost, a pokud nové informace naznačují, že tento léčivý přípravek již není tak bezpečný a účinný, jak se původně myslelo, podniknout patřičná opatření.

Sledování bezpečnosti léčiv zahrnuje řadu rutinních činností:

- Posouzení způsobu, jakým budou rizika spojená s léčivem řízena a sledována, jakmile bude schválen.
- Nepřetržité sledování hlášeného podezření na nežádoucí účinky uváděné pacienty a zdravotnickými pracovníky, identifikované v nových klinických studiích nebo hlášené ve vědeckých publikacích.
- Pravidelné vyhodnocování zpráv předkládaných společnostmi, která je držitelem rozhodnutí o registraci, o poměru přínosů a rizik léčivých přípravků v běžném životě.
- Posouzení koncepce a výsledků postregistračních studií bezpečnosti, které byly požadovány v době autorizace.

Agentura EMA může na žádost členského státu nebo Evropské komise také provést přezkoumání léčiva nebo skupiny léčivých přípravků. Obvykle jsou vyvolávány obavami týkajícími se bezpečnosti léku či účinnosti opatření vedoucí k minimalizaci rizika nebo rovnováhy přínosů a rizik tohoto léčivého přípravku [19].

2.6 Analýzy studií zabývající se bezpečností

Tato kapitola je zaměřena na analýzu několika studií, kde byla v rámci HTA hodnocena i bezpečnost a dále studie fáze I a II, zaměřené na přístrojovou techniku jako zdroje dat pro HTA studie. U některých studií je bezpečnost analyzována méně, jelikož v době provádění studií jsou některé bezpečnostní účinky neznámé či zkreslené. I díky tomu bývá často jednotlivé typy těžké porovnat. Nežádoucí účinky se totiž mohou projevit až za určitou dobu od zavedení technologie.

2.6.1 Léčivé přípravky

Sebastian S-Vega, 2017, léky na rakovinu

První hodnocená studie posuzuje celkové přežití, kvalitu života a bezpečnostní přínosy spojené s novými léky na rakovinu. Studie vznikla kvůli nedostatku důkazů zkoumajících dopady nově licencovaných léků pro léčbu rakoviny. Cílem studie je srovnat terapeutickou účinnost všech nově schválených léků v letech 2003–2013. Posuzováno bylo celkem 62 léků. Kontrolovanými parametry byly celkové přežití, kvalita života a bezpečnost. 53 léků bylo posuzováno anglickými, francouzskými a australskými agenturami HTA.

Z výsledků studie vyplývá, že 22 z 53 vzorků zvyšuje kvalitu života (QoL), ovšem 24 (45 %) je také spojeno se sníženou bezpečností u pacientů. Z 53 nových léků bylo 42 (79 %) spojeno s alespoň určitým zlepšením jednoho z kritérií. Závěrem autor říká, že ačkoli inovace na trhu s onkologickými léky přispěly ke zlepšení v terapii, rozsah a rozměr klinických přínosů se značně liší a mohou existovat důvody k pochybnostem, zda tvrzení o účinnosti přesně odpovídají skutečnosti.

V otázce bezpečnosti se pohlíželo na incidenci nepříznivých událostí nižší intenzity (1. a 2. stupeň), na výskyt vážných a závažných událostí (3. a 4. stupeň), na popis těchto intenzivnějších událostí (např. zánětlivé odpovědi), na čas do prvního výskytu nepříznivé události (od 3. stupně), na přerušení léčby či snížení dávky, na celkovou toleranci, na úmrtí, spojená s léčbou a na názory klinického experta. Bylo zjištěno, že 8 z 53 léčiv (15 %), které byly hodnoceny agenturami HTA, zvýšilo bezpečnost. Mnohem větší podíl (24, což tvoří 45 %) však snížil bezpečnost u pacientů. 10 léků (19 %) bylo spojeno se smíšenými důkazy a 11 (21 %) neprokázalo žádný rozdíl v bezpečnosti ve srovnání s alternativní léčbou [20].

Collins, 2016, léčba statiny

Další odborný přehledový článek interpretuje důkazy o účinnosti a bezpečnosti léčby statiny u pacientů s hypercholesterolémií. Cílem tohoto přehledu je informovat lékaře, pacienty a veřejnost o terapii statiny v rámci prevence infarktu a mrtvice. Vysvětluje, jak důkazy, které jsou k dispozici z randomizovaných kontrolovaných studií (RCT), poskytují spolehlivé informace o účinnosti a bezpečnosti této léčby. Rozsáhlé důkazy ze studií ukazují, že léčba snižuje riziko závažných vaskulárních příhod (koronárních úmrtí nebo infarktů myokardu a mozkových příhod) přibližně o jednu čtvrtinu. Bylo prokázáno, že léčba také snižuje riziko vaskulárního onemocnění během každého roku, kdy se užívá. Jedinými závažnými nežádoucími příhodami, u nichž bylo prokázáno, že jsou způsobeny dlouhodobou léčbou statiny, jsou myopatie (svalová bolest nebo slabost, spojená s velkým zvýšením koncentrace kreatinkinázy v krvi), nástup diabetu mellitu a pravděpodobně i hemoragické cévní mozkové příhody. Typicky by léčba 10 000 pacientů po dobu 5 let s účinným režimem způsobila asi 5 případů myopatie, 50 – 100 nových případů diabetu a 5 – 10 hemoragických mozkových příhod. Tyto údaje byly zohledněny v poměru přínosů a škod, kde výsledkem byl přesto vyšší přínos [21].

Fernández, 2006, léčba osteoartritidy

Osteoartritida je časté onemocnění pohybového aparátu u pacientů starších padesáti let. Může se objevit u všech kloubů, ale nejvíce postihuje ruce, kolena, kyčle a páteř. Rizikovými faktory jsou tělesná hmotnost, typ pracovní činnosti či sportovní aktivita. Tento systematický přehled se proto snažil zjistit účinnost a bezpečnost kyseliny hyaluronové při intraartikulární léčbě kyčelní osteoartritidy. Kyselina hyaluronová je organický polysacharid a je součástí různých tkání. U osteoartritidy je však její množství v pojivové tkáni sníženo. Do zkoumaného přehledu bylo zařazeno 7 studií. Ze studií však vyplynulo, že chybí přesvědčivé údaje a nelze tedy jasně určit účinnost podání kyseliny hyaluronové v této léčbě. Existuje pouze odhad účinnosti na 40 – 60 %. Pokud jde o bezpečnost léčby, studie nezahrnovaly žádné nežádoucí účinky. Jedinou komplikací byla lokální bolest po aplikaci injekce. V důsledku toho bylo v řadě zahrnutých studií podáváná látka s lokálním anestetikem [22].

Warmuth, 2012, substituce fibrinogenu

Dostatečná plazmatická hladina fibrinogenu je důležitá pro tvorbu fibrinové sraženiny a hemostázy. Toto hodnocení je zaměřeno na účinnost a bezpečnost substituce koncentráту fibrinogenu v perioperačním prostředí a při masivním krvácení. Celkově tři ze čtyř studií získaly hodnocení bezpečnosti substituce koncentráту fibrinogenu. Tyto tři studie obsahovaly 53 pacientů (26 v intervenční skupině a 27 v kontrolní skupině). Nežádoucí účinky hlášené buď v intervenční nebo kontrolní skupině zahrnovaly infarkt myokardu, plicní embolii, okluzi štěpu, krvácení, závažné neurologické příhody, fibrilaci síní a selhání ledvin. Celkem 3 z 26 (12 %) pacientů

v intervenční skupině zaznamenali nežádoucí účinky, zatímco 12 z 27 (44 %) pacientů v kontrolní skupině nemělo žádné nežádoucí účinky. Úmrtnost byla hlášena ve dvou RCT studiích obsahujících celkem 33 pacientů, 16 v intervenční a 17 v kontrolní skupině. Do 30 dnů od podání koncentráту fibrinogenu nezemřeli v intervenční skupině žádní pacienti z žádné ze studií. V jedné studii zemřeli dva pacienti v kontrolní skupině.

Závěrem dle autora ze studií vyplynulo, že podávání koncentráту fibrinogenu zlepšilo pevnost sraženiny, snížilo potřebu dalších krevních derivátů a výrazně snížilo pooperační krvácení. Navíc je tato metoda pravděpodobně bezpečná. Protože však všechny hodnocené studie měly nízkou kvalitu, musí být tato zjištění potvrzena dalšími RCT studii s dostatečnou velikostí a dlouhodobým sledováním [23].

Schmucker, 2012, srovnání léků

Standartní lék pro léčbu věkem podmíněné makulární degenerace se využívá ranibizumab. Lék je schválen agenturou EMA, avšak náklady léčiva jsou obrovské. Bevacizumab je schválen pro léčbu specifických forem rakoviny (metastatický kolorektální karcinom). Na rozdíl od ranibizumabu nebyl bevacizumab vyvinut pro léčbu degenerace, a proto pro tuto indikaci nebo způsob podání nemá žádné regulační schválení. Náklady na intravitreální podávání bevacizumabu jsou mnohem nižší než u ranibizumabu. Jedna dávka bevacizumabu je až čtyřicetkrát nižší než dávka ranibizumabu. Bezpečnost a snášenlivost bevacizumabu ve srovnání s ranibizumabem však dosud nebyla dostatečně hodnocena.

Výsledky provedených studií ukazují, že výskyt závažných očních nežádoucích účinků je nízký, ale naznačují potenciální bezpečnostní riziko související s léčbou bevacizumabem. Je zřejmé, že užívání nelicencovaného léku je méně bezpečné než používání licencovaného. U těch totiž kontrolní orgány sledují kvalitu výrobce. Souhrnné relativní riziko také ukazuje významně vyšší počet hospitalizací v důsledku sepse, pneumonie nebo gastrointestinálních potíží. Dále udává zvýšené riziko mimoočního krvácení po intravitreálním podání bevacizumabu. S jistotou nelze říct, zda má bevacizumab tak velké důsledky pro klinickou praxi. Je třeba dalších studií, které ovšem nebudou hodnotit pouze účinnost, ale také bezpečnost [24].

2.6.2 Intervence

Carrol, 2011, posouzení intervencí

Sticklerův syndrom je dědičná porucha kolagenových pojivových tkání a může ovlivnit tvorbu pojiva očí, uší, patra, čelisti a kloubů. Mezi projevy této poruchy syntézy kolagenu patří krátkozrakost, šedý zákal, problémy vedoucí k odchlípení sítnice, možná slepota, ztráta sluchu, abnormality obličeje včetně rozštěpu patra a kloubní problémy. Mezi terapeutické zásahy, které eliminují odchlípení sítnice, patří kryoterapie a laserová terapie. Posoudit, která intervence je lepší nelze, protože neexistuje žádný konsensus ohledně osvědčených postupů. Cílem tohoto systematického přehledu bylo zhodnotit klinickou účinnost retinálních intervencí pro prevenci odchlípnutí sítnice u osob s tímto syndromem. Dalším cílem bylo zhodnotit bezpečnost (stanovit počet a typy nežádoucích příhod nebo komplikací) spojených s těmito intervencemi.

Údaje uvedené ve zkoumaných studiích však neumožňují vytvořit spolehlivý odhad účinku pro kryoterapii nebo laserovou terapii ve srovnání s jinými intervencemi. Účinnost těchto intervencí je tak nejistá. Je to proto, že obě studie jsou vystaveny vysokému riziku zkreslení v důsledku nedostatečné srovnatelnosti skupin. Dalším ovlivňujícím faktorem je věk, délka sledování nebo hodnocení pouze malého vzorku osob. Vzhledem k absenci kvalitních studií, které by přímo porovnávaly tyto dvě intervence, je relativní účinnost i bezpečnost obou intervencí nejistá [25].

Georgiou, 2017, bezpečnost nového postupu

Akutní apendicitida je jedna z nejčastějších náhlých příhod břišních. Touto diagnózou trpí až 8 % dětí s akutní bolestí břicha. Základem léčby akutní apendicitidy je chirurgický zákrok (apendektomie). Nicméně v posledních letech je tento postup zpochybněn. Jako alternativa chirurgického zákroku k léčbě nekomplikované apendicitidy u dětí byla navržena konzervativní léčba pomocí antibiotik bez nutné operace. Nové údaje naznačují, že antibiotika bez chirurgického zákroku mohou být účinnou léčbou. Chirurgie vyžaduje celkovou anestezii, která je relativně bezpečná, ale nese určitá rizika. Apendektomie je obecně považována za zákrok s nízkým rizikem, ale komplikace po operaci se vyskytují až u 7 % dětí.

Studie nezjistily žádné důkazy, které by naznačovaly, že je léčba bez operace nebezpečná. Žádná studie neuvádí obavy týkající se bezpečnosti související s použitím tohoto postupu a taktéž neuvádí žádné specifické nežádoucí účinky. Údaje také naznačují, že je metoda vysoce účinná. Údaje porovnané u dospělých naznačují, že antibiotická léčba akutní apendicitidy je stejně účinná jako u dětí. Nedávný systematický přehled dospělých zjistil, že antibiotika byla zpočátku účinná v 84 %, z nichž 79 % nemělo žádný další problém během jednoho roku sledování [26].

2.6.3 Přístrojová technika

Ottardi, 2017, srovnání přístrojů

Srovnávací analýza jednorázové a opakovaně použitelné sady pedikulárních šroubů pro bederní artrodézu. Tato chirurgická technika spočívá v upevnění jednoho nebo více pohybových segmentů pomocí pedikulárních šroubů a tyčí. Operace páteře pomocí těchto technik je drahá a má významný dopad na rozpočty nemocnic a zdravotnických systémů. Cílem této studie bylo provést kompletní posouzení zdravotnické technologie srovnávající jednorázovou přístrojovou sadu s přístrojem pro opakované použití.

Standardní opakovaně použitelná technologie je spojena s vyšší úrovní bezpečnosti, a to i v případě, že soupravy na jedno použití jsou výhodné pro zajištění bezpečnosti jak zdravotnických pracovníků, tak pacientů. Bezpečnost pacientů (pokud jde o hodnocení nežádoucích účinků) a zdravotnických pracovníků, jakož i dopad na životní prostředí související s používáním různých technologií, byla zkoumána na úrovni pěti stupňů. Likertova stupnice, od minima 1 (nejhorší dopad) do maxima 5 (nejlepší dopad) [27].

Tabulka 2.2: Výsledky srovnání údajů [27]

BEZPEČNOST	Opakovatelné použití	Jednorázová sada
Nepříznivé události	4	4
Bezpečnost zdravotnických pracovníků	4	4,2
Bezpečnost pacientů	4	4,1
Zásah do životního prostředí	3,95	2,5
Průměrná hodnota	3,99	3,70

Vergote, 2018, terapie fáze II

Rakovina vaječníků patří mezi nejčastější gynekologické malignity a je jednou z příčin úmrtí na rakovinu u žen na celém světě. Tzv. TTFields je antimitotická terapie, která zahrnuje kontinuální dodávání střídavých elektrických polí s nízkou intenzitou při mezilehkých frekvencích do oblasti nádoru. TTFields jsou podávány neinvazivně pomocí sad aplikovaných na kůži obklopující nádor a připojené k malému přenosnému lékařskému zařízení. INNOVATE (EF-22) byla fáze II, jednoramenné, multicentrické klinické studie jako zkušební testování TTFields (200 kHz) doprovázené týdenním podáváním cytostatika paklitaxelu. Do studie provedené na čtyřech místech v Belgii, Švýcarsku a Španělsku bylo zařazeno celkem 31 pacientů. Primárním koncovým bodem

v této studii byla závažnost a frekvence nežádoucích účinků souvisejících s léčbou po podání TTFields v kombinaci s paklitaxelem.

Byly zaznamenány tyto nežádoucí účinky: poruchy krvetvorby, oční poruchy, gastrointestinální poruchy, komplikace v místě aplikace, infekce, poruchy metabolismu, nervového systému a další. 17 pacientů mělo nežádoucí účinek 3. – 4. stupně. To však lze přičíst vyššímu stádiu choroby a celkovému stavu pacienta. Nejčastěji se jednalo o hematologické, gastrointestinální a respirační potíže.

Předchozí klinické studie, zkoumající TTFields, označily za jedinou nepříznivou událost, o níž bylo hlášeno, že je spojena s podáváním TTFields, kožní toxicitu. Tato toxicita je obvykle projevuje jako dráždivá kontaktní dermatitida a pravděpodobně souvisí s chronickým vystavením epidermis dráždivým látkám, které jsou součástí polí měničů. Ačkoli kožní toxicita byla hlášena u většiny pacientů, pouze dva měli dermatitidu stupně 3. S podáváním TTFields nesouvisely žádné systémové toxicity ani závažné nežádoucí účinky. Závěrem lze říci, že výsledky této studie ukazují, že TTFields (200 kHz) v kombinaci s týdenním podáváním paklitaxelu jsou dobře tolerovány. Tyto výsledky podporují další vyhodnocení této léčebné modalit v randomizované studii fáze 3, kombinující TTFields s týdenním paklitaxelem [28].

Yu, 2016, léčba fáze II

Játra jsou nejčastějším metastatickým orgánem maligních onemocnění gastrointestinálního traktu. Systémová nebo lokální chemoterapie je hlavní léčbou metastáz v játrech. Ozáření celých jater je paliativní možností pro rozsáhlé jaterní metastázy, které způsobují bolest, z důvodu roztažení jater a zhoršení jaterních funkcí. Pro zlepšení výsledků celkového ozáření bylo zkoumáno souběžné použití radiosenzibilizátorů s chemoterapií. Hypertermie je známou modalitou doplňkové radioterapie. Na základě těchto skutečností byla navržena studie fáze II k vyhodnocení účinnosti a toxicity celkového ozáření s hypertermií u pacientů s četnými chemorefrakterními jaterními metastázami z kolorektálního karcinomu.

Hodnocení bylo naplánováno na 1 měsíc po léčbě a hypertermii, poté každý měsíc po dobu tří měsíců. Při každém následném hodnocení byli pacienti podrobni klinickým a fyzickým vyšetřením. Bylo provedeno CT skenování a byla zkontrolována chemická profílace včetně funkce jater. Bylo sledováno 10 pacientů po jednom měsíci, 5 po dvou měsících a 4 pacienti po třech měsících.

Během léčebného období a sledování byla u čtyř pacientů detekována toxicita stupně III nebo vyšší. Všechny závažné toxicity byly spojeny spíše s progresí onemocnění než s léčbou. Sledovala se hladina hemoglobinu, AST, ALT, albumin, bilirubin a kreatinin. Laboratorní změny však nebyly významně odchýleny z intervalu fyziologických hodnot. Autoři se shodli, že kombinované celkové ozáření s hypertermií u pacientů s četnými chemorefraktivními jaterními metastázami z kolorektálního karcinomu by mohly být slibné a bez závažné toxicity související s léčbou [29].

Castro, 2020, imunoterapie fáze II

Senzibilizace na roztoče *Blomia tropicalis* (BT) je velmi častá v tropech a je významnou příčinou alergického astmatu. Alergenová imunoterapie (AIT) u BT může být terapeutickou možností. Cílem bylo posoudit terapeutický účinek a bezpečnost AIT u astmatu pomocí standardizované alergenové vakcíny BT subkutánně. Dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze II byla provedena u 35 dospělých (18 s léčbou a 17 s placebem), s mírným až středně těžkým astmatem.

Navzdory prospěšným aspektům AIT je bezpečnost injekčního podání hlavním problémem, protože závažné systémové reakce mohou představovat riziko ohrožující život. V této studii se frekvence nežádoucích účinků souvisejících s přípravkem podstatně nelišila od toho, co bylo hlášeno mezinárodně. Nebyly však zaznamenány žádné systémové alergické reakce, ale všechny reakce byly pouze lokální.

Nežádoucí účinky byly zaznamenány a klasifikovány jako lokální nebo systémové a okamžité nebo opožděné. Lokální reakce byly hodnoceny podle průměru erytému. Lokální okamžité reakce s průměrem menším než 5 cm a zpožděné reakce menší než 10 cm byly považovány za mírné. Systémové reakce byly odstupňovány podle měřítek světové alergologické organizace. Jako bezpečnostní ukazatele sloužily frekvence nežádoucích účinků a maximální tolerovaná dávka alergenu. Během této studie bylo podáno 720 injekcí, z toho 373 v aktivní skupině. Během léčby bylo 9 nežádoucích účinků. Všechny byly klasifikovány jako okamžité lokální reakce vyskytující se ve fázi zvyšování dávky. Důležité je, že nebyly hlášeny žádné systémové reakce [30].

El-Kamary, 2012, bezpečnost přístroje, fáze I

DNA vakcíny představují slibný, účinný a praktický způsob vyvolání imunitních odpovědí a mají oproti současným vakcínám několik důležitých výhod. Dodávání vakcinačních plazmidů však zůstává kritickým problémem. První DNA vakcíny hodnocené u zvířat byly aplikovány intramuskulární injekcí, a přestože došlo k určitému vychytávání plazmidů, došlo k četným selháním při vyvolání ochranné imunity. Od té doby byly vyvinuty zlepšené způsoby dodávání plazmidů do buněk a imunitní reakce na vakcíny se zlepšily. Elektroporace se objevila jako metoda, která výrazně zlepšuje intracelulární dodání DNA vakcín. Elektroporace zahrnuje aplikaci pulzních elektrických polí k vyvolání propustnosti buněk v tkáni. Obvyklými cílovými tkáněmi pro elektroporaci jsou svaly nebo kůže.

Tato studie hodnotila přenosný systém založený na elektroporaci, navržený pro dodání DNA vakcíny na kůži. Účelem této klinické zkoušky fáze I je zhodnotit bezpečnost a snášenlivost zařízení Easy Vax™ samostatně (bez DNA) u zdravých lidských subjektů.

Všech 10 dobrovolníků bylo sledováno po 5 a 60 minutách, 24 a 48 hodinách, aby byly zdokumentovány případné nežádoucí příhody a posoudila se tolerance. Na vizuální

analogové stupnici byla hodnocena snášenlivost. Dále se hodnotila dermální odezva, stav kůže a reakce. U prvních dvou dobrovolníků se prováděla zkouška na předloktí, ale kvůli vystřelující bolesti do palce se přešlo na deltoidní oblast.

Kromě bolesti, kterou měli první dva dobrovolníci při aplikaci dávky v oblasti předloktí, nedošlo k žádným jiným nežádoucím účinkům. Bolest po dávce aplikované v deltoidní oblasti byla již dobře akceptována.

Studie ukázala, že podávání elektroporačních dávek pomocí Easy Vax™ je dobře tolerováno, pokud je podáváno v deltoidních oblastech. Je možné provést několik aplikací najednou, což umožňuje podávání vyšších dávek DNA vakcíny. Ruční zařízení je optimální pro rozsáhlé očkovací potřeby. Podávání vakcín pomocí Easy Vax™ je velmi výhodné, protože elektroporace zvyšuje účinnost podávání, což snižuje potřebnou dávku. Bezpečnost této metody vakcinace je vysoká, protože nezahrnuje infekci živým virem, ale zavedení velmi malého množství definovaných DNA plazmidů specifických pro nemoc, o kterých je známo, že přispívají k ochranné imunitě.

Je třeba zmínit omezení. Jedná se o studii ve fázi I s omezeným počtem mladých zdravých dobrovolníků. Zařízení je třeba dále studovat u starších dospělých a malých dětí, které budou mít s největší pravděpodobností benefit z této formy aplikace [31].

2.7 Intraoperační radioterapie

Intraoperační radioterapie (IORT) je jedním z druhů radioterapie, kdy je tato léčba provedena již během operace. Poskytuje cílený přísun velké dávky ionizujícího záření do nádoru nebo na nádorové lůžko. Zaměřením pouze na cílové tkáně lze maximalizovat dávku do nádoru, přičemž okolní tkáně a orgány jsou exponovány pouze minimálně. U karcinomu prsu jsou to srdce, plíce, kůže a hrudní stěna. Tato technika umožňuje pacientovi potenciálně přijímat veškeré požadované záření v jednom ošetření spolu s chirurgickým zákrokem. Záření je dodáváno z bodového zdroje. Vhodně velký aplikátor je chirurgicky umístěn v nádorovém lůžku, aby prsní tkáně s rizikem lokální recidivy dostaly předepsanou dávku, zatímco pokožka a další orgány jsou chráněny [32].

Počáteční chirurgickou léčbou časného karcinomu prsu je obvykle prs zachovávající zákrok (BCS) nebo mastektomie. Následná pooperační radioterapie prsu externím paprskem (EBRT) je standardem péče o všechny pacientky s časně invazivním karcinomem prsu po BCS, pro nižší riziko recidivy a nižší riziko úmrtí na karcinom prsu. Možnou alternativou k pooperačnímu ozáření je již zmiňovaná IORT pomocí např. fotonového radioterapeutického systému INTRABEAM® (Carl Zeiss, Oberkochen, Německo). Zařízení INTRABEAM lze použít k dodání IORT do tkáně sousedící s resekční dutinou na běžném operačním sále v době operace [33]. Pro hodnocení léčby časného karcinomu prsu sloužila RCT studie TARGIT-A [34]. Tato studie srovnávala léčbu pomocí IORT s EBRT. Cílem bylo zjistit, zda léčba pomocí systému INTRABEAM

není horší než EBRT. Zúčastnilo se jí téměř 3 500 pacientek. Sekundárním výstupem studie bylo sledování bezpečnosti a nežádoucích účinků spojených s léčbou.

2.7.1 Bezpečnostní informace týkající se IORT

Bezpečnostní informace popisují následující tři tabulky. Ve všech tabulkách je uvedeno srovnání obou technik radioterapie, tedy IORT a EBRT. Tabulka 2.3 popisuje počet komplikací na jednoho pacienta. Tabulka 2.4 popisuje významné klinické komplikace. Tabulka 2.5 udává počet komplikací 6 měsíců po intervenci.

Tabulka 2.3: Počet časných komplikací ve studii TARGIT-A [34]

Počet komplikací na pacienta	IORT (n = 1113)	EBRT (n = 1119)
0	917 (82,4 %)	946 (84,5 %)
1	151 (13,6 %)	139 (12,4 %)
2	29 (2,6 %)	27 (2,4 %)
3	11 (1 %)	5 (0,4 %)
4	3 (0,3 %)	0
5	2 (0,2 %)	0
6	0	3 (0,3 %)
Jakákoli komplikace	196 (17,6 %)	174 (15,5 %)

Jak je vidět, výskyt jakékoli časně komplikace byl u obou léčených skupin podobný. Klinicky významné komplikace byly podobné i mezi skupinami, s výjimkou dvou (viz Tabulka 2.4).

Tabulka 2.4: Klinicky významné komplikace [34]

Komplikace	IORT (n = 1113)	EBRT (n = 1119)
Hematom vyžadující chirurgické odstranění	11 (1 %)	7 (0,6 %)
Serom (více než 3 aspirace)	23 (2,1 %)	9 (0,8 %)
Infekce	20 (1,8 %)	14 (1,3 %)
Poškození kůže	31 (2,8 %)	21 (1,9 %)
RTG toxicita (3. a 4. stupeň)	6 (0,5 %)	23 (2,1 %)
Celková toxicita	37 (3,3 %)	44 (3,9 %)

Serom vyžadující více než tři aspirace se vyskytoval častěji u žen léčených pomocí INTRABEAM než u žen užívajících EBRT (2,1 % vs. 0,8 %, $p = 0,012$), zatímco skóre RTG toxicity stupně 3 nebo 4 bylo naopak méně časté ve skupině INTRABEAM než ve skupině EBRT (0,5 % vs. 2,1 %, $p = 0,002$) [34]. Člen poradní skupiny pro toto hodnocení uvedl, že klinický dopad u pacientů s toxicitou stupně 3 nebo 4 je mnohem větší než u pacientů, kteří měli serom, vyžadující několik aspirací.

Tabulka 2.5: Komplikace 6 měsíců po randomizaci [35]

Komplikace	IORT (n = 1721)	EBRT (n = 1730)
Hematom, serom	4 (0,2 %)	2 (0,1 %)
Infekce	12 (0,7 %)	9 (0,5 %)
Poškození kůže	3 (0,2 %)	5 (0,3 %)
Celkové	19 (1,1 %)	16 (0,9 %)
RTG toxicita (3. a 4 stupeň)	4 (0,2 %)	13 (0,8 %)

Výskyt komplikací po šesti měsících byl nižší u obou léčených skupin. Zdá se, že mezi léčebnými skupinami nebyly žádné rozdíly u jednotlivých definovaných komplikací, související s operační ránou nebo v celkových komplikacích (1,1 % IORT vs. 0,9 % EBRT, $p = 0,599$). Výskyt komplikací souvisejících s radioterapií (skóre RTG toxicity stupně 3 nebo 4) zůstal vyšší u žen užívajících EBRT (0,8 %) než u žen užívajících IORT (0,2 %), ale rozdíl mezi skupinami již nebyl statisticky významný ($p = 0,29$) [35].

2.7.2 Ekonomické modely hodnocení nákladové efektivity IORT

Alvarado et al. [36] ve své analýze porovnává IORT a 6týdenní EBRT. Nákladová efektivita je provedena z celospolečenského hlediska. Model je koncipován v časovém horizontu 10 let s roční délkou cyklu. Pro posouzení nákladové efektivity byl sestrojen Markovův model se šesti stavy (stav bez onemocnění, bez nemoci po lokální recidivě + mastektomie, bez nemoci po lokální recidivě + lumpektomie, metastázy, smrt z jiných příčin a úmrtí v důsledku karcinomu prsu). Ve výsledku studie byla dominantnější léčba pomocí IORT nad EBRT ve všech analýzách citlivosti.

K opačnému výsledku dospěl Shah et al. [37]. Data pro tuto analýzu porovnávající IORT a EBRT pocházela ze studie TARGIT-A a ELIOT. Při analýze minimalizace nákladů by byla lepší IORT, ale když se zohlední veškerá úhrada, tzn. lékařské a další náklady na IORT, je lepší EBRT. Tato studie dospěla k výsledku, že EBRT je nákladově efektivnější než IORT.

Deshmukh et al. [38] porovnával konvenčně frakcionované ozařování celého prsu (5-7 týdnů) s hypofrakcionací (3 – 4 týdny) a IORT. Markovův model obsahoval 4 stavy (stav bez nemoci, lokální rekurence, metastázy a smrt). Ve výsledku této studie dominovala hypofrakcionace nad oběma typy léčby.

Patel et al. [39] porovnával IORT vs. šestitýdenní EBRT. Data o účinnosti byla odvozena ze studie TARGIT-A. Tato analýza navazuje na studii Alvarada et al. [36], na niž se odvolává s tím, že jeho studie byla provedena pouze v časovém rámci deseti let, zatímco tato se zaměřuje na celou dobu života pacienta. Dále uvádí, že se nezkoumaly dlouhodobé následky spojené s radiační expozicí ani u jedné z modalit. Důležitým doplňkem je dle autora zmíněné dlouhodobější zkoumání (po dobu života pacienta). Ve výsledku byla IORT dominantnější nad EBRT. Celkové náklady byly 53 179 USD vs. 63 828 USD a 17,86 vs. 17,06 QALY. V porovnání se studií od Shah, která zvažovala přímé i nepřímé náklady, tato počítala pouze s přímými. Analýza od Shah et al. [37] dále zahrnovala zvýšené náklady na lékařskou péči související s operačním časem u IORT, zatímco tato ne.

Data pro analýzu, kterou provedl Vaidya et al. [40], vychází ze studie TARGIT-A. Analýza je nastavena na populaci Velké Británie s perspektivou plátce zdravotní péče NHS. Analýzy nákladů a užitku (CUA) je simulována v časovém horizontu deseti let s roční délkou cyklu. Markovův model používá pět odlišných stavů (stav bez onemocnění, lokální recidiva, vzdálená recidiva, úmrtí na rakovinu prsu a úmrtí z jiných příčin). Výsledkem jeho studie je, že IORT je dominantní strategií nad EBRT, přičemž je méně nákladná a přináší vyšší zisk QALY (12 455 GBP vs. 13 280 GBP a 8,15 vs. 7,97 QALY). Vaidya uvádí omezení studie – časový horizont deset let a dále to, že do této studie nebyly zahrnuty náklady spojené s toxicitou radiační léčby a vyššími sociálními náklady na několikátýdenní radioterapii.

Cílem práce Kamenského et al. [41], jež byla vytvořena na půdě FBMI ČVUT, je klinické a nákladové zhodnocení přístroje INTRABEAM a EBRT pro léčbu pacientek s časným karcinomem prsu v systému zdravotní péče ČR. Ekonomická analýza je postavena na Markovově modelu, který se skládá ze šesti stavů, které jsou shodné s modelem vytvořeným Picot et al. [33]. Výsledná hodnota ICER ukazuje, že léčba pomocí přístroje INTRABEAM není nákladově efektivní. IORT sice vyšla levněji než EBRT (47 275 Kč vs. 61 923 Kč), současně však vykazovala menší QALY (9,960 vs. 10,106). Výsledná hodnota ICER (100 443) byla pod prahovou hodnotou za ušetřené QALY.

Doktorka Picot provedla hodnocení, které se zaměřuje na léčbu časného karcinomu prsu. Cílem bylo stanovit nákladovou efektivitu přístroje INTRABEAM u pacientek s časným karcinomem prsu ve srovnání s EBRT, která se ve Velké Británii obvykle

podává po dobu 3 – 6 týdnů. Markovův model využívá šesti stavů a je podrobněji popsán v této práci. Ve výsledku studie byl INTRABEAM méně nákladově efektivní. I když má menší náklady, má také nižší hodnotu QALY. V situacích, kdy je nová intervence (INTRABEAM) méně nákladná a méně efektivní než současný standard (EBRT), musí ICER ležet nad obvyklými prahovými hodnotami. NICE jako hodnotu nákladové efektivity uvádí 20 000 GBP za ušetřené QALY. Hodnota ICER 1 596 GBP ušetřená za ztrátu QALY znamená, že EBRT je nákladově efektivnější metodou léčby v rámci prahové hodnoty 20 000 GBP za QALY.

Jak Picot uvádí, ve vytvořeném ekonomickém modelu nejsou zahrnuty žádné náklady na nežádoucí účinky spojené s léčbou. Zmiňuje také studii Alvarada, k níž dodává, že je založena na systému zdravotní péče v USA, a nelze ji proto zobecnit na nastavení pro Velkou Británii. Také říká, že ve studii použil nerelevantní počet frakcí ozáření vzhledem k počtu používaných ve Velké Británii. Dále uvádí, že použitý časový horizont deseti let není vhodný, jelikož riziko lokální recidivy pokračuje celý život.

Tabulka 2.6 shrnuje charakteristiky ekonomických hodnocení. Studie byly publikovány v letech 2013–2019. Ze 4 studií provedených v USA [38] [36] [37] [39], 2 ve Velké Británii [33] [40] a 1 v ČR [41] je patrné, že všechny studie, kromě studií, prováděly analýzu nákladů a užitku, která byla založena na Markovově modelu (MM). Všechny studie používaly jako parametr efektů právě QALY. Pro tuto práci byl vybrán model vytvořený Picot et al. [33]. Tento model je více popsán v kapitole Metody.

Tabulka 2.6: Přehled ekonomických analýz [42]

Autor, rok, země	Typ ekonom. analýzy	Perspektiva	Časový horizont	Náklady	Efekt	Diskontování	Analýza citlivosti
Alvarado et al. [36], 2013, USA	CUA, MM	Celospolečenská	10 let	Publikovaná data	QALY	3 %	Jednocestná, dvoucestná
Deshmukh et al. [38], 2017, USA	CUA, MM	Celospolečenská	Doživotní	Přímé medicínské náklady	QALY	3 %	Deterministická (1 a 2cestná), probabilistická
Kamenský et al. [41], 2019, ČR	CUA, MM	Plátce zdravotní péče	40 let	Přímé kalkulace (výpočet)	QALY	3,5 %	Jednocestná
Patel et al. [39], 2017, USA	CUA, MM	Plátce zdravotní péče	Doživotní	Přímé náklady (data)	QALY	3 %	Jednocestná
Picot et al. [33], 2015, VB	CUA, MM	Plátce zdravotní péče	40 let	Reálné náklady	QALY	3,5 %	Jednocestná, probabilistická
Shah et al. [37], 2014, USA	CUA	Celospolečenská	Neudáno	Přímé a nepřímé náklady	QALY	neuveдено	Neprovedena
Vaidya et al. [40], 2017, VB	CUA	NHS	10 let	Intervenční náklady, náklady NHS, data	QALY	3,5 %	Jednocestná, probabilistická

3 Cíle práce

Hlavním cílem diplomové práce je provedení hodnocení zdravotnické technologie s využitím informací o bezpečnosti technologií. Teoretická část diplomové práce analyzuje současná doporučení a možné zdroje dat pro hodnocení bezpečnosti zdravotnických technologií.

V rámci praktické části je provedeno hodnocení nákladové efektivity obou radioterapeutických modalit – IORT pomocí přístroje Intrabeam s metodou EBRT u léčby časného karcinomu prsu a porovnání výsledků hodnocení s využitím a bez využití informací o bezpečnosti a nežádoucích účincích.

Pro dosažení cíle diplomové práce byly splněny tyto úkoly:

1. Výběr vhodné přístrojové techniky
2. Analýza modelů pro hodnocení vybrané přístrojové techniky
3. Tvorba modelové struktury
4. Určení vstupů do modelové struktury:
 - a. analýza bezpečnostních informací o vybrané přístrojové technice
 - b. analýza nákladových vstupů
 - c. analýza dalších vstupů do modelovací struktury
5. Provedení simulací modelové struktury.
6. Vyhodnocení simulací
7. Provedení analýzy citlivosti
8. Vyhodnocení rozdílů mezi výsledky s využitím bezpečnostních informací a bez využití

4 Metody

Tato kapitola popisuje metody, které jsou využity v rámci praktické části práce. Tyto metody částečně vychází z literární rešerše již provedených studií, které se zabývaly nákladovou efektivitou intraoperační a externí radioterapie v léčbě časného karcinomu prsu.

4.1 Markovovy modely

Markovovy modely lze použít pro studium událostí, které se v čase opakují. Ke změnám událostí dochází vždy s určitou pravděpodobností, což napovídá, že se jedná o model pravděpodobnostní. Díky tomuto modelu můžeme zjednodušit zdravotní komplikace či nemoci na jednotlivé stavy. Existují čtyři typy Markovových modelů. V kohortové simulaci se pracuje se skupinou osob, která jako kohorta vstupuje do modelu. Osoby přechází do různých stavů během následných cyklů díky pravděpodobnosti přechodů. V každém cyklu se tak pacienti nacházejí pouze v určitém stavu a nikdy nemohou být ve dvou stavech současně.

Modely splňují Markovovskou vlastnost, která souvisí s pravděpodobnostmi přechodu mezi jednotlivými stavy. Vlastnost říká, že pravděpodobnost přechodu do dalšího následujícího stavu závisí jen na současném stavu, kde se právě nachází a nikoli na stavu minulém. Proto lze takový proces znázornit stavovým diagramem. Počet stavů i charakteristika závisí na jednotlivém onemocnění.

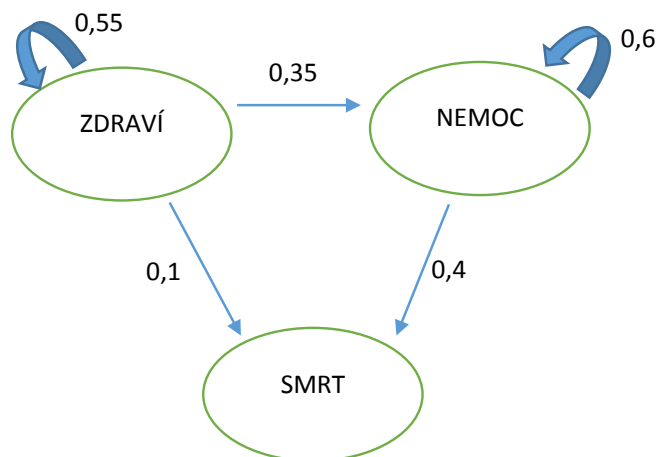
Pomocí tranzitní matice lze vytvořit tabulku pro větší přehled přechodových pravděpodobností z jednotlivých stavů do dalších. Je důležité, aby byl součet řádku vždy roven 1, což značí, že se nikdo neztratil ani nepřibyl. Pravděpodobnost přechodů mezi stavy lze zadávat například z dat v registrech, studiích či dalších zdrojích. Je dobré kombinovat více zdrojů dat, udávajících pravděpodobnost jednotlivých přechodů.

Výhodou modelů je zachycení delšího časového období, dále zachycení opakujících se událostí či modelování komplexních nemocí. Nevýhodou je naopak zjednodušení přechodů mezi cykly [43].

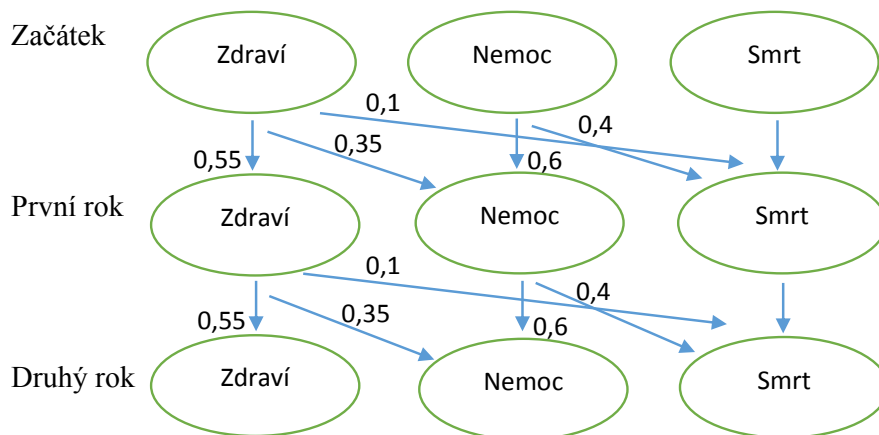
Tabulka 4.1: Pravděpodobnost přechodů (příklad), vlastní zdroj

	Zdraví	Nemoc	Smrt
Zdraví	0,55	0,35	0,1
Nemoc		0,60	0,4
Smrt			1

Na obrázku (Obrázek 4.1) níže je zobrazení modelové ukázky Markovova modelu, přičemž jsou použity tři zdravotní stavy (zdraví, nemoc, smrt). V modelu jsou nastaveny přechody pravděpodobností. Na dalším obrázku (Obrázek 4.2) je ukázka výpočtu modelu.



Obrázek 4.1: Příklad Markovova modelu se třemi stavy; vlastní zdroj



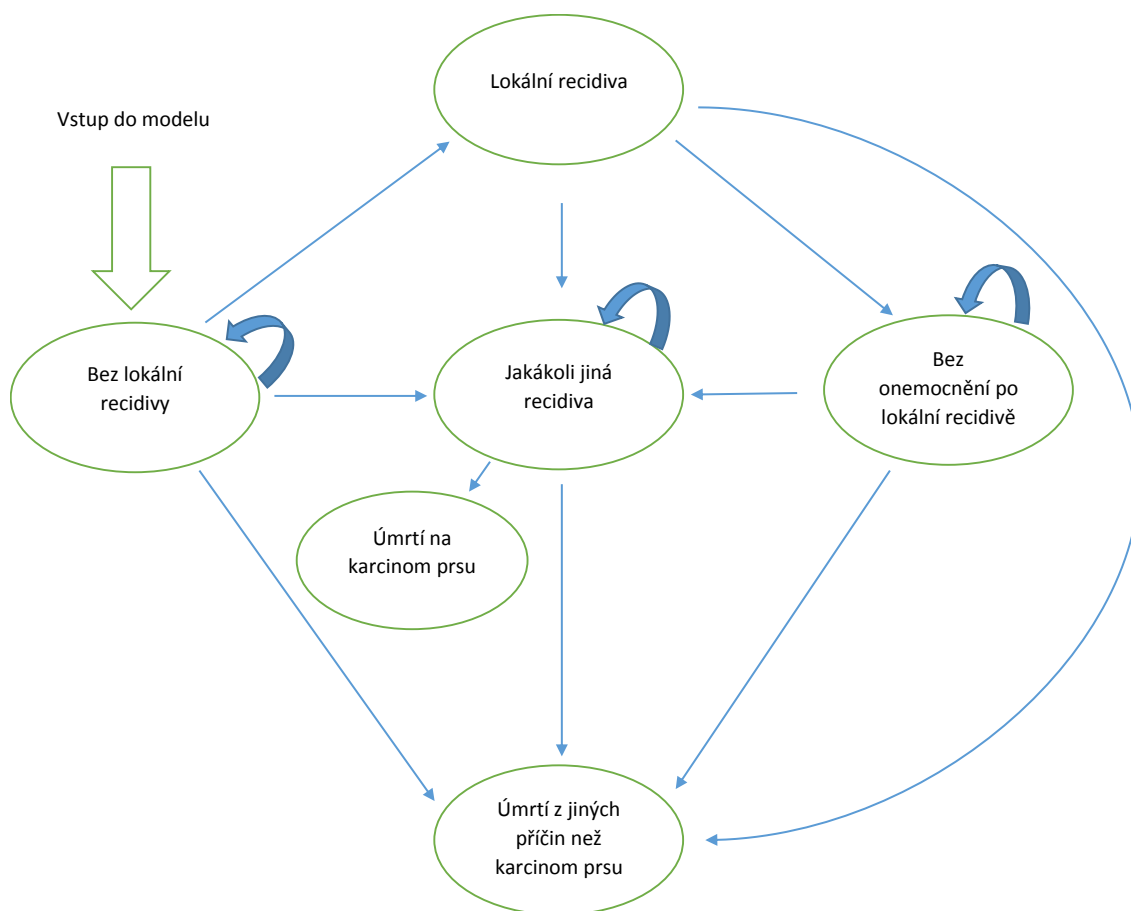
Obrázek 4.2: Výpočet modelu; vlastní zdroj

4.1.1 Popis použitého modelu

Pro potřeby této práce byl vybrán model, který vytvořila Picot et al. [33]. Model využívá pravděpodobnosti přechodu získané z klinické literatury k simulaci progresu onemocnění u časně operabilního karcinomu prsu u kohorty pacientek a k odhadu nákladové efektivity zvažované radioterapeutické léčby. Model byl sestaven pomocí

softwaru TreeAge Pro 2019 (TreeAge Software, Inc., Williamstown, MA, USA). Struktura modelu byla poskytnuta na základě přehledu dalších publikovaných modelů u časného karcinomu prsu a dostupných důkazů pro informování o progresi onemocnění, které vycházejí z jediné existující RCT studie TARGIT-A. Struktura modelu sleduje dráhu onemocnění v časném stadiu rakoviny prsu. Model používá šest odlišných zdravotních stavů (stav bez recidivy, lokální recidiva, bez nemoci po lokální recidivě, jakákoli jiná recidiva, úmrtí na karcinom prsu a smrt z jiných příčin).

Všichni pacienti vstupují do modelu ve stavu bez recidivy. Poté mohou buď zůstat ve stavu bez recidivy, mít lokální recidivu a přejít do stavu lokální recidivy, mít jiný typ recidivy a přejít do jiného stavu recidivy, nebo umírají z příčiny rakoviny prsu. Ze stavu lokální recidivy může pacient přejít do stavu bez nemoci, trpět jakoukoli jinou recidivou nebo zemřít z jiných příčin. Pacient v nemoci bez stavu lokální recidivy může zůstat buď v tomto stavu, trpět jakoukoli jinou recidivou nebo zemřít z jiných příčin. Ze stavu jakéhokoli jiné recidivy je možné zemřít na rakovinu prsu, zemřít z jiných příčin nebo setrvat ve stejném stavu. Stav lokální recidivy je dočasný, a lze v něm zůstat pouze jeden cyklus. Obrázek 4.3 zobrazuje strukturu modelu.



Obrázek 4.3: Schéma použitého modelu; vlastní zdroj

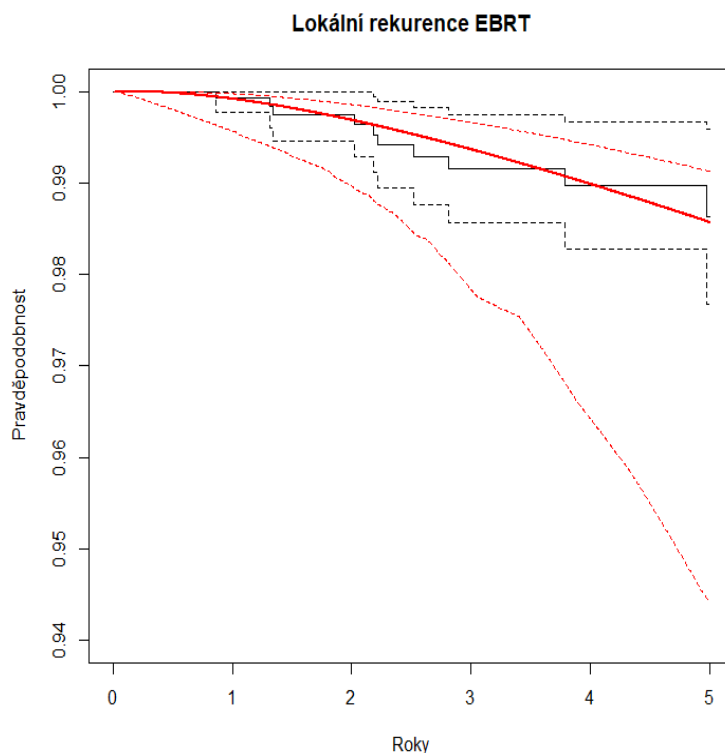
Tento navržený model pracuje s několika předpoklady:

- Všichni pacienti vstupují do modelu ve stavu bez recidivy po zákroku BCS a radiační terapii.
- Nikdo nemůže zemřít na rakovinu prsu, pokud se nachází ve stavu lokální recidivy nebo bez onemocnění po stavu lokální recidivy. Zemřít na tuto příčinu je možné pouze ze stavu jakákoli jiná recidiva.
- Stav lokální recidiva je možno opakovat pouze jedenkrát. S opakováním tohoto stavu model nepočítá.
- Pravděpodobnosti úmrtí na příčiny jiné než na rakovinu prsu, se zakládají na údajích publikovaných Českým statistickým úřadem (ČSÚ) za rok 2019 a jsou používány ve všech zdravotních stavech.
- Je předpokládáno, že přežití pacientů s jakýmkoli druhem recidivy je na době recidivy nezávislé [33].

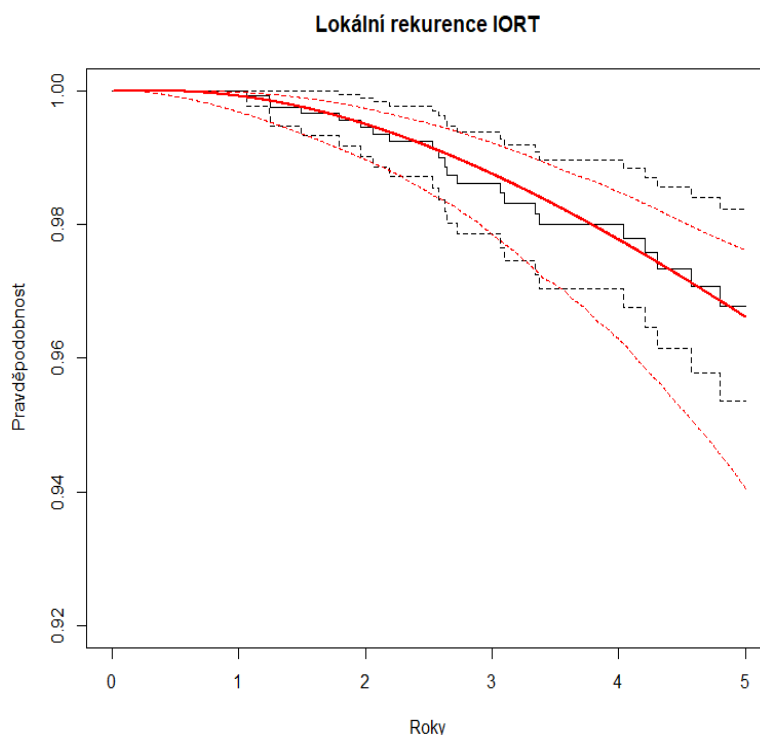
Popis pravděpodobností přechodu v modelu

Stav bez recidivy – pravděpodobnost místní recidivy

Rozdělení pravděpodobnosti bylo určeno na základě log-likelihood ukazatele. Rozdělení pravděpodobnosti pro přechod ze stavu bez příznaků onemocnění do stavu lokální recidivy bylo na podkladě dat ze studie TARGIT-A [34] určeno jako logaritmicke-normální rozdělení pro obě intervence. Pro EBRT s parametry $\text{meanlog} = 5,307$ a $\text{sdlog} = 1,689$. Pro intervenci IORT s parametry $\text{meanlog} = 3,860$ a $\text{sdlog} = 1,231$.



Obrázek 4.4: Pravděpodobnost lokální recidivy; EBRT



Obrázek 4.5: Pravděpodobnost lokální recidivy; IORT

Stav bez recidivy a lokální recidivy – pravděpodobnost jakékoli jiné recidivy

Studie Picot et al. [33] uvádí, že na základě dat z pre-patologické skupiny TARGIT-A je pětiletá pravděpodobnost jakékoliv jiné recidivy u EBRT 4,7 %. Pětiletá pravděpodobnost pro IORT je 4,8 %. Uvedené pravděpodobnosti byly převedeny na jednoleté riziko přechodu ze zdravotního stavu bez recidivy do jakéhokoli jiné recidivy.

Pravděpodobnost jakékoliv jiné recidivy je vyšší u pacientů, kteří již lokální recidivu měli. Bližší údaje ovšem nejsou ze studie TARGIT-A k dispozici. Údaje jsou proto převzaty ze studie provedené Bock et al. [44]. Ten uvádí, že z 310 žen, jež prodělaly lokoregionální recidivu, mělo 129 pacientek vzdálené metastázy. Medián sledování byl 10,2 roku. Jednoletá pravděpodobnost jiné recidivy po lokální recidivě je přibližně 0,0514. Tato hodnota je použita v ekonomickém modelu jako pravděpodobnost přechodu ze stavu lokální recidiva a stavu bez onemocnění po lokální recidivě do stavu jakákoli jiná recidiva.

Pravděpodobnost úmrtí na karcinom prsu

Do stavu úmrtí na karcinom prsu lze přejít pouze ze stavu jakákoli jiná recidiva. Studie TARGIT-A uvádí, že u pre-patologické podskupiny EBRT je tato pravděpodobnost dána přibližně $0,0055 / 0,0096 (= 0,5698)$, zatímco u pre-patologické skupiny IORT je odpovídající pravděpodobnost přibližně $0,0067 / 0,0098 (= 0,6832)$ [35].

Pravděpodobnost úmrtí z jiných příčin než na karcinom prsu

Tato pravděpodobnost je založena na úmrtnostních tabulkách, publikovaných ČSÚ za rok 2019 [45]. Z použitých dat je pro jednotlivé roky dána úmrtnost spojená s věkem. Jednotlivé hodnoty jsou uvedeny v příloze práce (Příloha B).

Tabulka 4.2 shrnuje pravděpodobnosti přechodů mezi stavy, které budou v práci dále použity.

Tabulka 4.2: Přehled jednotlivých pravděpodobností [33]

Jednotlivé stavy	IORT	EBRT
Pravděpodobnost jakékoli jiné recidivy ze stavu bez recidivy	0,0098	0,0096
Pravděpodobnost jakékoli recidivy ze stavu lokální recidivy	0,0514	0,0514
Pravděpodobnost úmrtí na karcinom prsu	0,0067	0,0055
Pravděpodobnost úmrtí na karcinom prsu ze stavu jakékoli jiné recidivy	0,6832	0,5698
Pravděpodobnost lokální recidivy	Proměnná v čase (viz Příloha A)	Proměnná v čase (viz Příloha A)
Pravděpodobnost úmrtí z jiných příčin než na karcinom prsu	Proměnná v čase (viz Příloha B)	Proměnná v čase (viz Příloha B)

Údaje o kvalitě života

Každému stavu je přiřazena jedna hodnota dle EQ-5D. Data byla převzata ze studie Picot et al. [33]. Tabulka 4.3 uvádí hodnoty, se kterými se bude v práci dále pracovat.

Tabulka 4.3: Údaje o kvalitě života [33]

Jednotlivé stavy	EQ-5D	Zdroj
Bez známek recidivy v prvním roce	0,7728	Turnbull et al. [46]
Bez známek recidivy po prvním roce	0,8112	Turnbull et al. [46]
Lokální recidiva	0,8112	Turnbull et al. [46]
Bez známek onemocnění po lokální recidivě	0,8112	Turnbull et al. [46]
Ostatní recidivy	0,6850	Lidgren et al. [47]

4.2 Analýzy nákladů a užitku

Cost-utility analysis (CUA) byla vyvinuta, aby pomohla osobám s rozhodovací pravomocí porovnat hodnotu alternativních intervencí, které mají odlišné přínosy pro zdraví. Usnadňuje tato srovnání bez použití peněžních hodnot pro různé zdravotní stavy. Analýza specifikuje, jaká hodnota je přičítána konkrétním zdravotním stavům, a tak stále více usnadňuje transparentnost procesů při alokaci zdrojů [48].

Tato analýza slouží k porovnání nákladů a výstupů či efektů dané technologie. Ve zdravotnictví se tato analýza provádí pomocí inkrementálního poměru nákladů a efektů, čímž můžeme posuzovat změny efektů u porovnávaných technologií, k nimž dochází díky růstu inkrementálních nákladů. U takového inkrementálního porovnání se jako výsledek analýzy užívá parametr incremental cost-effectiveness ratio (ICER), resp. incremental cost-utility ratio (ICUR). Tento parametr udává, jak velké náklady jsou nutné vynaložit pro získání další jednotky efektu či utility. U CUA jsou však rozdílné od analýzy nákladů a efektů přínosy vyjádřeny nejčastěji pomocí parametru QALY (Quality-Adjusted Life Year), jenž kombinuje kvalitu a délku života [49]. Tato analýza s přínosy vyjádřenými ve formě QALY by měla být v rámci zdravotně-ekonomického hodnocení upřednostňovanou a preferovanou metodou, jelikož umožňuje porovnání intervencí napříč různými diagnózami a terapeutickými oblastmi, kdy společným parametrem přínosu ve všech oblastech je právě parametr QALY.

Dle České farmakoekonomické společnosti (ČFES) [50] by měla být CUA použita, jestliže posuzovaná intervence významně ovlivňuje délku i kvalitu života. Provádí se také v případech, že je u intervence ovlivňováno více parametrů účinnosti nebo bezpečnosti.

Vzorec pro výpočet ICUR:

$$ICUR = \frac{C_1 - C_0}{QALY_1 - QALY_0} = \frac{\Delta C}{\Delta QALY}, \quad (4.1)$$

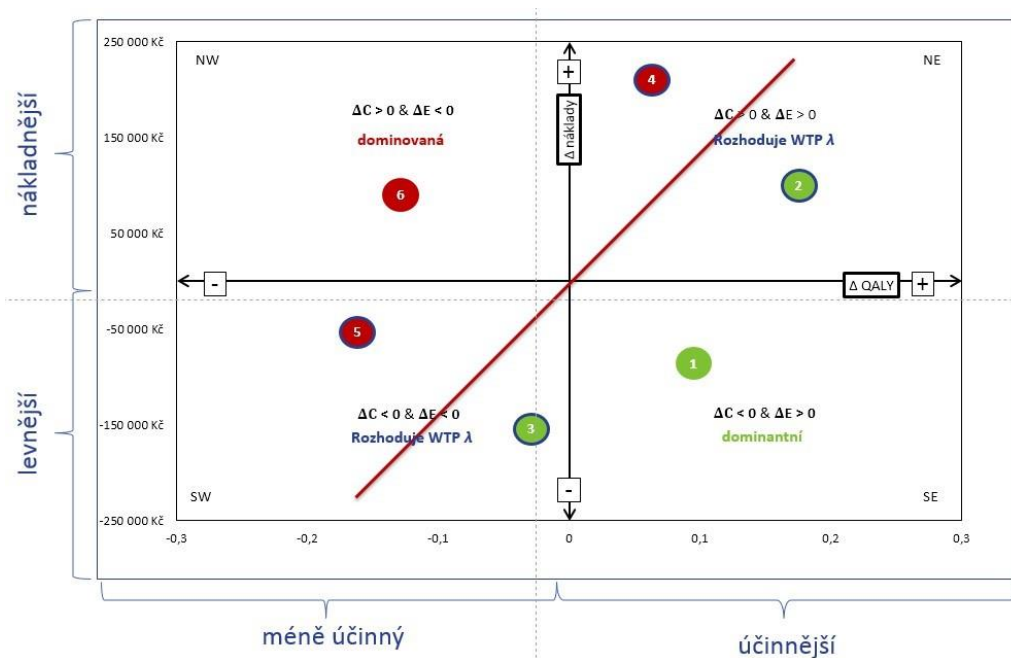
C_1 – hodnocená intervence

C_0 – porovnávaná intervence

$QALY_1$ – hodnocená intervence

$QALY_0$ – porovnávaná intervence

Vypočítaný ICUR se následně prezentuje jako číselný (například Kč za QALY) nebo graficky v ICUR plane (viz Obrázek 4.6), kam se vloží jeho hodnota do jednoho z kvadrantů.



Obrázek 4.6: ICUR plane [50]

Výsledek, který se umístí v pravém dolním kvadrantu, je nákladově efektivní, jelikož je hodnocená intervence účinnější a levnější než porovnávaná. Levý horní kvadrant značí nákladovou neefektivitu hodnocené intervence vůči porovnávané. Nese totiž vyšší náklady a je méně účinná. U dalších dvou kvadrantů rozhoduje o nákladové efektivitě zvolená hranice ochoty platit.

Při srovnání technologií lze novou technologii přijmout, jestliže výsledná hodnota ICUR není nad prahovou hodnotou (pravý horní kvadrant). Podle doporučení Světové zdravotnické organizace (WHO), k němuž by se dle ČFES [50] mělo přihlížet, je taková hranice určena pomocí trojnásobku HDP nebo míry ochoty platit (WTP). Jedná se o částku, kterou je osoba ochotna zaplatit za další přínos. Dle dat ČSÚ [51] byl počet obyvatel (k 31. 12. 2020) 10 701 777 a HDP [52] za stejný rok 5 652 mld. Kč. Prahová hranice pro ČR není oficiálně stanovena. Pokud by se však hranice počítala dle doporučení (trojnásobek HDP na obyvatele), nesla by v současnosti hodnotu přibližně 1,584 mil. Kč. ICUR, který obsadil levý dolní kvadrant, bývá interpretován jako ušetření za ztrátu 1 QALY.

Do CUA analýzy dále vstupuje několik parametrů. **Perspektiva** znamená pohled, ze kterého budeme posuzovat náklady a přínosy. Nejlépe je provést hodnocení z perspektivy celospolečenské. Jestliže se hodnocení spojuje s žádostí o zařazení do seznamu technologií, které jsou hrazeny z veřejného zdravotního pojištění, doporučuje se provádět analýzu zejména z perspektivy zdravotních pojišťoven. **Časový horizont** je délka období, ve kterém se analýza provádí. **Komparátor** je intervence, s níž porovnáваме hodnocenou technologii, zejména její náklady a přínosy. Komparátorem je používaný standard, který je obvyklý pro dané onemocnění. Přítomnost komparátoru je důležitá již

ze základu nákladové efektivity. Technologie totiž nemůže být nákladově efektivní. Tou se stane pouze v případě porovnání s hodnocenou intervencí. **Diskontování** slouží k úpravě budoucích nákladů a efektů na současnou hodnotu. Dle metodiky ČFES [50] je doporučená hodnota diskontní míry 3 %. Příčinou diskontování je fakt, že lidé preferují aktuální stav nad budoucím, a odsunutí současných požitků na úkor budoucích nese svou cenu. **Analýza citlivosti** zkoumá nejistotu modelu a ověřuje jeho přesnost.

Deterministická (DET) jednocestná analýza pracuje se změnou právě jednoho parametru. Parametry jsou v deterministické analýze postupně měněny. DET analýza poté sleduje, co se stane, pokud se nějaký parametr změní, zatímco ostatní zůstaly beze změny. Výsledek této analýzy odhaluje, jak velký vliv může mít parametr na celkový výsledek hodnocení. Probabilistická (pravděpodobnostní) analýza citlivosti (PSA) se používá při rozhodování, kdy do modelu vstupují údaje s určitými nejistotami. Pokud se v modelu pracuje s více proměnnými, může hrát nejistota velkou roli při ovlivnění výsledku [50].

4.2.1 Nastavení analýzy nákladů a užítku

Tabulka 4.4 shrnuje parametry analýzy nákladů a užítku, které budou použity v praktické části práce.

Tabulka 4.4: Nastavení analýzy nákladů a užítku, vlastní zpracování

Parametr	Hodnota parametru
Hodnocená intervence	IORT za pomoci INTRABEAM
Komparátor	EBRT
Perspektiva hodnocení	Plátce zdravotní péče
Uvažované náklady	Vykázané náklady na zdravotní péči
Efekt	QALY
Časový horizont	15 let
Diskontování	3 % základní scénář 0 % a 5 % v analýze citlivosti
Použitá modelovací technika	Markovův model
Cyklus Markovova modelu	1 rok
Analýza citlivosti	Deterministická jednocestná analýza Probabilistická analýza

5 Výsledky

Kapitola výsledky popisuje nejdříve nákladovou analýzu jednotlivých léčebných metod a dalších nákladů. Poté uvádí výsledky CUA analýz. Dále jsou prezentovány výsledky analýzy scénářů a analýzy citlivosti. V této kapitole již není podrobněji popsáno nastavení Markovova modelu, který byl blíže popsán v kapitole Metody.

5.1 Nákladová analýza

Pro analýzu nákladové efektivity bylo potřeba nejdříve určit náklady, které budou do modelu vstupovat. Základem pro nákladová data byla studie Kamenského et al. [41]. Tato data ovšem bylo nutné aktualizovat na současnou bodovou hodnotu pro rok 2021. Náklady jsou rozděleny dle metod léčby. Pro metodu EBRT jsou náklady popsány pro oba používané režimy léčby (5 a 6,5 týdne). Následuje popis nákladů pro metodu IORT, EBRT a dalších uvažovaných nákladů na léčbu.

5.1.1 Náklady na EBRT

V následujících dvou tabulkách jsou uvedeny náklady na léčbu použité při metodě EBRT. Tabulka 5.1 uvádí náklady na režim 5 týdnů. Tabulka 5.2 předkládá náklady na režim EBRT trvající 6,5 týdne.

Tabulka 5.1: Náklady na EBRT; režim 5 týdnů (vytvořeno na základě [41] [53])

Výkon	Kód	Body	Frekvence	Body celkem	Cena za bod (Kč)	Cena (Kč)
Plánování radioterapie co 60 nebo urychlovačem s použitím tps	43 219	1 308	1	1 308	1,05	1 373,4
Lokalizace cílového objemu nebo simulace ozařovacího plánu	43 621	2 011	2	4 022	1,05	4 223,1
Radioterapie lineárním urychlovačem s použitím fixačních pomůcek, bloků, kompenzátorů apod.	43 315	726	50	36 300	0,73	26 499
Cílené vyšetření radiačním onkologem	43 022	388	2	776	1,05	814,8
Kontrolní vyšetření radiačním onkologem	43 023	194	3	582	1,05	611,1
Verifikační snímek na ozařovači (ověření 1 pole)	43 619	136	5	680	1,05	714
Celkem						34 235

Tabulka 5.2: Náklady na EBRT; režim 6,5 týdne (vytvořeno na zákl. [41] [53])

Výkon	Kód	Body	Frekvence	Body celkem	Cena za bod (Kč)	Cena (Kč)
Plánování radioterapie co 60 nebo urychlovačem s použitím tps	43 219	1 308	2	2 616	1,05	2 746,8
Lokalizace cílového objemu nebo simulace ozařovacího plánu	43 621	2 011	4	8 044	1,05	8 446,2
Radioterapie lineárním urychlovačem s použitím fixačních pomůcek, bloků, kompenzátorů apod.	43 315	726	66	47 916	0,73	34 978,68
Cílené vyšetření radiačním onkologem	43 022	388	2	776	1,05	814,8
Kontrolní vyšetření radiačním onkologem	43 023	194	5	970	1,05	1 018,5
Verifikační snímek na ozařovači (ověření 1 pole)	43 619	136	6	816	1,05	856,8
Celkem						48 862

5.1.2 Náklady na IORT

Jelikož pro IORT není v sazebníku výkonů žádný výkon vytvořen, byl proveden návrh na jeho kalkulaci. popisují náklady na materiál, pracovníky a náklady na režijní provoz. Tabulka 5.6 popisuje náklady na samotný přístroj. Hodnota nákladu na jedno použití přístroje byla spočtena jako pořizovací cena přístroje + servis za deset let užívání (z toho dva roky záruka) a vydělena 1 260, jako celkový počet použití [41]. Tabulka 5.7 poté shrnuje celkové náklady na IORT.

Tabulka 5.3: Náklady na materiál IORT (vytvořeno na základě [41] [53])

Materiál	Množství	Cena za jednotku (Kč)	Cena (Kč)
Sterilní krytí ramene drapes	0,2	4 410,45	882,09
Tungstenové podložky (radiační štít ploché)	0,01	90 678,91	906,79
Aplikátor kulový	0,01	277 241	2 772,41
Sterilní radiační štít sférický	0,1	33 034,21	3 303,42
Kontejner pro sterilizaci kulových aplikátorů	0,00125	102 939,54	128,67
Rukavice sterilní	4	10	40
Sterilní plášť, oděv, čepice atd.	4	57	228
Rouška	4	1,2	4,8
Celkem			8 266

Tabulka 5.4: Náklady na pracovníky IORT (vytvořeno na základě [41] [54])

Pracovník	Doba (min.)	Mzdový index	Minutová sazba	Celkem (Kč)
Radioterapeut	45	3,5	2,216	349,02
Operatér	45	3,5	2,216	349,02
Asistent	45	1,8	2,216	179,50
Sálová sestra	45	2,5	2,216	249,30
Radiologický asistent	45	2,5	2,216	249,30
Fyzik	45	2,5	2,216	249,30
Anesteziolog	45	3,5	2,216	349,02
Celkem				1 974

Tabulka 5.5: Náklady na režijní provoz IORT (vytvořeno na základě [41] [55])

Režie	Cena/(min)	Doba (min)	Celkem (Kč)
Radioterapie (403)	3,28	45	147,6
Chirurgie (511)	5,9	45	265,5
Celkem			413

Tabulka 5.6: Náklady na přístroj INTRABEAM (vytvořeno na základě [55])

Přístroj	Kód	Cena (Kč)
Systém INTRABEAM	A008292	22 239 945
Cena za údržbu		2 223 994,5
Cena za výkon		31 771

Tabulka 5.7: Celkové náklady na IORT

IORT	Cena (Kč)
Materiál	8 266,18
Pracovník	1 974,46
Režie	413,1
Přístroj	31 771,35
Celkem	42 425

5.1.3 Další náklady na léčbu

Léčba lokální recidivy začíná obvykle operací. Dále se používá radioterapie či chemoterapie. U lokální recidivy karcinomu prsu, léčba obvykle zahrnuje odstranění veškeré zbývající prsní tkáně. Pokud bylo iniciální stádium rakoviny léčeno lumpektomií, může lékař doporučit mastektomii k odstranění veškeré prsní tkáně. Místní recidiva může být doprovázena napadením blízkých lymfatických uzlin. Z tohoto důvodu může chirurg odstranit některé nebo všechny blízké lymfatické uzliny, pokud nebyly odstraněny během počáteční léčby [56]. Další náklady vstupují do modelu pro léčbu jakékoli jiné recidivy a činí 123 000 Kč [57].

Tabulka 5.8: Náklady na léčbu lokální recidivy (vytvořeno na základě [41] [53])

Výkon	Kód	Body celkem	Cena za bod (Kč)	Cena (Kč)
Parciální nebo klínovitá resekce mammy (s biopsií nebo bez) nebo mastektomie jednoduchá	51 235	2 087	1,05	2 191,35
Klínovitá resekce mammy s radikálním odstraněním axilárních uzlin nebo mastektomie radikální	51 237	3 775	1,05	3 963,75
Průměr				3 078

Do navrženého modelu dále vstupují dodatečné **náklady na léčbu komplikací** (viz Tabulka 5.9), které mohou vzniknout při léčbě karcinomu. Dle studie TARGIT-A [34] se jedná nejčastěji o léčbu hematomu a seromu. Další komplikací je vznik infekce a poškození kůže. Počet jejich výskytu je brán z jejich procentuálního výskytu uvedených ve studii. Jsou prezentovány v kapitole Intraoperační radioterapie.

Tabulka 5.9: Náklady na léčbu komplikací (vytvořeno na základě [53] [58])

Výkon/Prostředek	Kód	Body celkem	Cena za bod	Cena (Kč)	3x
Incize a drenáž abscesu nebo hematomu	51 811	388	1,05	407,4	1 222
Ošetření a převaz rány, kožních a podkožních afekcí 10 cm ² – 30 cm ²	9 241	112	1,05	117,6	353
Mepilex	169 892			723	2 169
Klacid (ATB)	216 183			332	

5.2 Analýza nákladové efektivity

CUA byla spočítána dle nastavení uvedených v kapitole Metody a na základě dosazení určených nákladových dat, a to během patnácti cyklů Markovova modelu. V základním scénáři (režim EBRT 5 týdnů) byly náklady i přínosy diskontovány třemi procenty. Výsledné náklady na léčbu metodou IORT jsou 62 412 Kč s přínosem 8,883 QALY. U metody EBRT jsou vypočtené náklady 52 726 Kč s přínosem 8,925 QALY. Tabulka 5.10 reprezentuje vypočtená data společně s výslednou hodnotou ICUR.

Tabulka 5.10: Výsledek analýzy CUA bez komplikací; režim 5 týdnů

Intervence	Celkové náklady (Kč)	Celkové QALY	Inkrementální náklady (Kč)	Inkrementální QALY	ICUR
IORT	62 412	8,883			
EBRT	52 726	8,925	-9 686	0,0420	-230 535

Z výsledných hodnot můžeme vidět, že výsledná hodnota ICUR je v záporných číslech. Náklady na IORT jsou vyšší než na komparátor EBRT a přínosy jsou nižší. Tudíž komparátor EBRT je v tomto základním nastavení tzv. dominantní intervencí a při tomto nastavení není doporučeno přijmout z perspektivy zdravotnického zařízení hodnocenou intervenci.

Druhá analýza byla provedena s uvažovanými dodatečnými náklady na léčbu komplikací. V této práci byl sledován vliv bezpečnostních informací (komplikací spojených s použitím technologií) na výslednou hodnotu ICUR. Výsledné náklady IORT jsou 62 629 Kč s přínosem 8,883 QALY. U metody EBRT jsou tyto náklady 52 940 Kč s přínosem 8,925 QALY. Tabulka 5.11 uvádí souhrn s výslednou hodnotou ICUR.

Tabulka 5.11: Výsledek analýzy CUA se započítáním komplikací

Intervence	Celkové náklady (Kč)	Celkové QALY	Inkrementální náklady (Kč)	Inkrementální QALY	ICUR
IORT	62 629	8,883			
EBRT	52 940	8,925	-9 689	0,0420	-230 622

I v tomto nastavení se započítáním nákladů na léčbu komplikací jsou náklady na IORT vyšší s nižšími přínosy. Hodnota ICUR je opět v záporných číslech. Komparátor EBRT je tedy stejně jako v základním scénáři bez komplikací dominantní intervencí. Můžeme sledovat, že z důvodů uvažovaných krátkodobých komplikací, kde jejich léčba není nákladná, je vliv komplikací na výslednou hodnotu ICUR zanedbatelný. Důvody malého vlivu komplikací na výsledek hodnoty ICUR v případě navrženého modelu jsou diskutovány v kapitole Diskuse.

5.2.1 Analýza scénářů

Dalším krokem bylo vytvoření dvou scénářů, upravující nastavení základního scénáře. Tyto modelové situace měly za úkol zjistit vliv změny diskontní míry na výsledek analýzy. V prvním scénáři jsou náklady i přínosy diskontovány 5 %, zatímco druhý scénář nepočítá s žádnou diskontní mírou. Tabulka 5.12 uvádí výsledek analýzy pro diskontní míru 5 % bez komplikací. Tabulka 5.13 výsledky s komplikacemi. Oproti základnímu scénáři se náklady snížily o cca 3 000 Kč. Také QALY kleslo o hodnotu 1. Parametr ICUR se zvýšil o 40 000. Tabulka 5.14 zobrazuje výsledek analýzy scénáře bez diskontace a bez komplikací. Zde se náklady asi o 5 000 Kč zvýšily, avšak o 2 stoupla také hodnota QALY. Výsledný ICUR klesl o 50 000. Po změně parametrů nedošlo ani u jednoho scénáře k ovlivnění výsledků analýzy. U obou scénářů je EBRT nákladově efektivnější.

Tabulka 5.12: Výsledek CUA bez komplikací; diskontace 5 %

Intervence	Celkové náklady (Kč)	Celkové QALY	Inkrementální náklady (Kč)	Inkrementální QALY	ICUR
IORT	59 796	7,936			
EBRT	50 368	7,971	-9 428	0,0348	-270 911

Z výsledných hodnot je vidět, že hodnota ICUR je stále záporná. U diskontní míry 5 % klesly náklady zhruba o 3 000 Kč u obou metod. O jednotku efektu se snížila i hodnota QALY. U tohoto scénáře je IORT stále dražší a přináší menší efekt.

Tabulka 5.13: Výsledek CUA se započtením komplikací; diskontace 5 %

Intervence	Celkové náklady (Kč)	Celkové QALY	Inkrementální náklady (Kč)	Inkrementální QALY	ICUR
IORT	60 013	7,936			
EBRT	50 581	7,971	-9 432	0,03480	-271 016

IORT vyšla nákladněji i se započtením nákladů na komplikace. Hodnota ICUR je i zde záporná. Komplikace opět ovlivnily výsledek jen velmi slabě.

Tabulka 5.14: Výsledek CUA bez komplikací; bez diskontace

Intervence	Celkové náklady (Kč)	Celkové QALY	Inkrementální náklady (Kč)	Inkrementální QALY	ICUR
IORT	67 560	10,699			
EBRT	57 355	10,756	-10 205	0,0565	-180 323

Ve scénáři, kdy náklady ani přínosy nebyly nijak diskontovány, stouply obě tyto hodnoty vůči základnímu scénáři s tříprocentní diskontací. Náklady na obě metody jsou o 5 000 Kč vyšší. O 2 jednotky efektu se však zvedl i efekt léčby. Avšak výsledná hodnota ICUR je stále záporná, stejně jako hodnota ICUR v analýze se započtením komplikací.

Tabulka 5.15: Výsledek CUA se započtením komplikací; bez diskontace

Intervence	Celkové náklady (Kč)	Celkové QALY	Inkrementální náklady (Kč)	Inkrementální QALY	ICUR
IORT	67 777	10,699			
EBRT	57 568	10,756	-10 208	0,05659	-180 388

5.3 Analýza citlivosti

V rámci analýzy vlivů změn parametrů na výsledky analýzy nákladů a užítku jsou prozkoumány v rámci deterministické analýzy. Robustnost výsledků je dále prozkoumána pomocí probabilistické analýzy citlivosti. Výsledky jsou opět prezentovány jak pro scénář bez komplikací, tak s komplikacemi.

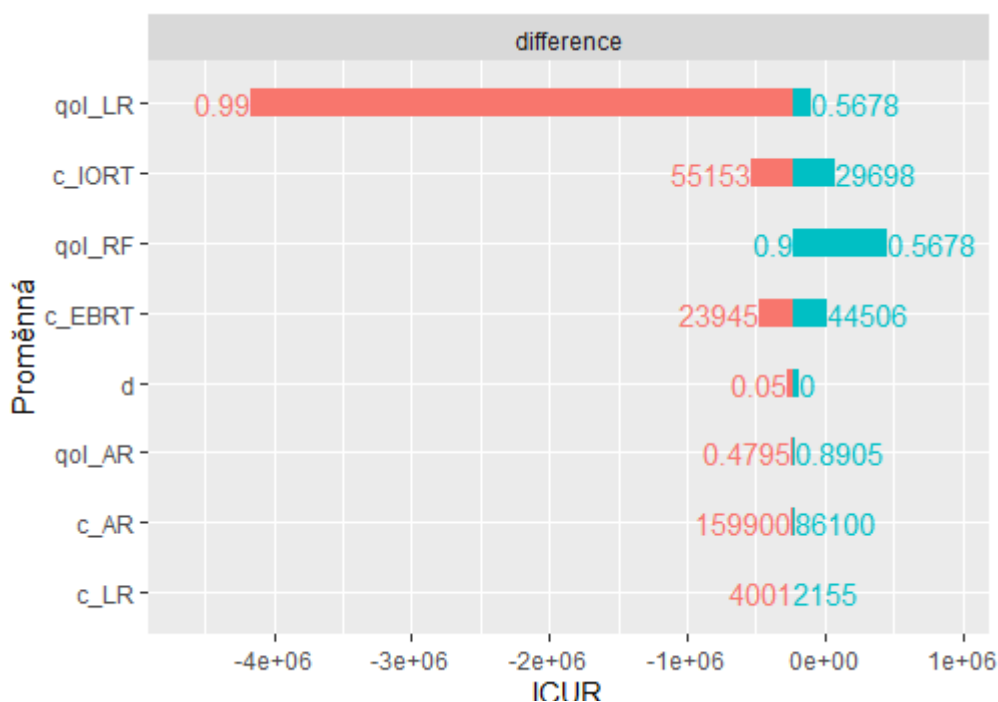
5.3.1 Deterministická analýza

Při DET analýze byly některé vstupní hodnoty brány jako proměnné. Tabulka 5.16 zobrazuje jejich nastavení. Hodnoty se měnily $\pm 30\%$ od základního nastavení. Změna parametrů o $\pm 30\%$ byla zvolena na základě publikovaných studií.

Tabulka 5.16: Nastavení DET analýzy; režim 5 týdnů

Parametr	Zkratka	Základní scénář	- 30 %	+30 %
Kvalita života – bez recidivy	qol_RF	0,8112	0,5678	0,99
Kvalita života – lokální recidiva	qol_LR	0,8112	0,5678	0,99
Kvalita života – jakákoli jiná recidiva	qol_AR	0,6850	0,4795	0,8905
Náklady na EBRT	c_EBRT	34 235	23 945	44 506
Náklady na IORT	c_IORT	42 425	29 698	55 153
Náklady na lokální recidivu	c_LR	3 078	2 155	4 001
Náklady na jakoukoli jinou recidivu	c_AR	123 000	86 100	159 900
Náklady na hematoma, serom	c_HS	1 222	855	1 589
Náklady na infekci, toxicitu	c_IT	2 854	1 998	3 710
Pravděpodobnost hematoma a seromu (IORT)	p_HS_i	0,033	0,02	0,04
Pravděpodobnost infekce a toxicity (IORT)	p_IT_i	0,062	0,04	0,08
Pravděpodobnost hematoma a seromu (EBRT)	p_HS_e	0,16	0,11	0,21
Pravděpodobnost infekce a toxicity (EBRT)	p_IT_e	0,068	0,05	0,09
Diskontace	d	3	0	0,05

Obrázek 5.1 zobrazuje výsledný tornádo graf DET analýzy základního scénáře bez uvažování vlivu komplikací. Můžeme vidět, že největší vliv na změnu hodnoty ICUR má kvalita života při lokální recidivě, náklady na IORT a kvalita života při stavu bez recidivy. Naopak náklady na lokální recidivu, na jakoukoliv jinou recidivu a kvalita života ve stavu jakékoliv jiné recidivy mají nejmenší vliv na změnu výsledné hodnoty ICUR.



Obrázek 5.1: Výsledek DET analýzy základního scénáře bez komplikací

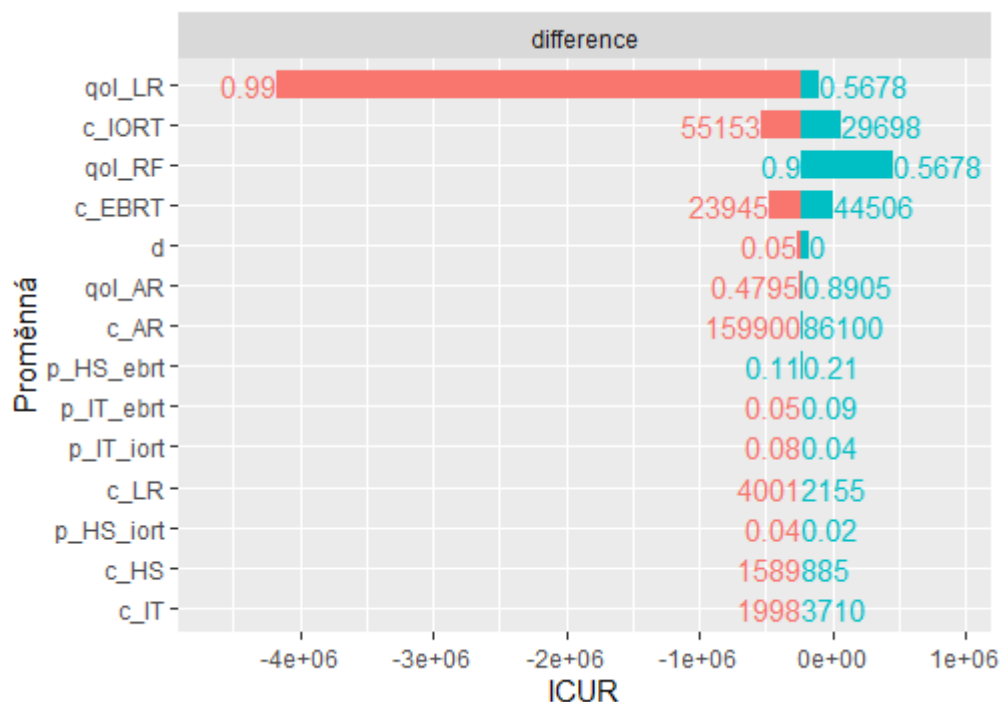
Snížení nákladů na IORT, snížení kvality života ve stavu „bez recidivy“ a zvýšení nákladů na EBRT mají jako jediné parametry vliv na změnu výsledku hodnoty ICUR ze záporných hodnot na kladné.

Tabulka 5.17: Výsledky DET analýzy základního scénáře

Parametr	Zkratka	ICUR Základní scénář	ICUR -30 %	ICUR +30 %
Kvalita života – bez recidivy	qol_RF	-230 535,20	457 012,77	-109 510,07
Kvalita života – lokální recidiva	qol_LR	-230 535,20	-100 846,41	-4 168 019,3
Kvalita života – jakákoli jiná recidiva	qol_AR	-230 535,20	-251 018,34	-213 142,79
Náklady na EBRT	c_EBRT	-230 535,20	-475 452,24	13 929,52
Náklady na IORT	c_IORT	-230 535,20	72 385,90	-533 480,19
Náklady na lokální recidivu	c_LR	-230 535,20	-229 371,70	-231 698,79
Náklady na jakoukoli jinou recidivu	c_AR	-230 535,20	-221 018,90	-240 051,59

Náklady na hemtom, serom	c_HS	-230 535,20	-230 485,76	-230 770,62
Náklady na infekci, toxicitu	c_IT	-230 535,20	-230 744,36	-230 499,88
Pravděpodobnost hematomu, seromu (IORT)	p_HS_i	-230 622,10	-230 244,01	-230 825,72
Pravděpodobnost infekce, toxicity (IORT)	p_IT_i	-230 622,10	-229 127,67	-231 844,85
Pravděpodobnost hematomu, seromu (EBRT)	p_HS_e	-230 622,10	-227 888,09	-224 979,56
Pravděpodobnost infekce, toxicity (EBRT)	p_IT_e	-230 622,10	-231 844,85	-229 127,67
Diskontace	d	-230 622,10	-180 323,37	-270 910,88

Obrázek 5.2 zobrazuje výsledný graf DET analýzy s komplikacemi. I zde jsou výsledky shodné. Parametry týkající se komplikací se umístily nízko, a nemají vliv na změnu výsledku analýzy.



Obrázek 5.2: Výsledek DET analýzy základního scénáře s komplikacemi

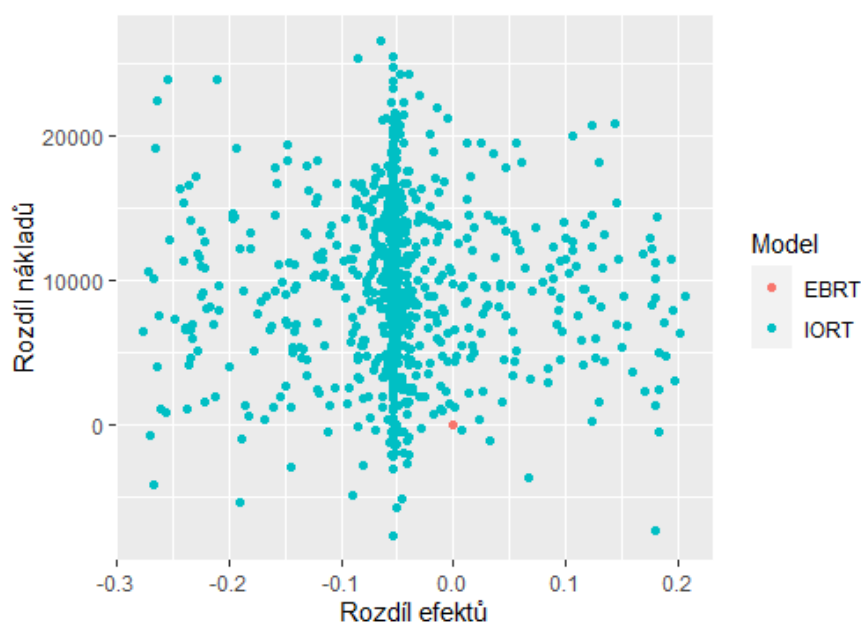
Opět jako v předchozím nastavení mají parametry nákladů na IORT, kvality života ve stavu „bez recidivy“ a náklady na EBRT vliv na změnu hodnot ICUR ze záporných na kladné.

5.3.2 Probabilistická analýza

PSA analýza byla provedena v celkovém počtu 1 000 iterací. Tabulka 5.18 zobrazuje nastavení PSA analýzy. U parametrů je popsána základní hodnota, rozdělení pravděpodobnosti a směrodatná odchylka, která činí 10 % ze základní hodnoty. Obrázek 5.3 zobrazuje výsledný graf PSA analýzy bez komplikací. Většina výsledků IORT vyšla vůči EBRT nákladněji s nižším přínosem. Výsledky se kumulují v levém horním kvadrantu. Obrázek 5.4 představuje výsledek PSA analýzy s komplikacemi a je velmi podobný s předchozím. Také zde se většina výsledků umístila vlevo nahoře. Se zohledněním komplikací nedošlo k odlišnému závěru analýzy.

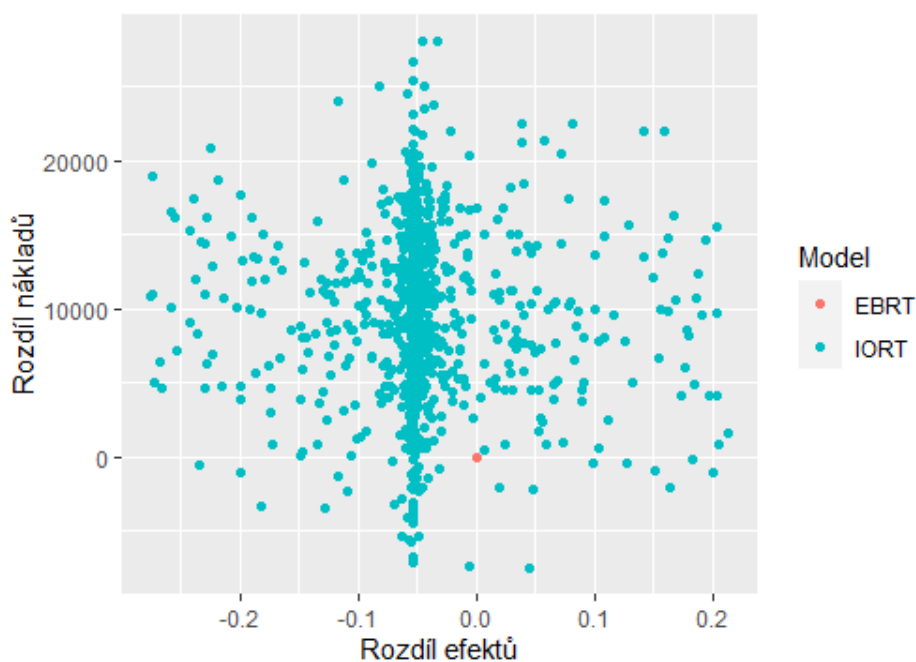
Tabulka 5.18: Nastavení PSA analýzy; režim 5 týdnů

Parametr	Zkratka	Rozdělení	Parametr rozdělení	Parametr rozdělení
Kvalita života – bez recidivy	qol_RF	beta	0,8112	0,08112
Kvalita života – lokální recidiva	qol_LR	beta	0,8112	0,08112
Kvalita života – jakákoli jiná recidiva	qol_AR	beta	0,6850	0,0685
Náklady na EBRT	c_EBRT	normal	24 235	2 423,5
Náklady na IORT	c_IORT	normal	42 425	4 242,5
Náklady na lokální recidivu	c_LR	normal	3 078	307,8
Náklady na jakoukoli jinou recidivu	c_AR	normal	123 000	12 300
Náklady na hemtom, serom	c_HS	normal	1 222	122,2
Náklady na infekci, toxicitu	c_IT	normal	2 854	285,4
Pravděpodobnost hematomu, seromu (IORT)	p_HS_i	beta	0,033	0,0033
Pravděpodobnost infekce, toxicity (IORT)	p_IT_i	beta	0,062	0,0062
Pravděpodobnost hematomu, seromu (EBRT)	p_HS_e	beta	0,016	0,0016
Pravděpodobnost infekce, toxicity (EBRT)	p_IT_e	beta	0,068	0,0068



Obrázek 5.3: Výsledek PSA analýzy základního scénáře bez komplikací

Na obrázku můžeme vidět, že většina výsledků hodnoty ICUR jednotlivých iterací spadla do levého horního kvadrantu nákladové efektivity. To znamená, že je technologie IORT nákladnější a méně efektivní. Jen část výsledných hodnot je v kvadrantu, kdy je technologie nákladnější a efektivnější nebo méně efektivnější, ale zároveň méně nákladná. Jen minimum výsledků pak spadlo do kvadrantu, kdy je technologie méně nákladná a efektivnější. To platí také pro výsledky, kdy do analýzy vstupují komplikace. Většina iterací opět obsadila levý horní kvadrant, takže je IORT znova nákladnější a méně efektivní. Výsledky této analýzy nám potvrzují závěry základního scénáře.



Obrázek 5.4: Výsledek PSA analýzy základního scénáře s komplikacemi

5.3.3 Léčba v režimu 6,5 týdne

Další model počítal s tím, že léčba strategií EBRT byla prováděna v celkové době 6,5 týdne. Výsledné náklady na léčbu pomocí IORT jsou 62 412 Kč s přínosem 8,883 QALY. U metody EBRT jsou vypočtené náklady 67 353 Kč s přínosem 8,925 QALY. Léčba IORT v tomto modelu vyšla levněji, avšak s nižší hodnotou přínosu. Tabulka 5.19 shrnuje výsledek analýzy společně s hodnotou ICUR, která vyšla kladně.

Tabulka 5.19: Výsledek CUA analýzy bez komplikací; režim 6,5 týdne

Intervence	Celkové náklady (Kč)	Celkové QALY	Inkrementální náklady (Kč)	Inkrementální QALY	ICUR
IORT	62 412	8,883			
EBRT	67 353	8,925	4 941	0,0420	117 609

Z výsledků je patrné, že celkové náklady na EBRT jsou při delším čase užívání (6,5 týdne) větší než na IORT. Zde vyšla levněji metoda IORT o 5 000 Kč, avšak nižší je i hodnota QALY. Hodnota výsledného ICUR je 117 609. Tato hodnota leží pod hranicí WTP (1,584 mil. Kč za ztrátu QALY), proto můžeme určit, že intervence EBRT je nákladově efektivní.

Druhá analýza byla provedena s dodatečnými náklady na léčbu komplikací. Výsledné náklady IORT jsou 62 629 Kč s přínosem 8,883 QALY. U metody EBRT jsou tyto náklady 67 567 Kč s přínosem 8,925 QALY. I zde je léčba dlouhodobějším ozařováním dražší, s mírně vyšší hodnotou QALY. Tabulka 5.20 uvádí souhrn s výslednou hodnotou ICUR.

Tabulka 5.20: Výsledek CUA analýzy s komplikacemi; režim 6,5 týdne

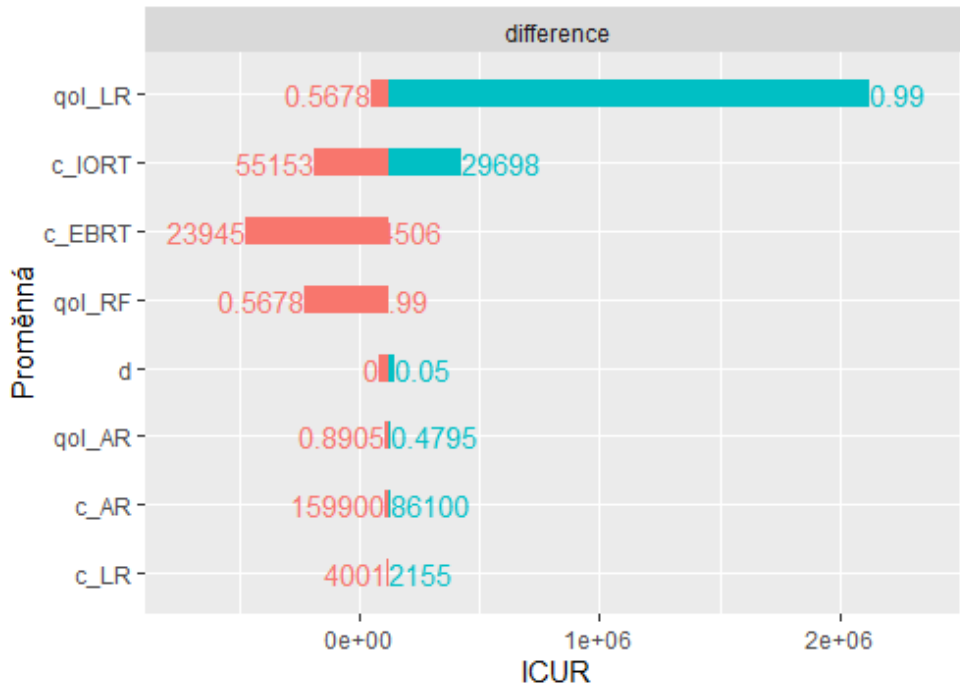
Intervence	Celkové náklady (Kč)	Celkové QALY	Inkrementální náklady (Kč)	Inkrementální QALY	ICUR
IORT	62 629	8,883			
EBRT	67 567	8,925	4 937	0,0420	117 522

Se započtením komplikací také nedošlo k odlišnému závěru. Léčba metodou následného ozařování je sice také dražší než IORT, avšak výsledná hodnota ICUR stále leží pod prahovou hranicí WTP.

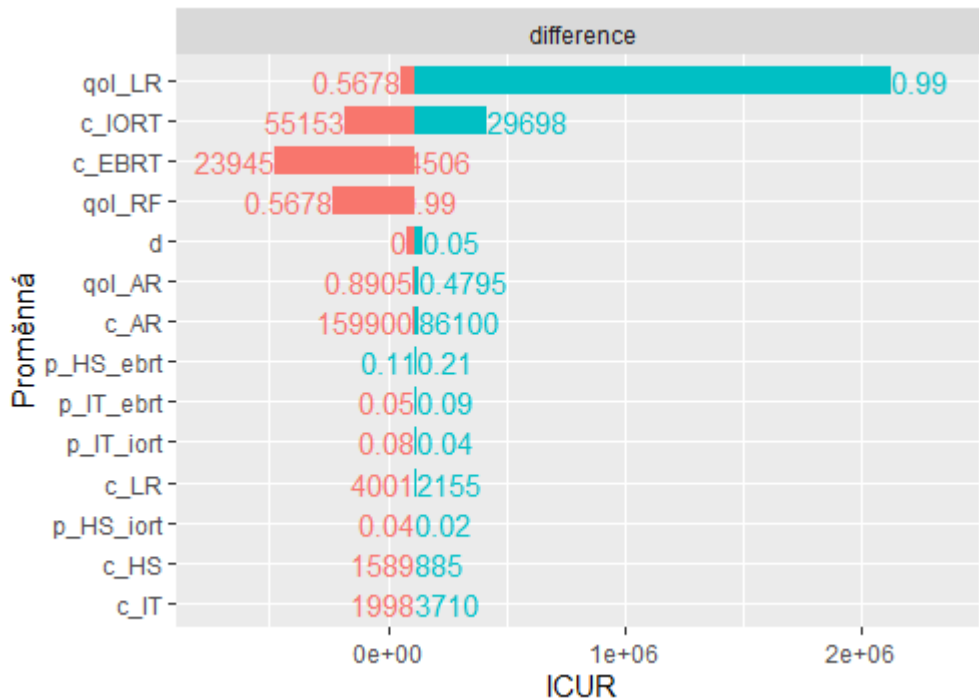
5.3.4 Deterministická analýza

Do této analýzy vstupovaly stejné parametry jako do DET analýzy základního scénáře. Změna nastala pouze u vyšších nákladů na EBRT, jelikož je léčba prováděna 6,5 týdne. Obrázek 5.5 zobrazuje výsledný diagram DET analýzy bez zohlednění komplikací. Na rozdíl od DET analýzy modelu s kratší dobou užívání EBRT (5 týdnů) je zde více parametrů, které působí na hodnotu ICUR. Tak jako v základním modelu je to výše nákladů na IORT, kvalita života ve stavu „lokální recidivy“ a kvalita života ve stavu „bez lokální recidivy“. V této analýze je to navíc právě výše nákladů na EBRT. Je zřejmé, že

vliv na záporné ovlivnění výsledků má výše nákladů obou léčebných metod (c_IORT a c_EBRT), spolu s kvalitou života ve stavu „bez lokální recidivy“ (qol_RF). Obrázek 5.6 zobrazuje výsledný graf DET analýzy s komplikacemi. Také zde jsou výsledky shodné. Komplikace působí na ovlivnění výsledku analýzy opět velmi slabě.



Obrázek 5.5: Výsledek DET analýzy bez komplikací; režim 6,5 týdne



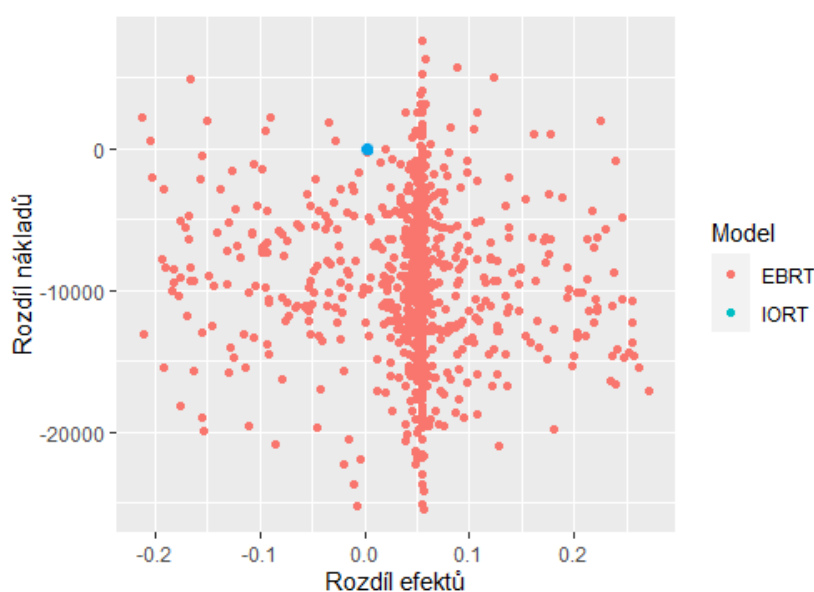
Obrázek 5.6: Výsledek DET analýzy s komplikacemi; režim 6,5 týdne

Tabulka 5.21: Výsledné hodnoty DET analýzy; režim 6,5 týdne

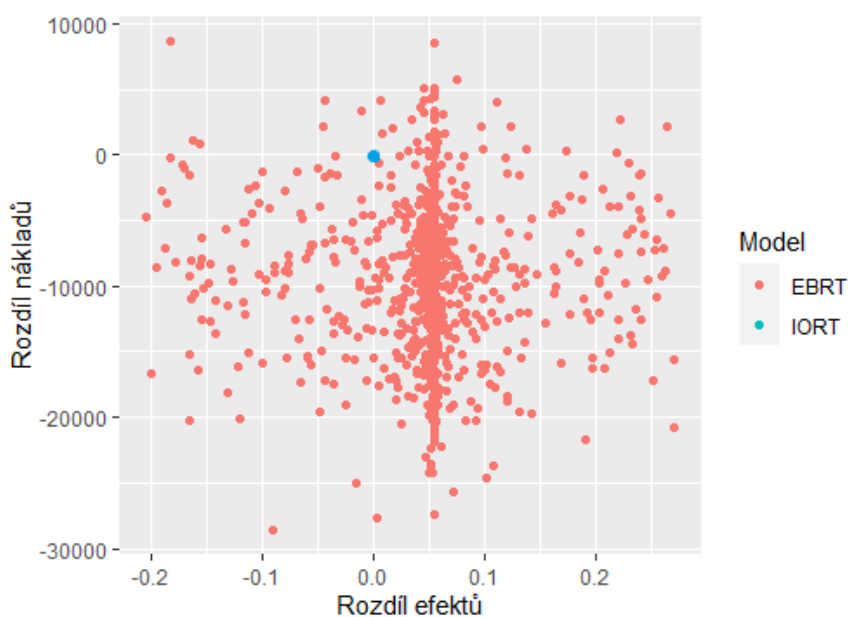
Parametr	Zkratka	ICUR Základní scénář	ICUR -30 %	ICUR +30 %
Kvalita života – bez recidivy	qol_RF	117 608,70	-233 147,28	55 867,09
Kvalita života – lokální recidiva	qol_LR	117 608,70	51 447,28	2 126 335,26
Kvalita života – jakákoli jiná recidiva	qol_AR	117 608,70	128 058,22	108 735,83
Náklady na EBRT	c_EBRT	117 608,70	-475 452,24	13 929,52
Náklady na IORT	c_IORT	117 608,70	420 529,82	-185 336,28
Náklady na lokální recidivu	c_LR	117 608,70	118 722,22	116 445,13
Náklady na jakoukoli jinou recidivu	c_AR	117 608,70	127 125,02	108 092,33
Náklady na hemtom, serom	c_HS	117 608,70	117 658,16	117 373,30
Náklady na infekci, toxicitu	c_IT	117 608,70	117 399,55	117 644,04
Pravděpodobnost hematomu, seromu (IORT)	p_HS_i	117 521,80	117 899,91	117 318,20
Pravděpodobnost infekce, toxicity (IORT)	p_IT_i	117 521,80	119 016,24	116 229,07
Pravděpodobnost hematomu, seromu (EBRT)	p_HS_e	117 521,80	120 255,82	123 164,36
Pravděpodobnost infekce, toxicity (EBRT)	p_IT_e	117 521,80	116 299,07	119 016,24
Diskontace	d	117 521,80	78 064,93	149 263,01

5.3.5 Probabilistická analýza

PSA analýza byla u léčby EBRT v režimu 6,5 týdne také provedena v počtu 1 000 iterací. Parametry, kromě nákladů na EBRT, jsou totožné se základním scénářem. zobrazuje výsledek PSA analýzy bez komplikací. Většina simulací se shlukuje vpravo dole. Metoda EBRT je tak vůči IORT převážně levnější a efektivnější. V horních kvadrantech je iterací velmi málo. Několik iterací ještě skončilo v levém dolním kvadrantu, což značí, že je metoda levnější, ale má i nižší efekt. Na je výsledek PSA analýzy se zohledněním komplikací. I zde můžeme vidět, že převážná část výsledků obsadila pravý dolní kvadrant. Ani u tohoto modelu nedošlo ke změně výsledků po zohlednění komplikací.



Obrázek 5.7: Výsledek PSA analýzy bez komplikací; režim 6,5 týdne



Obrázek 5.8: Výsledek PSA analýzy s komplikacemi; režim 6,5 týdne

5.4 Shrnutí výsledků

Tabulka 5.22 shrnuje výsledky jednotlivých analýz. U každého scénáře je uveden jeho popis, včetně konečné hodnoty ICUR. Ve všech výpočtech je léčba metodou EBRT dominantní.

Tabulka 5.22: Shrnutí výsledných hodnot ICUR

Scénář	Popis scénáře	ICUR	Dominance
Základní scénář	5 týdnů EBRT 3 % diskontace 15letý horizont	-230 535	EBRT dominantní intervencí
Základní scénář	5 týdnů EBRT 0 % diskontace 15letý horizont	-270 911	IORT pod hranicí WTP (3x HDP per capita)
Základní scénář	5 týdnů EBRT 5 % diskontace 15letý horizont	-180 323	IORT pod hranicí WTP (3x HDP per capita)
Druhý scénář	6,5 týdne EBRT 3 % diskontace 15letý horizont	117 609	EBRT dominantní intervencí

5.5 Vliv bezpečnostních informací na výsledky hodnocení

Výsledek CUA byl vždy porovnán s druhým modelem, do něhož navíc vstupovaly zvýšené náklady na léčbu vzniklých komplikací. Tyto bezpečnostní informace měly nízký vliv na výslednou hodnotu ICUR a nijak výrazně ji neovlivnily. U našeho příkladu se však jednalo o krátkodobé komplikace, které nejsou tolik významné. Proto tolik výslednou hodnotu ICUR neovlivňují. Pokud by však se jednalo o dlouhodobější a nákladnější komplikace, výsledek může být ovlivněn výrazným způsobem. Tyto bezpečnostní informace by proto neměly být opomíjeny a měly by se započítávat do analýz, pokud jsou takové informace dostupné.

6 Diskuse

Maligní nádor prsu je velmi častým onemocněním žen, a to nejen v České republice. Možností, jak terapeuticky ovlivnit tuto nemoc je operace s následnou radioterapií. Z typů chirurgických intervencí se volí lumpektomie nebo mastektomie. Po takové operaci následuje ozařování okolí nádorového ložiska pro snížení rizika lokální recidivy. Ozařování se standardně provádí vnější radioterapií. Místo tohoto postupu lze zvolit jinou alternativu, a sice IORT. Tato metoda nese řadu výhod. Pacientky, které podstoupí ozařování během operačního zákroku, nemusí nadále navštěvovat ozařovací centra. Veškerou požadovanou dávku totiž obdrží přímo při zákroku. To bezpochyby zvyšuje pohodlí pacientek s touto diagnózou.

Pro srovnání léčby časného karcinomu prsu, pomocí obou zmíněných metod, byla vytvořena RCT studie TARGIT-A [34]. Této mezinárodní multicentrické studii se zúčastnilo téměř 3 500 žen, které byly rozděleny mezi oba typy léčby v poměru 1:1. Cílem této studie bylo doložit, že léčba pomocí přístroje INTRABEAM není horší než EBRT. Hranice tzv. non-inferiority byla nastavena jako 2,5 % rozdíl mezi skupinami v konečném výstupu studie, čímž byla lokální recidiva. Dalším cílem studie bylo sledování výskytu komplikací.

Dle výsledku studie jsou hodnoty lokální recidivy u obou skupin skoro stejné. Pro IORT bylo pětileté riziko recidivy 3,3 %, pro EBRT 1,3 %. Autoři se domnívají, že vrchol recidivy nastupuje ve druhém a třetím roce od intervence. S tímto závěrem však nesusouhlasí Bartelink et al. [59] a Thompson et al. [60], kteří tvrdí, že se recidiva objeví mnohem později. Proto byly hodnoty lokální recidivy v diplomové práci převzaty ze studie Picot et al. [33], v níž byla data ze studie TARGIT-A extrapolována dle log-normálního rozdělení do delšího časového období. Stejně výsledky proložení dat ze studie TARGIT-A vyšly i v této diplomové práci.

Pro náklady na léčbu pomocí přístroje INTRABEAM byla vytvořena kalkulace, jejímž výsledkem je 42 425 Kč za jeden zákrok. Pro léčbu pomocí EBRT byly náklady vypočteny pro dva režimy. Hodnota základního pětítýdenního režimu je 34 235 Kč. Režim, jenž trvá 6,5 týdne, nese náklady 48 862 Kč. Mezi další nákladová data, která vstupovala do modelu, patří 3 078 Kč na léčbu lokální recidivy. Jedná se o parciální nebo radikální mastektomii. Dále 123 000 Kč na léčbu jakékoli jiné recidivy. Co se týče nákladů na léčbu komplikací vzniklých při léčbě, jedná se o 1 222 Kč na léčbu hematomu a seromu a 2 854 Kč pro komplikace infekce a poškození kůže. Tyto komplikace byly vybrány, jelikož se ve studii TARGIT-A vyskytly nejčastěji (viz Tabulka 2.4). Pro léčbu komplikací nebyly k uvažovaným nákladům na léčbu dále uvažovány náklady na hospitalizaci, protože nebyla získána nebo dohledána data, na základě kterých by bylo

možné tyto náklady kvalifikovaně odhadnout. To může být jednou z limitací práce, avšak není předpokládáno, že by tyto náklady měly výrazný vliv na výsledné hodnoty ICUR.

Na základě provedení analýzy hodnot nákladů a užitek byla vypočtena nákladová efektivita hodnocené terapie. Nákladová efektivita byla vypočtena na podkladě Markovova modelu. Jeho struktura byla převzata ze studie Picot et al. [33] a modelová struktura, zvláště nákladová data, byla upravena pro prostředí ČR. Tato autorka vycházela také z dalších publikovaných modelů. Jedná se například o studii Avarada et al. [36], který provedl CUA s podobnými stavy, na kterou navázal i Patel et al. [39]. Model vytvořený Picotem využil ve své studii například i Kamenský et al. [41]. Skládal se z šesti stavů (stav bez nemoci, lokální recidiva, bez onemocnění po lokální recidivě, jakákoli jiná recidiva, úmrtí na karcinom prsu a úmrtí z jiných příčin než na karcinom prsu). Každému stavu byla přidělena odpovídající hodnota nákladů a užitku, včetně pravděpodobnosti setrvání v témže stavu, či přechodu do jiného. V základním režimu byly náklady i přínosy diskontovány třemi procenty.

Výsledné náklady na léčbu metodou IORT jsou 62 412 Kč s přínosem 8,883 QALY. U metody EBRT jsou vypočtené náklady 52 726 Kč s přínosem 8,925 QALY. Léčba pomocí EBRT je tedy levnější, přičemž vykazuje větší hodnotu QALY. Druhý model sestával ze šesti stejných stavů. Analýza byla provedena s dodatečnými náklady na léčbu komplikací. Výsledné náklady IORT jsou 62 629 Kč s přínosem 8,883 QALY. U metody EBRT jsou tyto náklady 52 940 Kč s přínosem 8,925 QALY. Tak jako v prvním případě je léčba metodou EBRT nákladově efektivnější. Další náklady na léčbu komplikací neovlivnily nákladovou efektivitu léčby.

V analýze scénářů byly náklady i přínosy základního scénáře dále diskontovány 5 %, nebo se počítalo s nulovou diskontací. Výsledkem všech výše uvedených výpočtů je dominantní postavení terapie časného karcinomu prsu metodou následného externího ozařování. Léčba tímto způsobem vycházela vždy levněji s větším efektem.

Vyhodnocení nákladové efektivity možností radioterapeutické léčby u časně operabilního karcinomu prsu je založeno na nejistých informacích ohledně klinických účinků a nákladů léčby v různých zdravotních stavech. Tato nejistota byla zkoumána pomocí deterministických a pravděpodobnostních analýz citlivosti.

Deterministická analýza citlivosti byla provedena za účelem otestování robustnosti výsledků nákladové efektivity vůči změnám vstupních hodnot parametrů, pokud byly jednotlivě měněny. Parametry, jež vstupovaly do modelu, byly měněny $\pm 30\%$ od základního nastavení. Výsledný tornádo graf (viz Obrázek 5.1) ukazuje, že největší vliv na to, aby vyšel ICUR kladný, má hodnota nákladů na IORT (c_{IORT}) a kvalita života ve stavu „bez lokální recidivy“ (qol_{RF}). Stejně tak vyšla deterministická analýza modelu s komplikacemi (viz Obrázek 5.2). Komplikace se v analýze umístily na pozicích, které indikovaly, že nemají velký dopad na ovlivnění výsledku.

Dále byla provedena probabilistická analýza citlivosti za účelem zkoumání vlivu nejistých hodnot modelových parametrů na výsledky nákladové efektivity. Probabilistická analýza byla provedena v celkovém počtu 1 000 iterací. Výsledné grafy obou modelů (viz Obrázek 5.3) jasně ukazují, že většina simulací IORT se umístila v levém horním kvadrantu. Byla tudíž dražší a přinášela menší hodnotu užítku než EBRT.

Další výpočet nákladové efektivity byl proveden u léčebného ozařování, které probíhá v režimu 6,5 týdne. Data obsahující náklady a přínosy byly dosazeny opět do totožného modelu. Počítalo se s diskontní mírou 3 %. Výsledné náklady na léčbu pomocí IORT vyšly 62 412 Kč s přínosem 8,883 QALY. U metody EBRT byly vypočtené náklady 67 353 Kč s přínosem 8,925 QALY. V tomto případě vyšla levněji léčba za pomoci systému INTRABEAM. Měla ovšem také nižší hodnotu QALY. Do srovnávacího modelu byly opět dosazeny dodatečné náklady na léčbu komplikací. Výsledné náklady IORT jsou 62 629 Kč s přínosem 8,883 QALY. U metody EBRT jsou tyto náklady 67 567 Kč s přínosem 8,925 QALY. V tomto modelu vyšla levněji také metoda IORT, opět však s nižší hodnotou QALY.

V případě, že je hodnocená intervence levnější, ale zároveň vykazuje méně QALY, musí výsledná hodnota ICUR ležet nad prahovou hodnotou. Tato hodnota je doporučena jako trojnásobek HDP [52] na jednoho obyvatele. Při počtu 10 701 777 obyvatel [51] je tato hodnota v ČR v současnost přibližně 1,584 mil. Kč. Výsledná hodnota ICUR 117 609 Kč za ztrátu QALY (117 522 s komplikacemi) leží hluboko pod touto hranicí. Léčba pomocí techniky EBRT je tedy nákladově efektivnější volbou.

V režimu, kdy je radioterapie prodloužena na dobu 6,5 týdne, dodatečné náklady na léčbu komplikací vzniklých při léčbě opětovně neovlivnily nákladovou efektivitu. Model se zohledněním nákladů na komplikace se ztotožňuje s výsledkem CUA analýzy bez komplikací.

Deterministická analýza modelu s delším ozařovacím časem vyšla podobně jako u základního scénáře. Tornádo graf (viz Obrázek 5.5) ukazuje, že největší možnost na záporné ovlivnění hodnoty ICUR má výše nákladů obou léčebných metod (c_IORT a c_EBRT) a kvalita života ve stavu „bez lokální recidivy“ (qol_RF). Totéž platí pro deterministickou analýzu modelu zohledňující komplikace při léčbě.

Probabilistická analýza byla provedena také v počtu 1 000 iterací. Z výsledných grafů (viz Obrázek 5.7) je patrné, že se většina simulací EBRT umístila v pravém dolním kvadrantu. Vůči metodě IORT se tak prezentuje jako levnější a zároveň efektivnější.

Ke stejným výsledkům dospěl ve své studii také Shah et al. [37], jež porovnával léčbu pomocí IORT a EBRT. Deshmukh et al. [38] udává dominanci hypofrakcionace nad IORT a EBRT. V neprospěch IORT ukazuje i výsledek studie Kamenského et al. [41], který dospěl k závěru, že IORT sice vycházela levněji, avšak vykazovala také nižší hodnotu QALY. Konečná hodnota ICUR byla 53 483 Kč za ztrátu QALY a ležela pod hranicí WTP 1,213 mil. Kč. Nákladově efektivnější byla terapie vnějším ozařováním.

Tato shoda panuje také u výsledku studie provedené Picot et al. [33], ze které pocházelo několik vstupních dat. Studie byla zaměřena na porovnání IORT s EBRT v prostředí Velké Británie a v jejím zdravotním systému. Výsledek základního scénáře určil, že INTRABEAM je méně nákladově efektivní. I přesto, že měl nižší náklady na provedení, měl také nižší přínos. Ušetřené náklady na QALY byly 1 596 liber, což je pod hranicí 20 000 liber za ušetřené QALY, kterou uvádí NICE.

Opak výsledků, tedy toho, že nákladově efektivnější je metoda IORT, uvádí Alvarado et al. [36]. Jeho CUA, založena na Markovově modelu s šesti stavy, byla provedena v délce trvání léčby šesti týdnů. Dominanci IORT potvrdila i analýza citlivosti. Ke stejnému závěru se přidává Patel et al., který na studii Alvarada navazuje. Ten porovnával obě zmiňované techniky. EBRT byla podávána také v režimu šesti týdnů. Odlišností v jeho analýze je delší časový rámec. Ani jedna analýza nezahrnovala náklady na léčbu vzniklých komplikací.

Dominanci IORT nad EBRT podporuje svým výsledkem také Vaidya et al. [40], jehož CUA byla založena na Markovově modelu obsahující pět stavů. IORT vyšla oproti EBRT levněji a vykazovala vyšší hodnotu QALY. Ani v této studii se však nebraly v úvahu náklady spojené s komplikacemi, což autor uvádí i v omezeních studie. Další omezení této studie může být to, že autor Vaidya byl hlavním autorem hodnotící efektivitu terapie pomocí přístroje INTRABEAM a je zde tedy riziko zkreslení.

Tato studie s sebou nese také několik omezení. Jedná se například o hodnoty parametrů užítku pro dané stavy. Tyto hodnoty byly převzaty ze zahraničních studií. Adaptace sestrojeného modelu by byla lepší se získanými hodnotami v ČR. Avšak pro modelovou strukturu nebyla nalezena vhodná data z prostředí ČR. Dále se jedná o hodnoty nákladů pro použití přístroje INTRABEAM, jelikož aktuálně není hrazen ze všeobecného zdravotního pojištění. Studii limituje také omezenost přechodů. Pro možnost jejich dalšího dosazení do modelu by bylo potřeba znát určitá data, která v tuto chvíli chybí. Možnost rozšíření studie je tedy jistá. Dále by bylo možné řešit rozšíření nákladů na léčbu v určitých stavech, jelikož vývoj zdravotnických technologií se stále posouvá a přibývají další možnosti léčby. Zlepšení léčby by mohlo ovlivnit i kvalitu života v jednotlivých stavech a změnilo by pravděpodobnosti přechodu.

7 Závěr

Bezpečnost zdravotnických technologií je sledována od období vývoje a výzkumu po celou dobu používání až do vyřazení z provozu. Neustálé sledování a hlášení nežádoucích událostí pomáhá předcházet vzniku dalších komplikací, způsobených samotnou technologií či jejími uživateli. Řešení otázek týkajících se bezpečnosti je tak stále aktuální téma. Je třeba dbát na bezpečnost všech zdravotnických technologií, ať už při jejich výrobě nebo při používání, a snižovat tak riziko ohrožení na minimum. Vznik nežádoucích účinků a komplikací může zvyšovat již tak velké náklady na léčbu a zdravotní péči.

Praktická část diplomové práce porovnávala nákladovou efektivitu IORT za pomoci přístroje INTRABEAM se zavedenou technikou EBRT. Z výsledků studie vyplynulo, že metoda vnějším ozařováním je nákladově efektivní, jelikož vykazuje nižší náklady a větší přínos efektu léčby. Další výzkum se soustředil na to, zda náklady na léčbu komplikací mohou ovlivnit nákladovou efektivitu léčby. Ani zvýšené náklady však tyto výsledky nezměnily.

Výsledek CUA analýzy IORT pomocí přístroje INTRABEAM neprokázal, že by byla tato metoda nákladově efektivnější než EBRT. Z tohoto výpočtu však nelze vyvodit definitivní závěr. I když v některých zahraničních studiích vyšla CUA analýza lépe pro IORT, stále chybí množství důkazů, které by její dominanci v léčbě časného karcinomu prsu potvrdily.

Seznam použité literatury

- [1] GOODMAN, Clifford S. *HTA 101: INTRODUCTION TO HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT* [online]. Falls Church, Virginia, USA: National Library of Medicine (US), 2014 [cit. 2019-05-21]. Dostupné z: https://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/HTA_101_FINAL_7-23-14.pdf
- [2] EUNETHTA. EUnetHTA's specific role as the scientific and technical cooperation on HTA in Europe. *Eunetha.eu* [online]. [cit. 2021-03-24]. Dostupné z: <https://eunethta.eu/about-eunethta/our-network/>
- [3] EUNETHTA. Endpoints used in Relative Effectiveness Assessment: SAFETY. *Eunetha.eu* [online]. [cit. 2021-03-24]. Dostupné z: <https://eunethta.eu/endpoints-used-in-relative-effectiveness-assessment-safety-amended-ja1-guideline-final-nov-2015/>
- [4] EUNETHTA. HTA Core Model: Version 3.0. *Eunetha.eu* [online]. 2016 [cit. 2021-03-24]. Dostupné z: <https://eunethta.eu/hta-core-model/>
- [5] NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. *Interventional Procedures Programme: Methods guide* [online]. London, 2007 [cit. 2020-04-18]. ISBN 1-84629-436-3. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK401717/>
- [6] NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. *Interventional procedures programme manual: Process and Methods Guides* [online]. London, 2016 [cit. 2020-04-18]. ISBN 978-1-4731-1657-3. Dostupné z: <https://www.nice.org.uk/process/pmg28/chapter/introduction>
- [7] EU. *Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC* [online]. [cit. 2020-06-23]. Dostupné z: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0745>

- [8] SÚKL. Klinické zkoušky. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. Praha [cit. 2019-05-21]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/zdravotnicke-prostredky/klinicke-zkousky-zp>
- [9] NOVÁK, Vlastimil. Limity využití dat klinických studií pro analýzy nákladové efektivity. *Zdravotnictví a medicína* [online]. 2011 [cit. 2019-08-28]. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/limity-vyuziti-dat-klinickyh-studii-pro-analyzy-nakladove-efektivita-461805>
- [10] SÚKL. Systém vigilance. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. Praha [cit. 2019-05-21]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/zdravotnicke-prostredky/system-vigilance-zp>
- [11] SÚKL. Farmakovigilance. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. Praha [cit. 2019-08-27]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/farmakovigilance>
- [12] Non-clinical testing. *Eupati.eu* [online]. [cit. 2020-04-04]. Dostupné z: <https://www.eupati.eu/glossary/non-clinical-testing/>
- [13] Phase I Trials. *Eupati.eu* [online]. [cit. 2020-04-04]. Dostupné z: <https://www.eupati.eu/clinical-development-and-trials/phase-i-trials/>
- [14] Phase II Trials. *Eupati.eu* [online]. [cit. 2020-04-04]. Dostupné z: <https://www.eupati.eu/clinical-development-and-trials/phase-ii-trials/>
- [15] Phases of clinical development. *Eupati.eu* [online]. [cit. 2020-04-04]. Dostupné z: <https://www.eupati.eu/clinical-development-and-trials/phases-clinical-development/>
- [16] EMA. Clinical trials in human medicines. *Ema.europa.eu* [online]. [cit. 2020-04-05]. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials-human-medicines>
- [17] EMA. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). *Ema.europa.eu* [online]. [cit. 2020-04-05]. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac>
- [18] EMA. From lab to patient: The journey of a medicine assessed by EMA. *Ema.europa.eu* [online]. [cit. 2020-04-05]. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/from-lab-to-patient-timeline#read-more>
- [19] EMA. Authorisation of medicines: How is the safety of a medicine ensured once on the market?. *Ema.europa.eu* [online]. [cit. 2020-04-05]. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation->

medicines#how-is-the-safety-of-a-medicine-ensured-once-on-the-market?-
section

- [20] SALAS-VEGA, Sebastian, Othon ILIOPOULOS a Elias MOSSIALOS. Assessment of Overall Survival, Quality of Life, and Safety Benefits Associated With New Cancer Medicines. *JAMA Oncology* [online]. 2017, **3**(3), 382-390 [cit. 2019-05-20]. ISSN 2374-2437. Dostupné z: doi:10.1001/jamaoncol.2016.4166
- [21] COLLINS, Rory, Christina REITH, Jonathan EMBERSON et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *The Lancet* [online]. 2016, **388**(10059), 2532-2561 [cit. 2019-05-20]. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(16)31357-5
- [22] FERNÁNDEZ LÓPEZ, J.C. a A. RUANO-RAVINA. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid in the treatment of hip osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthritis and Cartilage* [online]. 2006, **14**(12), 1306-1311 [cit. 2019-05-24]. ISSN 10634584. Dostupné z: doi:10.1016/j.joca.2006.08.003
- [23] WARMUTH, M., P. MAD a C. WILD. Systematic review of the efficacy and safety of fibrinogen concentrate substitution in adults. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* [online]. 2012, **56**(5), 539-548 [cit. 2019-05-24]. ISSN 00015172. Dostupné z: doi:10.1111/j.1399-6576.2011.02586.x
- [24] SCHMUCKER, Christine, Christoph EHLKEN, Hansjuergen T. AGOSTINI, Gerd ANTES, Gerta RUECKER, Monika LELGEMANN, Yoon K. LOKE a Andreas WEDRICH. A Safety Review and Meta-Analyses of Bevacizumab and Ranibizumab: Off-Label versus Goldstandard. *PLoS ONE* [online]. 2012, **7**(8) [cit. 2019-05-25]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0042701
- [25] CARROLL, C, D PAPAIOANNOU, A REES a E KALTENTHALER. The clinical effectiveness and safety of prophylactic retinal interventions to reduce the risk of retinal detachment and subsequent vision loss in adults and children with Stickler syndrome: a systematic review. *Health Technology Assessment* [online]. 2011, **15**(16) [cit. 2019-05-23]. ISSN 1366-5278. Dostupné z: doi:10.3310/hta15160
- [26] GEORGIU, Roxani, Simon EATON, Michael P. STANTON, Agostino PIERRO a Nigel J. HALL. Efficacy and Safety of Nonoperative Treatment for Acute Appendicitis: A Meta-analysis. *Pediatrics* [online]. 2017, **139**(3) [cit. 2019-05-25]. ISSN 0031-4005. Dostupné z: doi:10.1542/peds.2016-3003

- [27] OTTARDI, Claudia, Alessio DAMONTI, Emanuele PORAZZI et al. A comparative analysis of a disposable and a reusable pedicle screw instrument kit for lumbar arthrodesis: integrating HTA and MCDA. *Health Economics Review* [online]. 2017, **7**(1), 1-10 [cit. 2019-05-20]. ISSN 2191-1991. Dostupné z: doi:10.1186/s13561-017-0153-7
- [28] VERGOTE, Ignace, Roger VON MOOS, Luis MANSO, Els VAN NIEUWENHUYSEN, Nicole CONCIN a Cristiana SESSA. Tumor Treating Fields in combination with paclitaxel in recurrent ovarian carcinoma: Results of the INNOVATE pilot study. *Gynecologic Oncology* [online]. 2018, **150**(3), 471-477 [cit. 2020-05-22]. ISSN 00908258. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2018.07.018
- [29] YU, Jeong Il, Hee Chul PARK, Doo Ho CHOI et al. Prospective phase II trial of regional hyperthermia and whole liver irradiation for numerous chemorefractory liver metastases from colorectal cancer. *Radiation Oncology Journal* [online]. 2016, **34**(1), 34-44 [cit. 2020-05-22]. ISSN 2234-1900. Dostupné z: doi:10.3857/roj.2016.34.1.34
- [30] CASTRO-ALMARALES, Raúl Lázaro, Mercedes RONQUILLO-DÍAZ, Mirta ÁLVAREZ-CASTELLÓ et al. Subcutaneous allergen immunotherapy for asthma: A randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized *Blomia tropicalis* vaccine. *World Allergy Organization Journal* [online]. 2020, **13**(4) [cit. 2020-06-04]. ISSN 19394551. Dostupné z: doi:10.1016/j.waojou.2020.100098
- [31] EL-KAMARY, Samer S, Melissa BILLINGTON, Stephen DEITZ et al. Safety and Tolerability of the Easy Vax™ Clinical Epidermal Electroporation System in Healthy Adults. *Molecular Therapy* [online]. 2012, **20**(1), 214-220 [cit. 2020-06-08]. ISSN 15250016. Dostupné z: doi:10.1038/mt.2011.235
- [32] VAIDYA, Jayant S, Max BULSARA, Michael BAUM et al. Long term survival and local control outcomes from single dose targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy (TARGIT-IORT) for early breast cancer: TARGIT-A randomised clinical trial. *BMJ* [online]. [cit. 2020-11-23]. ISSN 1756-1833. Dostupné z: doi:10.1136/bmj.m2836
- [33] PICOT, Jo, Vicky COPLEY, Jill COLQUITT, Neelam KALITA, Debbie HARTWELL a Jackie BRYANT. The INTRABEAM® Photon Radiotherapy System for the adjuvant treatment of early breast cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* [online]. 2015, **19**(69), 1-190 [cit. 2020-11-23]. ISSN 1366-5278. Dostupné z: doi:10.3310/hta19690

- [34] VAIDYA, Jayant S, David J JOSEPH, Jeffrey S TOBIAS et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *The Lancet* [online]. 2010, **376**(9735), 91-102 [cit. 2020-11-28]. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(10)60837-9
- [35] VAIDYA, Jayant S, Frederik WENZ, Max BULSARA et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *The Lancet* [online]. 2014, **383**(9917), 603-613 [cit. 2020-11-27]. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(13)61950-9
- [36] ALVARADO, Michael D., Aron J. MOHAN, Laura J. ESSERMAN, Catherine C. PARK, Brittany L. HARRISON, Rebecca J. HOWE, Cristina THORSEN a Elissa M. OZANNE. Cost-Effectiveness Analysis of Intraoperative Radiation Therapy for Early-Stage Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology* [online]. 2013, **20**(9), 2873-2880 [cit. 2020-11-24]. ISSN 1068-9265. Dostupné z: doi:10.1245/s10434-013-2997-3
- [37] SHAH, Chirag, Shahed BADIYAN, Shariq KHWAJA et al. Evaluating Radiotherapy Options in Breast Cancer: Does Intraoperative Radiotherapy Represent the Most Cost-Efficacious Option?. *Clinical Breast Cancer* [online]. 2014, **14**(2), 141-146 [cit. 2020-11-24]. ISSN 15268209. Dostupné z: doi:10.1016/j.clbc.2013.10.005
- [38] DESHMUKH, Ashish A, Shervin M SHIRVANI, Lincy LAL, J Michael SWINT, Scott B CANTOR, Benjamin D SMITH a Anna LIKHACHEVA. Cost-effectiveness Analysis Comparing Conventional, Hypofractionated, and Intraoperative Radiotherapy for Early-Stage Breast Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [online]. 2017, **109**(11) [cit. 2020-11-24]. ISSN 0027-8874. Dostupné z: doi:10.1093/jnci/djx068
- [39] PATEL, Rakesh, Olga IVANOV a Jeff VOIGT. Lifetime cost-effectiveness analysis of intraoperative radiation therapy versus external beam radiation therapy for early stage breast cancer. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* [online]. 2017, **15**(1) [cit. 2020-11-24]. ISSN 1478-7547. Dostupné z: doi:10.1186/s12962-017-0084-5
- [40] VAIDYA, Anil, Param VAIDYA, Brigitte BOTH, Chris BREWGRAVES, Max BULSARA a Jayant S VAIDYA. Health economics of targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT-IORT) for early breast cancer: a cost-effectiveness analysis in the United Kingdom. *BMJ Open* [online]. 2017,

7(8) [cit. 2020-11-24]. ISSN 2044-6055. Dostupné z: doi:10.1136/bmjopen-2016-014944

- [41] KAMENSKÝ, Vojtěch, Gleb DONIN, Veronika BURIANOVÁ, Ondřej GAJDOŠ, Vladimír ROGALEWICZ, Ivana KUBÁTOVÁ, Silvie JEŘÁBKOVÁ a Peter KNEPPO. Cost-Effectiveness Analysis of Intra-beam System Introduction to the Czech Healthcare System Environment. *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2018* [online]. Singapore: Springer Singapore, 2019, , 107-112 [cit. 2020-11-24]. IFMBE Proceedings. ISBN 978-981-10-9037-0. Dostupné z: doi:10.1007/978-981-10-9038-7_19
- [42] EISAVI, Mahmoud. *Cost-effectiveness analysis of intraoperative radiation therapy versus external beam radiation therapy for the adjuvant treatment of early breast cancer: A systematic review*. [online]. [cit. 2021-04-12]. Dostupné z: doi:10.47176/mjiri.34.167
- [43] KLIMEŠ, Jiří. *Zdravotní ekonomie a outcomes research jako součást procesu hodnocení zdravotních technologií v České republice*. Hradec Králové, 2014. Disertační práce. Univerzita Karlova v Praze. Vedoucí práce Prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.
- [44] DE BOCK, G., H. PUTTER, J. BONNEMA, J. VAN DER HAGE, H. BARTELINK a C. VAN DE VELDE. The impact of loco-regional recurrences on metastatic progression in early-stage breast cancer: a multistate model. *Breast Cancer Research and Treatment* [online]. 2009, **117**(2), 401-408 [cit. 2020-11-27]. ISSN 0167-6806. Dostupné z: doi:10.1007/s10549-008-0300-2
- [45] ČESKÝ STATISTICKÝ ÚŘAD. *Úmrtnostní tabulky za ČR* [online]. [cit. 2021-02-22]. Dostupné z: https://www.czso.cz/csu/czso/umrtnostni_tabulky
- [46] TURNBULL, LW, SR BROWN, C OLIVIER et al. Multicentre randomised controlled trial examining the cost-effectiveness of contrast-enhanced high field magnetic resonance imaging in women with primary breast cancer scheduled for wide local excision (COMICE). *Health Technology Assessment* [online]. 2010, **14**(1) [cit. 2020-11-27]. ISSN 1366-5278. Dostupné z: doi:10.3310/hta14010
- [47] LIDGREN, Mathias, Nils WILKING, Bengt JÖNSSON a Clas REHNBERG. Health related quality of life in different states of breast cancer. *Quality of Life Research* [online]. 2007, **16**(6), 1073-1081 [cit. 2020-11-27]. ISSN 0962-9343. Dostupné z: doi:10.1007/s11136-007-9202-8

- [48] MCCABE, Christopher. *Health economics: What is cost–utility analysis?* [online]. [cit. 2020-11-11]. Dostupné z: <https://www.whatisseries.co.uk/product/what-is-cost-utility-analysis/>
- [49] SUKL. SP-CAU-028: Postup pro posuzování analýzy nákladové efektivity. *Sukl.cz* [online]. 2020 [cit. 2020-11-11]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/sp-cau-028>
- [50] ČFES. Doporučené postupy pro zdravotně-ekonomická hodnocení v ČR. *Farmakoekonomika.cz* [online]. 2020 [cit. 2020-11-11]. Dostupné z: <https://farmakoekonomika.cz/812-2/>
- [51] ČESKÝ STATISTICKÝ ÚŘAD. *Obyvatelstvo* [online]. [cit. 2021-04-21]. Dostupné z: https://www.czso.cz/csu/czso/obyvatelstvo_lide
- [52] MINISTERSTVO FINANCÍ ČR. *Makroekonomická predikce* [online]. [cit. 2021-04-21]. Dostupné z: <https://www.mfcr.cz/cs/verejny-sektor/makroekonomika/makroekonomicka-predikce/2021/makroekonomicka-predikce-duben-2021-41494>
- [53] VZP ČR. Seznam zdravotních výkonů. *Vzp.cz* [online]. [cit. 2021-04-12]. Dostupné z: <https://www.vzp.cz/poskytovatele/ciselniky/zdravotni-vykony>
- [54] MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR. *Kalkulační vzorec pro výpočet bodové hodnoty výkonů v seznamu zdravotních výkonů* [online]. [cit. 2021-04-12]. Dostupné z: <https://www.mzcr.cz/kalkulacni-vzorec-pro-vypocet-bodove-hodnoty-vykonu-v-seznamu-zdravotnich-vykonu/>
- [55] MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR. *Seznam zdravotních výkonů* [online]. [cit. 2021-04-12]. Dostupné z: <https://szv.mzcr.cz/>
- [56] MAYO CLINIC. *Recurrent breast cancer* [online]. [cit. 2021-04-21]. Dostupné z: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/recurrent-breast-cancer/diagnosis-treatment/drc-20377141>
- [57] NOVÁK JIŘÍ, H. KOUKALOVÁ, P. ŠIROKÝ. *Karcinom prsu žen - náklady péče u jednotlivých klinických stadií* [online]. [cit. 2021-04-30]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/kongresy/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/karcinom-prsu-zen-naklady-pece-u-jednotlivych-klinickych-stadii/>
- [58] VZP ČR. *Hromadně vyráběné léčivé přípravky a potraviny pro zvláštní lékařské účely* [online]. [cit. 2021-04-12]. Dostupné z:

<https://www.vzp.cz/poskytovatele/ciselniky/hromadne-vyrabene-lecive-pripravky-a-potraviny-pro-zvlastni-lekarske-ucely>

- [59] BARTELINK, Harry. Intraoperative radiotherapy for breast cancer: tail wagging the dog?. *The Lancet Oncology* [online]. 2004, **5**(4), 207-208 [cit. 2021-05-04]. ISSN 14702045. Dostupné z: doi:10.1016/S1470-2045(04)01423-8
- [60] THOMPSON, Alastair M. a John YARNOLD. Intraoperative Radiotherapy: Is it Ready for Prime Time?. *Current Breast Cancer Reports* [online]. 2015, **7**(1), 15-21 [cit. 2021-05-04]. ISSN 1943-4588. Dostupné z: doi:10.1007/s12609-014-0174-8

Příloha A: Pravděpodobnost přechodu ze stavu bez recidivy do lokální recidivy

INTRABEAM						EBRT					
Rok	Bez rekurence	Pravděpodobnost rekurence	Rok	Bez rekurence	Pravděpodobnost rekurence	Rok	Bez rekurence	Pravděpodobnost rekurence	Rok	Bez rekurence	Pravděpodobnost rekurence
1	0.996	0.004	21	0.865	0.135	1	0.996	0.004	21	0.894	0.106
2	0.993	0.007	22	0.857	0.143	2	0.993	0.007	22	0.889	0.111
3	0.991	0.009	23	0.850	0.150	3	0.991	0.009	23	0.883	0.117
4	0.987	0.013	24	0.844	0.156	4	0.989	0.011	24	0.879	0.121
5	0.983	0.017	25	0.837	0.163	5	0.985	0.015	25	0.874	0.126
6	0.976	0.024	26	0.829	0.171	6	0.981	0.019	26	0.868	0.132
7	0.968	0.032	27	0.824	0.176	7	0.976	0.024	27	0.863	0.137
8	0.959	0.041	28	0.816	0.184	8	0.970	0.030	28	0.859	0.141
9	0.952	0.048	29	0.811	0.189	9	0.965	0.035	29	0.852	0.148
10	0.944	0.056	30	0.805	0.195	10	0.959	0.041	30	0.846	0.154
11	0.937	0.063	31	0.800	0.200	11	0.954	0.046	31	0.842	0.158
12	0.928	0.072	32	0.794	0.206	12	0.946	0.054	32	0.837	0.163
13	0.920	0.080	33	0.787	0.213	13	0.941	0.059	33	0.831	0.169
14	0.915	0.085	34	0.781	0.219	14	0.935	0.065	34	0.827	0.173
15	0.905	0.095	35	0.766	0.234	15	0.929	0.071	35	0.822	0.178
16	0.898	0.102	36	0.700	0.300	16	0.924	0.076	36	0.816	0.184
17	0.892	0.108	37	0.764	0.236	17	0.918	0.082	37	0.813	0.187
18	0.885	0.115	38	0.759	0.241	18	0.911	0.089	38	0.807	0.193
19	0.878	0.122	39	0.755	0.245	19	0.905	0.095	39	0.803	0.197
20	0.872	0.128	40	0.750	0.250	20	0.900	0.100	40	0.798	0.202

Příloha B: Pravděpodobnost úmrtí žen (rok 2019)

Věk	Pravděpodobnost úmrtí	Věk	Pravděpodobnost úmrtí
60	0.0055190	80	0.0455735
61	0.0061188	81	0.0519431
62	0.0067577	82	0.0591352
63	0.0074249	83	0.0673326
64	0.0081228	84	0.0766398
65	0.0088725	85	0.0871608
66	0.0097026	86	0.0989950
67	0.0106395	87	0.1122324
68	0.0117095	88	0.1269473
69	0.0129429	89	0.1431917
70	0.0143571	90	0.1609881
71	0.0159621	91	0.1803221
72	0.0177550	92	0.2011367
73	0.0197673	93	0.2233268
74	0.0220526	94	0.2467382
75	0.0246732	95	0.2711678
76	0.0277006	96	0.2963691
77	0.0312149	97	0.3220606
78	0.0353032	98	0.3479378
79	0.0400578	99	0.3736873

Příloha C: Obsah přiloženého CD

- 1) Klíčová slova
- 2) Abstrakt česky
- 3) Abstrakt anglicky
- 4) Zadání diplomové práce
- 5) Kompletní diplomová práce