



EVROPSKÁ UNIE  
Evropské strukturální a investiční fondy  
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání



# Modelování v HTA. Analýzy citlivosti

Ing. Vojtěch Kamenský, Ph.D.



FAKULTA  
BIOMEDICÍNSKÉHO  
INŽENÝRSTVÍ  
ČVUT V PRAZE

# Úvod do modelování. Základní pojmy modelování a simulace. Obecné modelovací principy.

- **Modelování**

- soubor aktivit vedoucích k vývoji matematického (nejen) modelu, který reprezentuje strukturu a chování reálného systému (reálný objekt).

- **Simulace**

- soubor aktivit sloužících k ověření správnosti modelu, získání nových poznatků o činnosti reálných systémů.



# Pojmy

- **Reálný objekt** – zkoumaná část reálného světa, je nám zdrojem dat i chování zkoumaného systému
  - přirozené – respirační systém, „hmatatelné“
  - umělé – například procesy, tok zásob spotřebního materiálu
  - existující
  - plánované



# Pojmy

- **Systém** – mnoho definic
  - *Objekt se vstupními a výstupními signály svázanými přes své vnitřní stavy pomocí obyčejných diferenciálních nebo diferenčních rovnic.*
  - Systém je množina [prvků](#), které jsou mezi sebou provázány nějakým vztahem, respektive vazbou, a jako celek má tento systém vztah ke svému okolí.
  - *Systém není jen souhrnem prvků, ale těch, jejichž vzájemné vztahy vytvářejí celek.*
- **Statický systém** – zanedbává čas (statický model – např. mapa)
- **Dynamický systém** – čas se nezanedbává – simulace se zabývá dynamickými systémy
  - Dynamický systém je v každém okamžiku své existence v jistém stavu
  - „událost“ - změna stavu dynamického systému.



# Pojmy

- **Prvky** - v modelování a simulaci se chápe systém tak, že je složen z prvků
- Známe-li jejich chování, můžeme snadněji porozumět tomu, co se děje v celém systému.
- Prvky systému, tedy prvky abstrakce na nějaké věci, mohou odpovídat komponentám, které na věci nějak poznáváme fyzicky.
- V dynamickém systému se může počet prvků systému během jeho existence měnit.



# O co se snažíme v modelování?

- Snažíme se vytvořit model za účelem pochopení chování reálných systémů, k predikci a optimalizaci reálných objektů.



# Modelování

Podstatou modelování ve smyslu výzkumné techniky je náhrada zkoumaného systému jeho modelem (*přesněji: systémem, který jej modeluje*), jejímž cílem je získat pomocí pokusu s modelem informaci o původním zkoumaném systému.



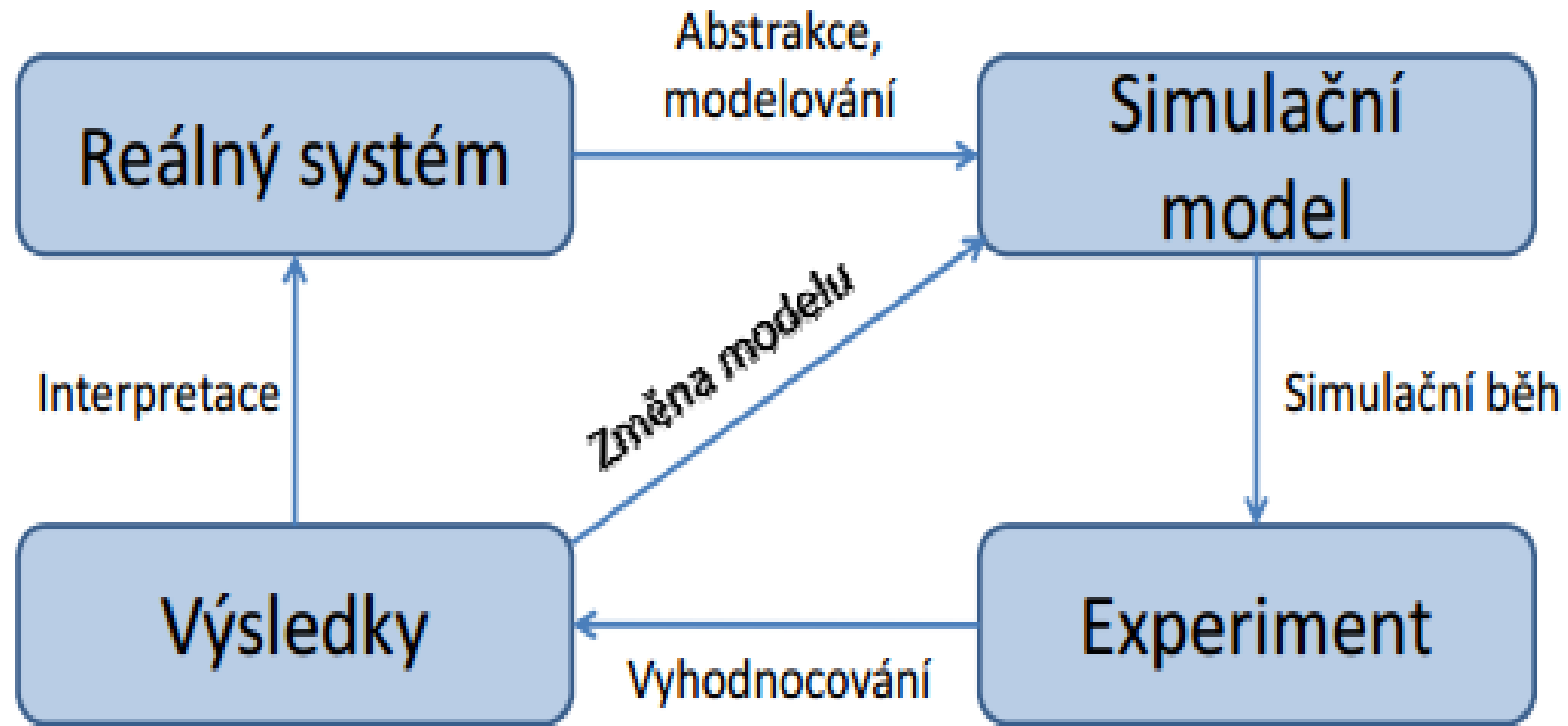
# Simulace

Simulace je výzkumná technika, jejíž podstatou je náhrada zkoumaného dynamického systému jeho modelem s tím, že s modelem se experimentuje s cílem získat informace o původním zkoumaném dynamickém systému.





# Modelování a simulace



# Cíle modelování

- **Stanovení vazeb** mezi jednotlivými součástmi systému
  - Data mohou být známá nebo je nutnost zjistit z experimentálních dat
  - Model může být použit k určení funkčních vztahů nebo např. stanovení časových závislostí a vztahů
- **Výpočet parametrů** systému
  - Předpokladem pro přesné stanovení parametrů systému - nutnost kvalitních vstupních dat
  - různé rychlostní konstanty, množství substancí v systému (farmakodynamické modely), apod.
- **Integrace** informací o systému
  - Z důvodů mnoha interakcí, závislostí a zpětným vazbám, lze procesům v rozsáhlém komplexním systému porozumět pouze pomocí modelování a simulace.
  - Důsledky v rozsáhlých systémech nelze vysvětlit pouze intuicí



# Cíle modelování

- **Predikce** chování systému
  - Simulaci odezvy na různé vstupy nebo parametry systému. S modelem je lze opakovat za různých podmínek, s různými parametry, jsou nedestruktivní, lze měnit časové měřítko.
- **Identifikace** rozdílů chování systémů za různých experimentálních podmínek
  - identifikace citlivosti chování systému vůči různým změnám podmínek činnosti.
- **Výuka a vzdělávání**
  - modely jsou neocenitelnou pomůckou při vysvětlování činnosti složitých systémů, jejich pomocí lze demonstrovat vlastnosti systémů, vliv různých principů, lze testovat nové teorie či hypotézy



# Shrnutí

- Z toho vyplývá, že díky modelování můžeme:
  - přesněji formulovat daný problém a jeho cíle;
  - orientovat se ve složitějších vztazích;
  - oddělovat podstatné od nepodstatného a tím zjednodušovat pozorovaná fakta;
  - odhalovat mechanismy jevů.



# Klasifikace abstraktních modelů

- **Deterministický model** - vykazuje po opakování pokusu za stejných počátečních podmínek stejné chování.
- **Stochastický model** - přítomna náhoda, i když jsou začáteční podmínky stejné. Některé změny proměnných definovány například rozdělením pravděpodobnosti.



# Model – tři úrovně modelu

- **Koncepční**
  - Jak komplexní model by měl být
  - Jaké jsou proměnné, a které jsou důležité
- **Specifikace**
  - „Na papíře“
  - Může zahrnovat rovnice, kódy, diagramy
  - Jak model „obdrží“ vstup
- **Výpočetní**
  - Počítačový program
  - Simulační jazyk



# Postup vytváření modelu

1. definice problému a účelu proč má být řešen
2. shromáždit veškeré informace, které lze pro řešení využít (většinou experimentální data), data ohledně dřívějších konstrukcí modelů.
3. na základě dat z předchozího bodu připravit experiment poskytující patřičná data
4. podklady pro konstrukci prvních variant modelu
5. definice systému - stanovení základních prvků systému, základních vazeb mezi prvky
6. matematická definice modelu
7. počítačový model
8. ověřování správnosti modelu (platnosti a věrnosti)



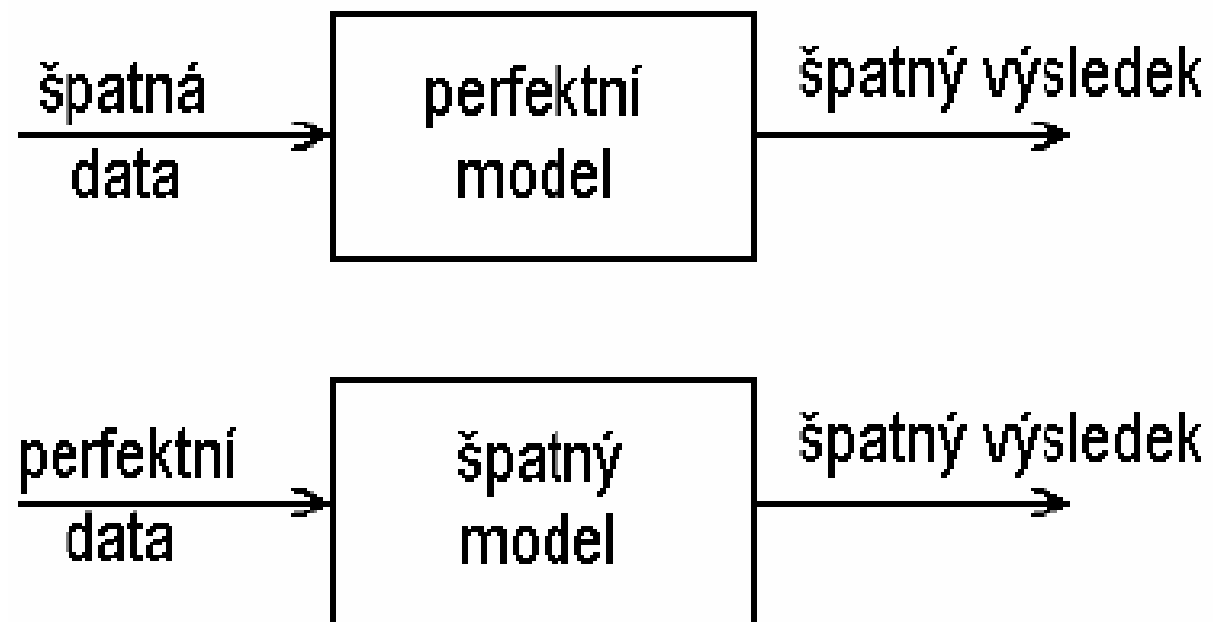
# Postup vytváření modelu

**Žádný model není dostatečně přesný a tedy správný, protože dle definice je každý model pouze aproximací skutečnosti.**

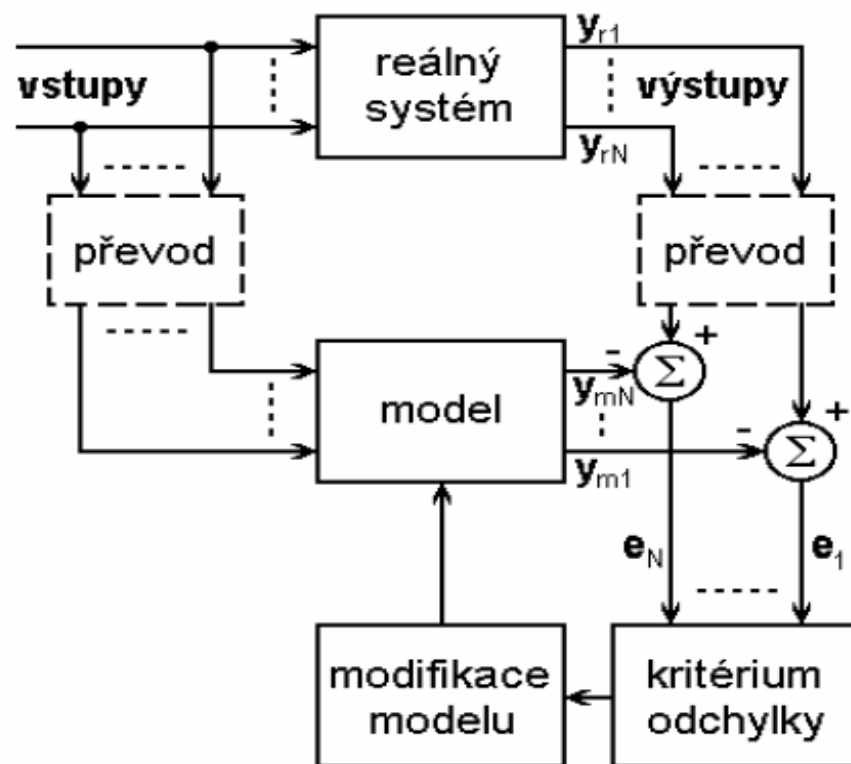




# Postup vytváření modelu



# Verifikace, validace



# Doporučení

- Nemodelovat systém. Modelovat problém.
- Referenční vzor chování – co se snažíme modelem zachytit.
  - *Je daleko lepší mít přibližnou odpověď na správnou otázku než přesnou odpověď na špatnou otázku (J. W. Tukey).*
- Zvolit časový horizont.
- Výběr základního modelovacího přístupu .
- Udržovat model co nejjednodušší
- Určit okraje modelu
  - tj. výběr toho, co budeme modelovat; okraje extenzivní (do šíře), intenzivní (do hloubky)



# Modelování v HTA

- Modelování provádí a využívá celá řada subjektů, mezi nejvýznamnější patří farmaceutické společnosti či HTA agentury.
- Důvody:
  - Pokud je zapotřebí **extrapolovat** výsledky nad rámec časového horizontu klinických studiích.
  - V případě nutnosti **extrapolace výsledků selektované populace na širší populaci** v běžné klinické praxi.
  - Je-li nezbytné **zkombinovat data různé povahy a kvality** (přínosy v účinnosti, přínosy v bezpečnosti, vliv na kvalitu života).
  - Je-li třeba transponovat experimentální účinnost (tzn. nepřímé výsledky vyjádřené na stupnici pro specifické onemocnění) do konečných výsledků (např. LYG, získané QALY).
  - K předběžnému posouzení a plánování pokusů, tzn. jedná se o účinný nástroj pro směřování budoucího výzkumu.



# Využití modelování v HTA

- **Rozhodnutí o léčbě**

- Modely zaměřené na léčbu pomáhají rozhodovat o zásahu, který lze použít pro léčbu pacientů.
- Je možné zahrnout i farmakologické intervence či procesní zásahy (chirurgické, neinvazivní metody).
- Rozhodnutí o léčbě může zahrnovat výběr léčby oproti bez léčby a výběr mezi několika dostupnými procedurami či sekvenční léčbou.

- ***Cost-Utility of amisulpride compared with first generation antipsychotics in treatment of schizophrenia in Poland***

- Rozhodovací strom byl použit k odhadu užitku a nákladů léčby schizofrenie pomocí amisulpridu ve srovnání s prvními generačními antipsychotiky při léčbě schizofrenie u dospělých pacientů v Polsku.



# Využití modelování v HTA

- **Volba strategie**

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

- ***Laparoscopic hysterectomy with morcellation versus abdominal hysterectomy for presumed fibroids in premenopausal women: a decision analysis***

- Studie řeší problematiku, zda provést laparoskopickou hysterektomií nebo abdominální hysterektomií u žen v premenopauze pro odstranění předpokládaných myomů.



# Využití modelování v HTA

- **Rozhodnutí o diagnostickém postupu**
  - rozhoduje, zda má či nemá provést diagnostický test, řeší kolik je potřeba učinit diagnostických testů a v jakém pořadí a které z několika dostupných ošetření by bylo pro pacienta nejlepší a přineslo největší očekávanou hodnotu.
- ***Impact of patient adherence on the cost-effectiveness of noninvasive tests for the initial diagnosis of Helicobacter pylori infection in the United States.***
  - Tato studie hodnotila dlouhodobou nákladovou efektivitu tří možných neinvazivních testů
  - pro diagnózu infekce Helicobacter pylori se začleněním informací o adherenci testu.



# Využití modelování v HTA

- **Vakcinační programy**

- Tvůrci rozhodnutí čelí otázce, zda zavést novou vakcínu či ne.
- Nejvíce diskutovanou otázkou v souvislosti se zavedením nové vakcíny je ekonomická udržitelnost.
- Je nutné zhodnotit náklady, které by nemoc vytvářela pro daný zdravotní systém, kdyby se k vakcinaci nepřistoupilo.

- ***The potential cost-effectiveness of quadrivalent versus trivalent influenza vaccine in elderly people and clinical risk groups in the UK: a lifetime multi-cohort model***

- Ve studii bylo provedeno doživotní ekonomické hodnocení čtyřvalentní vakcíny ve srovnání s trivalentní u starších lidí a klinicky rizikových skupin ve Velké Británii.





# Využití modelování v HTA

- **Screeningové programy**

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

- ***Cost-effectiveness of MRI compared to mammography for breast cancer screening in a high risk population.***

- Studie byla zaměřena na objasnění, zda magnetická rezonance prsu je nákladově efektivnější přístup k detekci rakoviny prsu u mladých žen s vysokým rizikem vzniku.



# SUKL a modelování

- Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) užívá principy a systém HTA v praxi od roku 2009.
- V České republice představuje právě SÚKL HTA agenturu v rámci lékových technologií.
- V roce 2008 se poprvé objevil požadavek na hodnocení nákladové efektivity v české legislativě, kdy tak byla upravena cenová a úhradová řízení u lékových technologií.
- SÚKL vydal *Postup pro hodnocení nákladové efektivity* a stanovil tím obecné požadavky na kvalitu farmakoekonomických hodnocení a základní postupy jejich hodnocení.
- Modelem je umožněno rozsáhle a dlouhodobě posuzovat variabilní a dosud plně nevyhodnocené scénáře vývoje onemocnění v souvislosti s použitím hodnocené a srovnávané intervence.

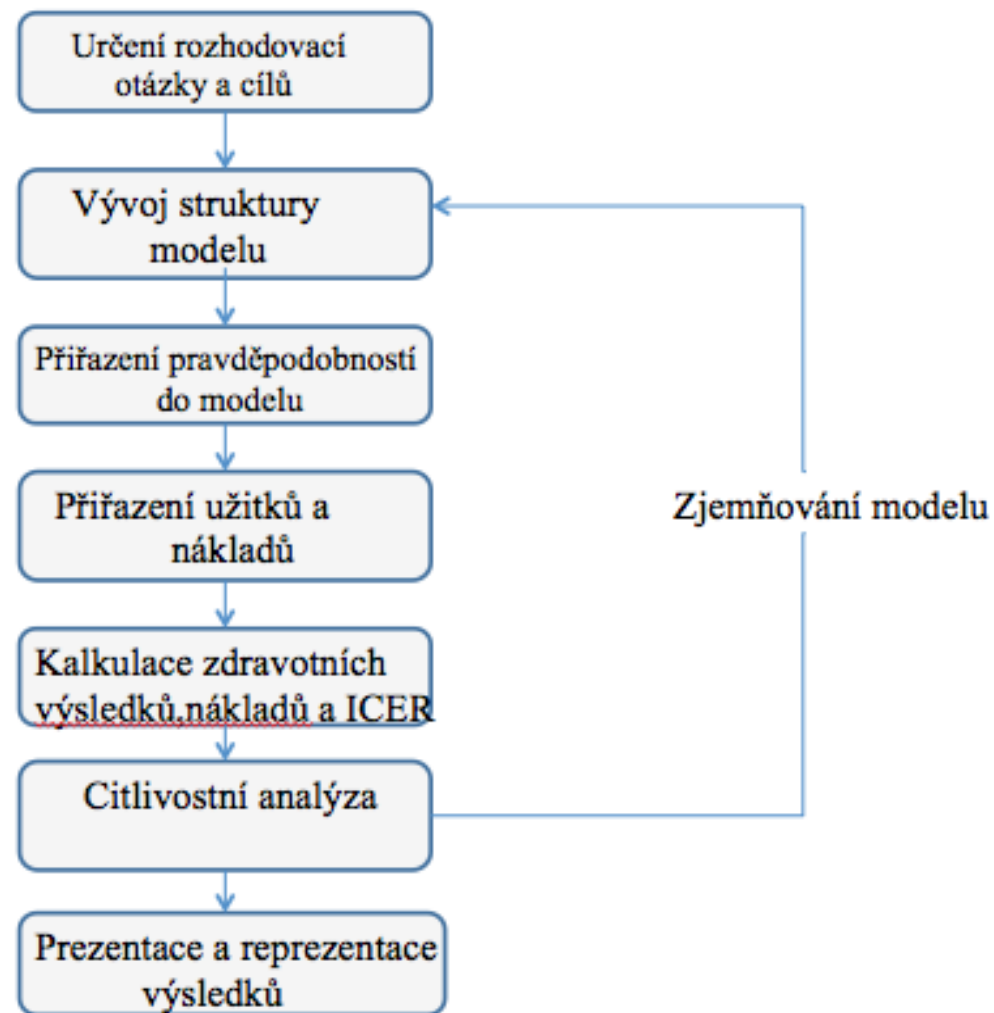


# SUKL a modelování

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



# Modelování pro potřeby HTA



# Rozhodovací stromy

- Graficky svým vzhledem připomínají strom, kde větve vizualizují rozhodovací situace, všechny varianty řešení a důsledků zkoumaného objektu např. technologie.
- Každá z těchto variant je reprezentována větvemi, které představují možné události a tím spojené pravděpodobnosti.
- Větve a uzly představují cesty, každá cesta vede k určitému výsledku.
- Rozhodovací stromy zahrnují většinou zjednodušené pojetí času, kdy události vpravo nastanou až po ukončení událostí na levé straně stromu.

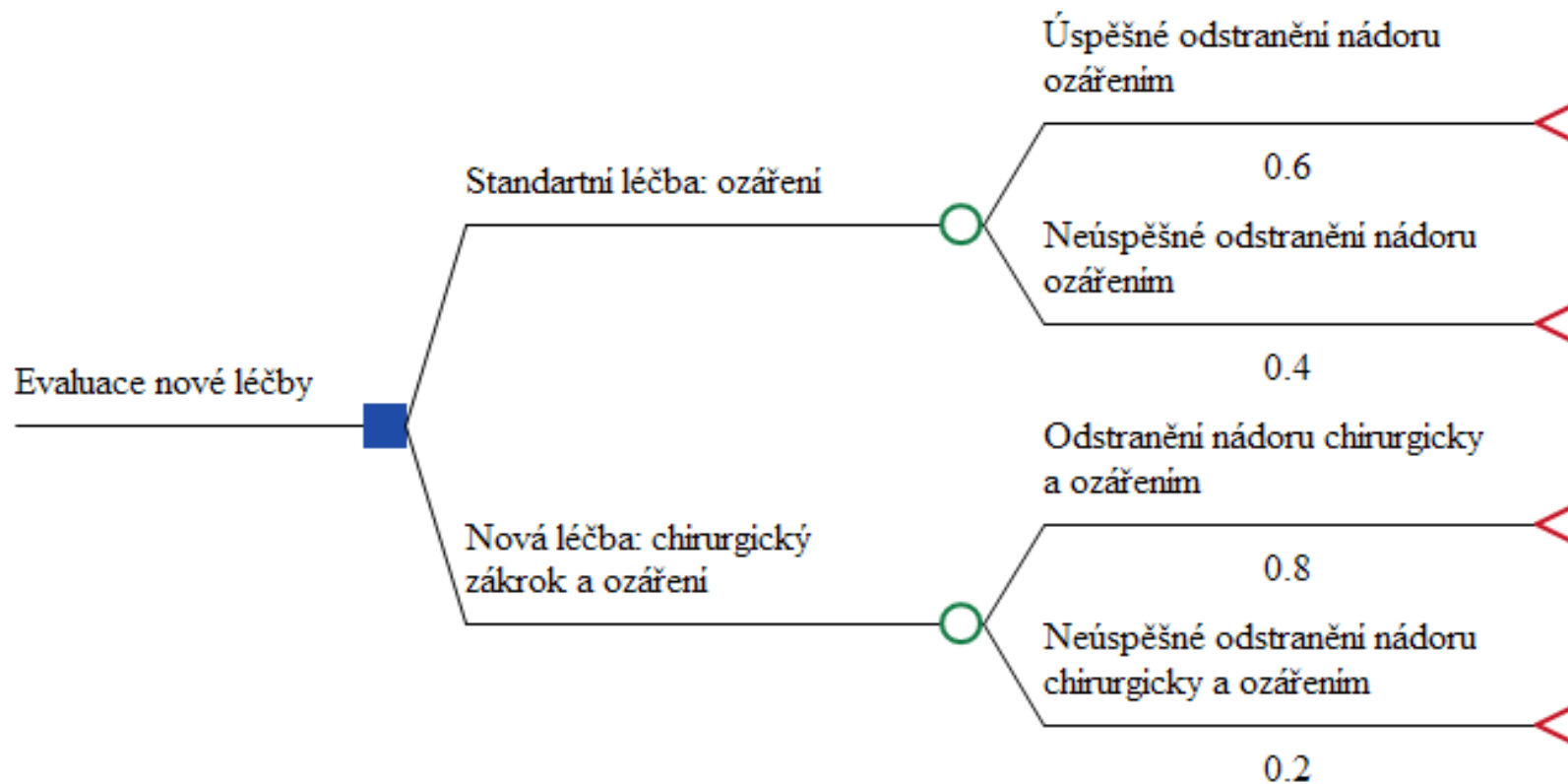


# Rozhodovací stromy

- Rozhodovací stromy mají svojí ustálenou strukturu a zvyklosti pro označení primárního rozhodovacího problému, variant a přínosů z každé varianty.
- Existují tři typy uzlů
  - rozhodovací uzel – znázorněn čtverečkem,
  - situační uzel - znázorněn kolečkem,
  - terminální uzel - znázorněn trojúhelníkem.



# Rozhodovací stromy



# Rozhodovací stromy

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





# Markovovy modely

- Markovův model je model pravděpodobnostní.
- Znamená to, že k změnám dochází vždy s určitými pravděpodobnostmi.
- Události, které simuluje, mohou být buď krátkodobého nebo dlouhodobého rázu.
- Konceptem Markovova modelu je zjednodušení průběhu onemocnění nebo zdravotních komplikací na jednotlivé zdravotní stavy.
- Změny mezi zdravotními stavy jsou dány pravděpodobnostmi.



# Markovovy modely

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

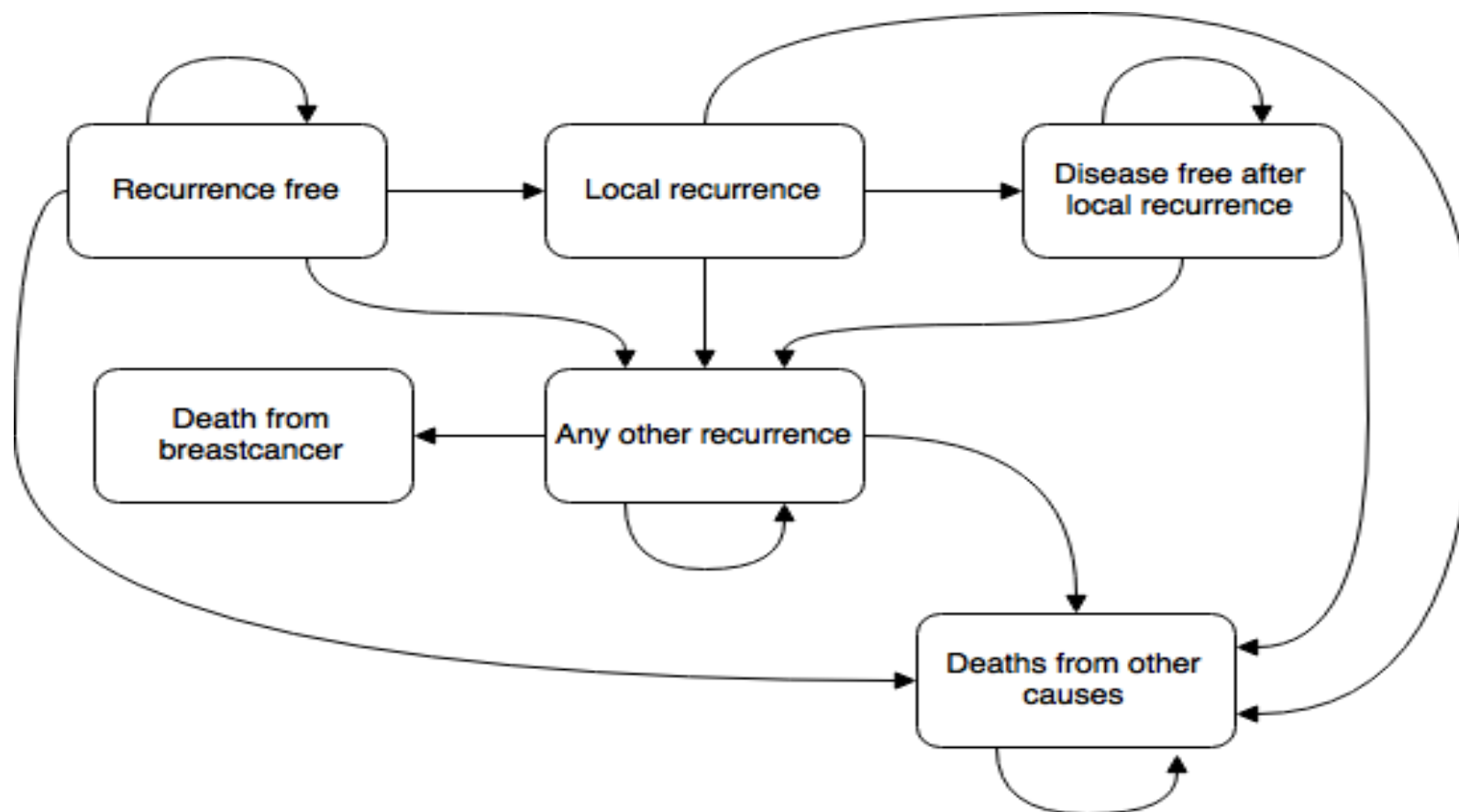


# Markovovy modely

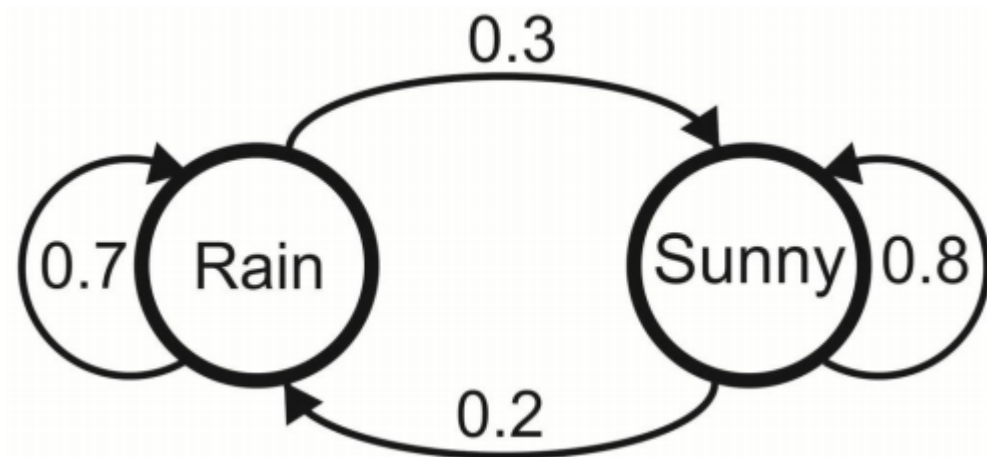
- Markovův model
  - popisuje obvykle diskrétní náhodný (stochastický či pravděpodobnostní) proces
  - platí, že pravděpodobnosti přechodu do následujícího stavu závisejí pouze na současném stavu, ne na předchozích stavech.
  - Díky tomu můžeme proces znázornit stavovým diagramem



# Markovovy modely



# Markovovy modely



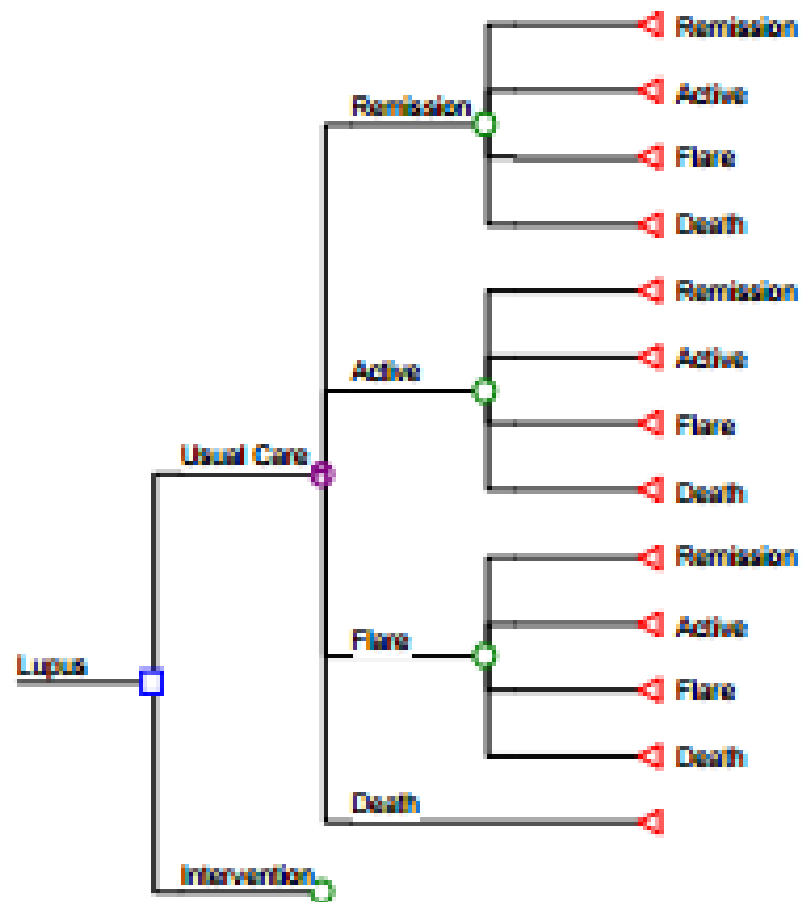
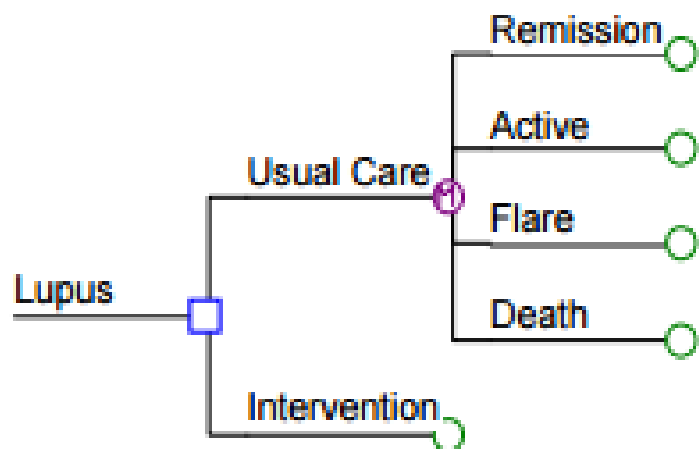
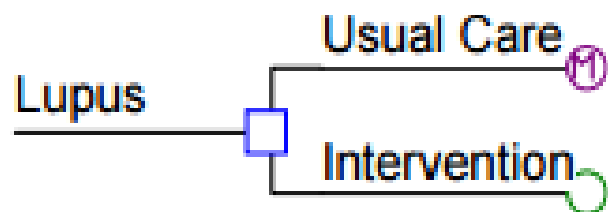
Transition Matrix - Base Case			
	State 1	State 2	State 3
State 1	0.90	0.09	0.01
State 2	0.70	0.20	0.10
State 3	0	0	1

# Rozhodovací stromy a Markovovy modely

- Markovovy modely jsou opakující se rozhodovací stromy
- Používají se pro modelování událostí kde v průběhu času může dojít k opakovanému výskytu událostí
  - Využívají se u dlouhých časových horizontů
  - Např. pro screening
  - Kde některé události nastávají cyklicky
- Použití Markovových modelů zjednodušuje prezentaci ve stromové struktuře



# Příklad (vytváření modelu stromová struktura)



# Kroky pro tvorbu Markovových modelů

- Vytvořte model a „nakreslete strom“
  - Určete jaké stavy mohou existovat
  - Definujte možné přechody mezi stavy
- Identifikujte jednotlivé pravděpodobnosti
  - Spojte pravděpodobnosti s jednotlivými přechody
  - Identifikujte délku cyklu a počet cyklů
  - Identifikujte počáteční distribuci pacientů u stavů
- Identifikujte hodnoty výstupů
- Vypočtete očekávané hodnoty
- Proveďte senzitivní analýzu





# Nejistota

- Velké množství parametrů - větší riziko nesprávnosti konečného výsledku
- Máme určitou míru nejistoty
- **Nejistota prvního řádu**
  - charakterizována rizikem, že konečné výsledky jsou chybné, a to buď díky nesprávným vstupním datům, nebo díky chybě při zpracovávání těchto dat.
- **Nejistota druhého řádu**
  - souvisí se vstupními daty – reprezentuje otázku, zda máme dostatečné množství dostatečně reprezentativních dat pro to, abychom mohli danou technologii objektivně hodnotit.



# Nejistota

- Nejistota prvního a druhého řádu jsou spolu úzce spojeny
- I přes největší vynaložené úsilí, se nám nepodaří odstranit nejistotu
- Měli bychom mít přehled o tom, jakým způsobem by mohla chyba v jednotlivých parametrech změnit konečný výsledek

Jak je výstup závislý na jednotlivých vstupních datech



# Nejistota

- Otázkou není, zda je s hodnocením spojena nejistota, protože jistá míra nejistoty bude s hodnocením spojena více či méně v každém případě.
- Nemůžeme ji úplně odstranit:
  - je pro nás důležité vědět, „kolik“ nejistoty je s výsledkem asociováno
- Vyplyne nám pak celková spolehlivost a důvěryhodnost hodnocení, a jaký může mít vliv na celkový výsledek.



# Citlivostní analýza

- „Co-když“ analýza (what-if analysis)
- Co se stane, pokud budeme variovat různé proměnné.
- Jak velký efekt nejistoty mohou jednotlivé parametry mít na konečný výsledek či rozhodnutí.
- Série analýz vedoucích k posouzení, zda změna jakýchkoliv předpokladů nebo parametrů studie povede k odlišným výsledkům a závěrům.



# Citlivostní analýza

- Úkol informovat nás o tom, zda **výsledek naší studie je senzitivní nebo naopak robustní** vzhledem k možným nežádoucím, rušícím faktorům.
- Faktorem může být nazvána jakákoli část modelu, která může být změněna ještě před vlastním modelováním, což samozřejmě představuje další zdroj nejistoty v modelu.
- Změníme výchozí model v určitých parametrech a budeme sledovat, jak se změní chování modelu, k jakým změnám dojde.



# Citlivostní analýza

- Jaké parametry budeme variovat
- Co budeme pozorovat
- Jaký zvolíme design analýzy



# Citlivostní analýza

- Co můžeme variovat?
  - kvantitativními, numerická data,
  - nebo s kvalitativní data
  - snazší a daleko variabilnější pracovat s numerickými parametry



# Citlivostní analýza

- Realizace citlivostní analýzy (kvantitativní data)
  - změny podílu určitého parametru na celkovém výsledku,
  - změny předmětu studie, např. minimalizování rizika přijetí strategie namísto maximalizace zisku,
  - omezení prahových hodnot určitých parametrů (například zvýšení dostupnosti některých zdrojů),
  - změny počtu restriktivních opatření (například odstranění některých opatření, která mohou vyjadřovat osobní preference pro nebo proti posuzovanému scénáři),
  - změny počtu operací, které budou v rámci modelu realizovány,
  - změny technických parametrů.





# Citlivostní analýza

- Co můžeme v citlivostní analýze sledovat
  - sledujeme, jak se změní výsledné hodnoty
  - Změnu můžeme vyjádřit v absolutních nebo v relativních hodnotách
  - otázka, k jakému základu pozorovanou změnu vztáhneme
    - Např. můžeme porovnávat původní hodnoty před citlivostní analýzou a po ní



# Citlivostní analýza

- Design citlivostní analýzy
  - jakým způsobem budou kombinovány parametry, které budou variovány
  - na jakých, případně kolika, úrovních bude k variacím docházet



# Přínos citlivostních analýz

- Můžeme dostat odpovědi na otázky:
  - jak důvěryhodné jsou výsledky primární studie,
  - změní se výsledky primární studie, pokud změníme definice outcomes,
  - změní se výsledky primární studie, pokud změníme metodologický postup analýzy,
  - změní se výsledky primární studie, pokud zohledníme chybějící či neúplná data, respektive zda se změní výsledky primární studie, pokud použijeme metody, které nám umožní racionálně doplnit chybějící data,
  - jak velký vliv mají drobné odchylky od protokolu na závěrečná ustanovení primární studie,
  - jaký vliv může mít na výsledky studie ignorování korelace mezi jednotlivými sledovanými parametry



# Přínos citlivostních analýz

- jak se změní výsledky primární studie, pokud bychom předpokládali jiné než normální rozdělení dat, nebo pokud by v nasbíraných datech bylo větší množství odlehlých pozorování,
- jak se změní výsledky primární studie, pokud bychom se blíže podívali pouze na určitou skupinu dat (např. pouze od určitých pacientů),
- jak se změní výsledky primární studie, pokud bychom plně realizovali zkoumanou intervenci u všech pozorovaných subjektů, tj. jakého stupně shody bychom dosáhli?



# Přínos citlivostních analýz

- Jinak definované přínosy citlivostní analýzy
- Získáme informace o:
  - robustnosti optimálního řešení v kontextu různých hodnot parametrů modelu,
  - okolnostech, za kterých se může změnit výsledek studie,
  - tom, jak se výsledek studie mění za různých okolností,
  - tom, jak by se změnilo rozhodnutí založené na výsledcích studie, pokud by byly ignorovány okolnosti změněné na základě citlivostní analýzy, oproti původní, výchozí strategii.



# Citlivostní analýza

- Pokud jsou odpovědi na výše uvedené otázky v souladu s výsledky primární studie, tedy pokud se výsledky citlivostní analýzy shodují s výsledky primární studie, znamená to pro výzkumníky jednoznačný důkaz, že jejich výsledky jsou robustní, tedy že veškeré faktory, které byly v rámci studie, potažmo citlivostní analýzy, zvažovány, mají žádný, nebo pouze minimální vliv.



# Citlivostní analýza u modelů

- Nejistota je přítomná v téměř každém modelu
- Proto by se měla citlivostní analýza provádět
- Souvisí s teorií rozhodování



# Využití citlivostních analýz

Využití citlivostních analýz	
Rozhodování nebo vydání doporučení pro rozhodující	testování robustnosti výsledků
	identifikování kritických hodnot a prahových hodnot, kdy dochází ke změně optimální strategie
	identifikování senzitivity nebo důležitosti proměnných
	identifikování dalších „optimálních“ možností
	tvorba doporučení závisících na aktuálních okolnostech
	porovnání hodnot jednoduchých a komplexnějších rozhodovacích strategií zhodnocení rizikovosti dané strategie nebo scénáře
Komunikace	vytváření doporučení daleko věrohodnějších, srozumitelnějších a přesvědčivějších
	umožnění rozhodujícím zasáhnout do nastavení okolností
Zvýšení srozumitelnosti a kvantifikovatelnosti systému	stanovení vztahů mezi vstupy a výstupy
	porozumění vztahům mezi vstupy a výstupy
	stanovení testovacích hypotéz
Stavba modelu	testování validity a přesnosti modelu
	hledání chyb v modelu
	zjednodušování modelu
	kalibrace modelu
	vypořádání se s chybějícími nebo „slabými“ daty
	prioritizace v získávání jednotlivých informací



# Druhy citlivostních analýz

- **Lokální metody citlivostních analýz**

- jsou zaměřeny na jeden konkrétní bod v celém modelu. Mezi tyto metody patří například jednocestná citlivostní analýza.

- **Screeningové metody citlivostních analýz**

- používají se v případě, že je v modelu nezbytné identifikovat nejdůležitější parametry.

- **Globální metody**

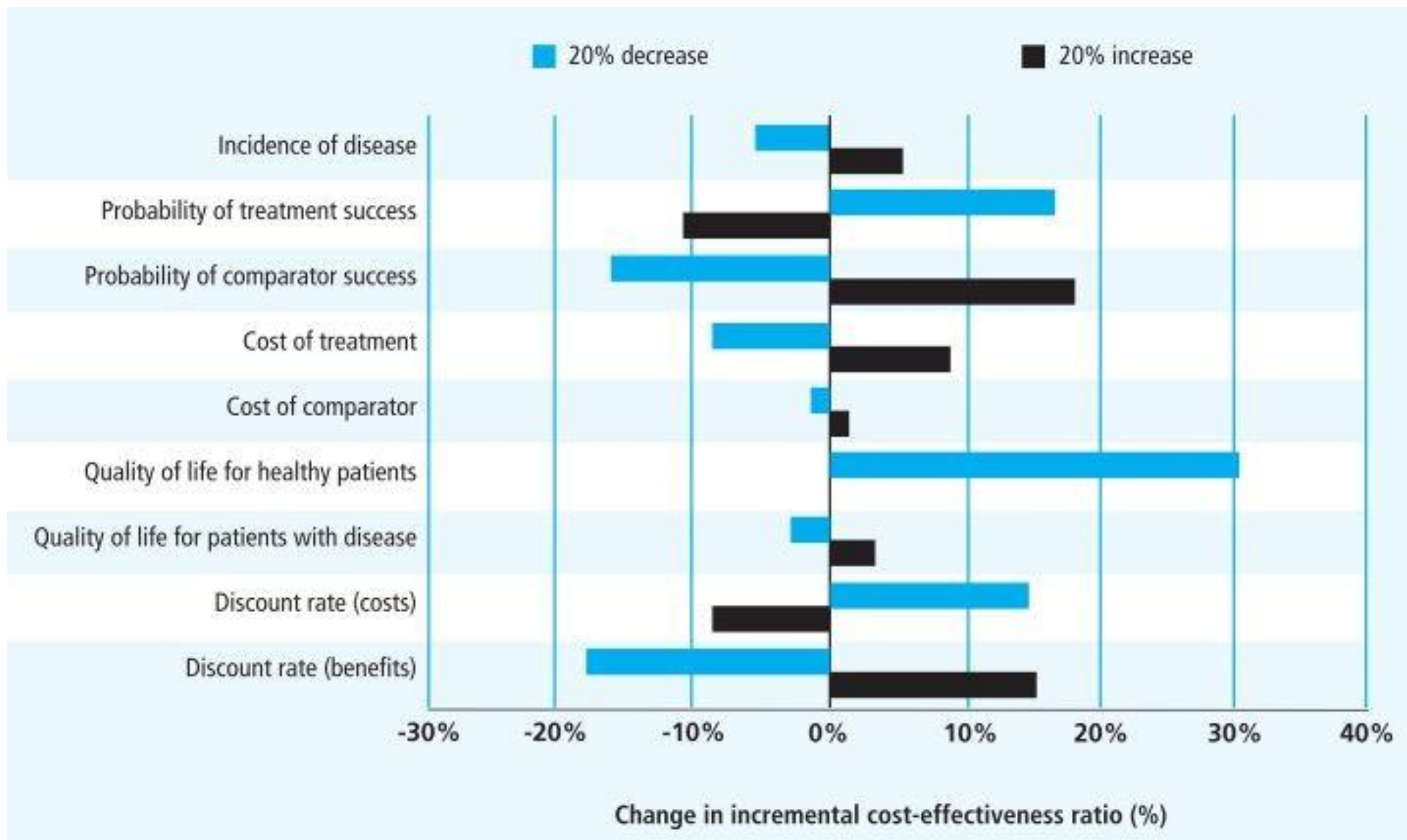
- jedná se o nejkompexnější a nejnáročnější metody. Jsou sice výpočetně nejnáročnější, ale na druhou stranu nám poskytnou nejpodrobnější informace o zkoumaném modelu



# Jednocestná citlivostní analýza

- One-way sensitivity analysis, OWSA
- Nejjednodušší citlivostní analýza
- Je vybrán jeden parametr, který je „jedenkrát“ variován a je sledováno, jaký má tato změna dopad na celkové výsledky studie
- Sledujeme tedy vliv pouze jednoho parametru na celý model
- Vždy měněn pouze jeden parametr, zatímco všechny ostatní zůstanou na své základní, výchozí hodnotě
- Prezentace výsledků:
  - tzv. tornado diagram

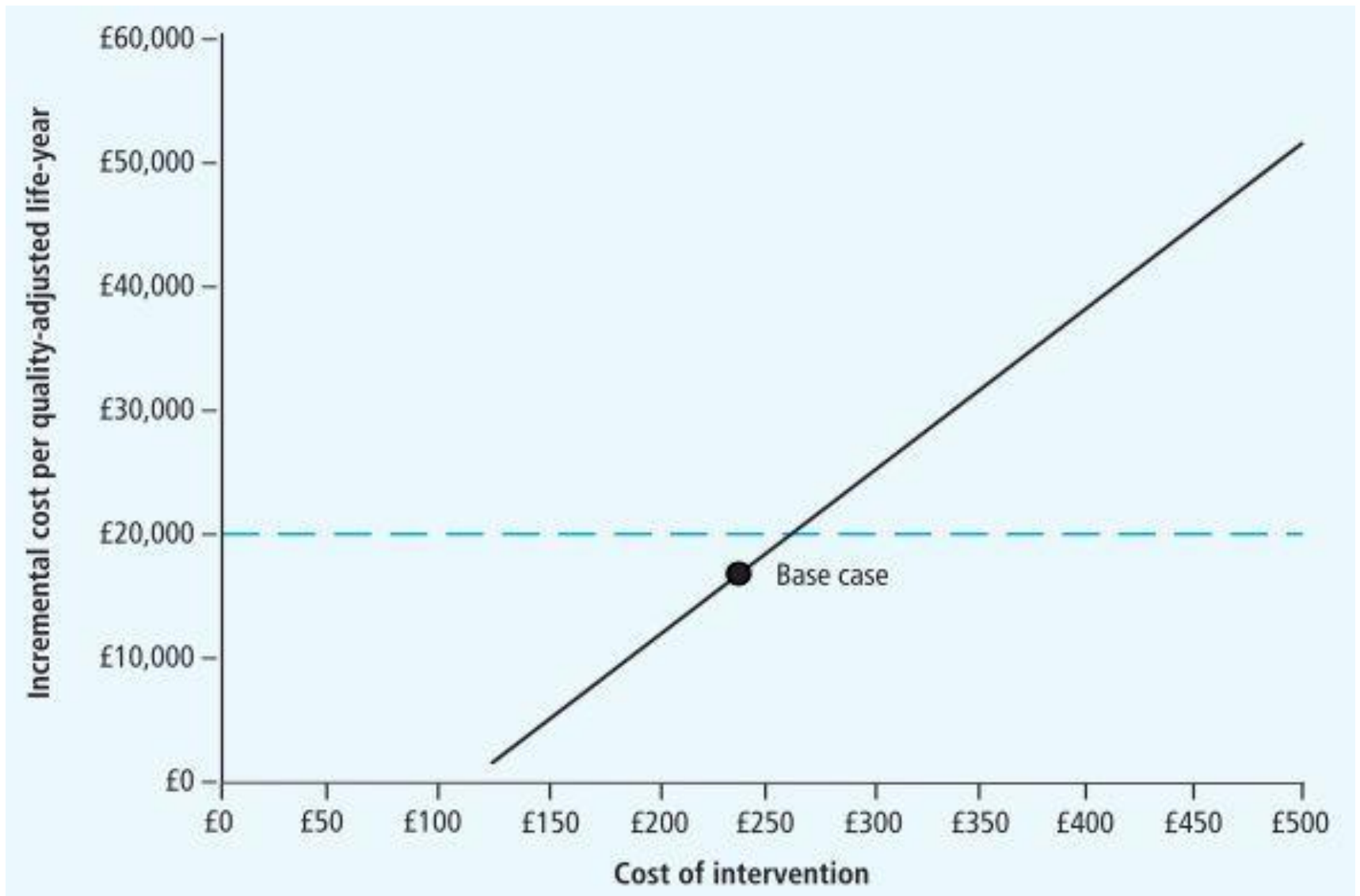




# Prahová analýza

- Sledujem, jak se budou měnit výstupy modelu, pokud budeme měnit hodnoty zvoleného parametru v celém jeho rozsahu
- Takováto analýza má výhodu především v tom, že zde můžeme poměrně snadno stanovit prahovou hodnotu, při které se může hlavní výstup modelu změnit





# Vícecestná citlivostní analýza

- multi-way sensitivity analysis, MWSA
- Umožňuje sledovat dva a více parametrů najednou
- Nejjednodušší případ: Dvoucestná citlivostní analýza (two-way sensitivity analysis, TWSA)
- Dva parametry jsou souběžně variovány napříč jejich rozsahy a jsou zaznamenávány změny ve výstupech
- V případě dvoucestné citlivostní analýzy se výsledky uspořádají do matice.





		Price of intervention							
		£0	£100	£200	£300	£400	£500	£600	£700
Effectiveness of intervention	0%	Cost saving	£4,662	£7,459	£11,935	£19,096	£30,553	£48,885	£78,215
	5%	Cost saving	£4,200	£6,720	£10,752	£17,203	£27,525	£44,040	£70,464
	10%	Cost saving	£3,780	£6,048	£9,677	£15,483	£24,773	£39,636	£63,418
	15%	Cost saving	£3,402	£5,443	£8,709	£13,935	£22,295	£35,673	£57,076
	20%	Cost saving	£3,062	£4,899	£7,838	£12,541	£20,066	£32,105	£51,368
	25%	Cost saving	£2,756	£4,409	£7,054	£11,287	£18,059	£28,895	£46,232
	30%	Cost saving	£2,480	£3,968	£6,349	£10,158	£16,253	£26,005	£41,608
	35%	Cost saving	£2,232	£3,571	£5,714	£9,142	£14,628	£23,405	£37,448
	40%	Cost saving	£2,009	£3,214	£5,143	£8,228	£13,165	£21,064	£33,703



# Vícecestná citlivostní analýza

- Jak stoupá počet sledovaných parametrů, stoupá i obtížnost a komplexnost analýzy
- Extrémní citlivostní analýzu
- Měníme parametry pouze v jejich extrémních hodnotách, tedy v hodnotách nejvyšších a nejnižších.
- Získáme tak méně dat ke zpracování, ale přesto si zachováme představu o nejhorších a nejlepších variantách, které by mohly nastat

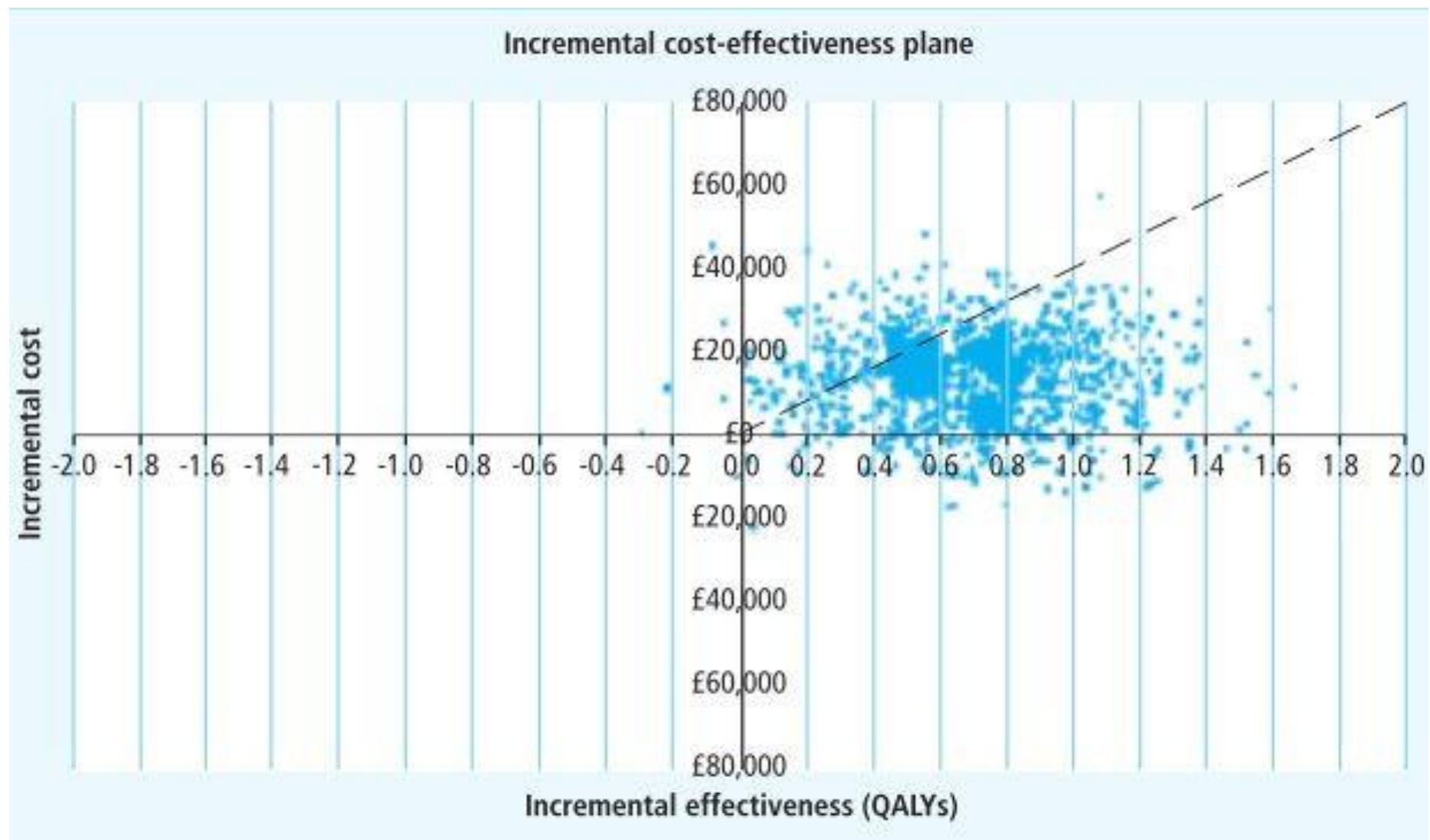




# Pravděpodobnostní citlivostní analýza

- Probabilistic sensitivity analysis, PSA
- Nepočítáme s bodovými odhady a intervalovými odhady, ale s rozdělením pravděpodobnosti
- Mnohokrát náhodně simulujeme zvolené hodnoty. K
- Každé jednotlivé simulaci se říká iterace
- Iterací se může během provádění jedné citlivostní analýzy provést až několik desítek až stovek tisíc.
- Výsledky jsou pak prezentovány jako cost-effectiveness scatter plane







EVROPSKÁ UNIE  
Evropské strukturální a investiční fondy  
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání

**MŠMT**  
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

# EUnetHTA Core model a jeho modifikace pro zdravotnické prostředky



**FAKULTA  
BIOMEDICÍNSKÉHO  
INŽENÝRSTVÍ  
ČVUT V PRAZE**



EVROPSKÁ UNIE  
Evropské strukturální a investiční fondy  
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

# Hospital-based HTA



FAKULTA  
BIOMEDICÍNSKÉHO  
INŽENÝRSTVÍ  
ČVUT V PRAZE



EVROPSKÁ UNIE  
Evropské strukturální a investiční fondy  
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání

**MŠMT**  
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

# Etika HTA



**FAKULTA  
BIOMEDICÍNSKÉHO  
INŽENÝRSTVÍ  
ČVUT V PRAZE**

# Etika v HTA

- Již na počátku, při popisu motivace vzniku HTA, jsme se odvolávali na omezené zdroje.
- Stejně jako ve všech jiných oborech, i ve zdravotnictví jsou zdroje omezené a nedovolují poskytnout všem veškerou myslitelnou péči.
- Je třeba najít kritéria, jak rozhodnout, komu může náš systém poskytnout jakou péči.
- I v lékařských kruzích si většina lidí uvědomuje ekonomickou realitu; na léčení všech za každých okolností prostě nemáme.
- Pak je ale třeba rozhodnout, komu poskytneme jakou péči (může zde být trochu rozdíl mezi péčí z veřejného pojištění a placenou péčí, ale i v placené péči můžeme narazit na ekonomické limity).



# Kdo má přednost?

- Koncept QALY
  - Doba dožití dětí a žen je v průměru delší než u mužů
  - →muži mají nižší QALY
- Starší muž se může ptát, zda je to spravedlivé („Tolik už toho pro společnost udělal!“)
- Metody HTA nejsou neutrální k rozdělení populace! (Spočívají na ohodnocení individuálního užitku a nákladů.)



# Kdo má přednost?

- Kritika QALY → je v rozporu se zákazem diskriminace
- Každý člověk má právo na veškerou nezbytnou lékařskou péči (na účet společnosti)
- Pak není potřeba přidělový systém → HTA je zbytečné
- Zdravotnictví má však nedostatečné a omezené zdroje





# Rovnost

- Zavedme tedy alespoň rovnost: každý musí dostat stejně!
  - To vede k přijetí prahu pro ICER nezávislém na diagnóze
  - Za tím je předpoklad, že optimální alokace dosáhneme tehdy, až bude i ta poslední koruna vložená do terapie přinášet stejný užitek
- Nelze tedy vycházet pouze z teoretického rozdělení hodnot (egalitarismus, utilitarismus, Rawlsovo pravidlo, Paretův princip), ale je třeba zkoumat také smysluplnost



# Etika v HTA

- Aby byl pojem „spravedlnost“ funkční (= měřitelný), musí být definována kritéria spravedlnosti
- Tato kritéria jsou založena na axiomech, které jsou explicitně formulovány, o nichž se však nikdo nemůže logicky přit
- HTA slouží k optimalizaci alokace zdrojů; obsahuje ale také stanovení toho, co je spravedlivé (axiomů)
- Mechanické aplikování výsledků HTA při alokování nedostatečných zdrojů může vést k rozdělení, které porušuje minimální právo na rovnost



# WILLINGNESS TO PAY: OCHOTA PLATIT

- Nákladové analýzy
- Porovnáváme náklady a přínosy/účinek
  - CEA: počítáme podíl nákladů a výstupů
  - CUA: počítáme podíl nákladů a užitku
  - ICER: porovnáváme přírůstky
  - ICUR – většinou se zahrnuje



# Společenská hranice ochoty platit

- Willingness to pay, WTP
  - threshold, Schwellenwert, prahová hodnota
- Existují intervence, na nichž se shodneme, že by se ze zdravotního pojištění neměly hradit → tedy existuje asi někde nějaká hranice



# Společenská hranice ochoty platit

- Stanovíme hranici pro QALY
  - budeme platit pouze to, co má nižší ICER, než je tato hranice
  - to pomůže efektivněji alokovat prostředky
- Když dojde na to, jak tuto hranici stanovit, vše se začne měnit
  - může být zvolena libovolná hodnota
  - protože je libovolná, nemusí vést k optimální alokaci zdrojů



# Prahová hodnota vs. rozpočet

- Rozpočet na zdravotnictví je omezený
- Pokud stanovíme prahovou hodnotu, vše, co bude pod ní, MUSÍ být zapláceno.
- Pak ale rozpočet nemusí stačit...

Stanovit (optimalizovat) tedy můžeme buď objem rozpočtu, nebo prahovou hodnotu; oboje současně nefunguje



# Teoretické rozpory

- Chceme stanovit WTP za QALY
  - Princip QALY: ochota směnit předpokládanou délku života za zlepšení zdraví (time trade-off)
  - Princip WTP: ochota směnit peníze za zlepšení zdraví
- Předpokládá se linearita mezi těmito měřítky
- Jestliže dva lidé budou mít velmi rozdílný příjem, jejich ochota směnit peníze za zdraví se bude lišit, i když ochota směnit délku života za zdraví může být stejná
- Co bude mít vliv na hodnocení směny peněz a délky života? Důležitý bude základní zdravotní stav: nemocný x zdravý



# Teoretické rozpory

- Starý a bohatý x mladý a chudý
  - Mladý a chudý: WTP za QALY bude velmi nízké (smění raději roky života)
  - Starý a bohatý: WTP za QALY bude velmi vysoké
    - (není ochoten směnit roky života)
- Tedy: převod mezi měřítka není lineární
- Navíc: bez ohledu na měřítko si různí lidé cení zdraví různě





# Problematika WTP

- Pokud jednou prahovou hodnotu stanovíme, měli bychom ji upravovat podle inflace
- Skutečnost USA:
  - v roce 1982 doporučena hodnota 50 000 \$/QALY
  - dodnes někteří autoři tuto hodnotu používají
  - se započtením inflace by se změnila na 117 000 \$/QALY v prosinci 2014
- NICE nechtěla přiznat existenci prahové hodnoty
  - 2004 zveřejněna statistická analýza rozhodnutí NICE za posledních 10 let
  - Poté NICE oficiálně přiznala rozpětí prahové hodnoty 20 000-30 000 £
  - Podle empirické studie se zdá, že práh je vyšší (35 000-40 000 £)



# Problematika WTP

- Slovensko
  - Zákonem (vyhláškou) zavedeny dvě prahové hodnoty:
    - $\lambda_1$  ... 24-násobek průměrné měsíční mzdy/QALY (22 900 €)
    - $\lambda_2$  ... 35-násobek průměrné měsíční mzdy/QALY (33 400 €)
  - Tyto hranice se striktně dodržují
  - Slovensko je dnes jedinou zemí na světě, která má WTP stanoveno zákonem
- Česká republika
  - Metodika WHO-CHOICE z roku 2003: vše přes 3xHDP/QALY je „nákladově neefektivní“ (1 430 000 Kč k 31.12.2017)
  - Obecně přijímáno, není oficiálně stanoveno
  - SUKL se touto metodikou (nepřiznaně) řídí



# Individuální hranice ochoty platit

- Vyšší míra korupce, místy již de facto standardizovaná – pacient nevěří systému
- Minimální odpor proti nelegálním platbám skrývaným za neoprávněné vybírání regulačních poplatků, různé „registrace“ a „sponzorské dary“ postavené jako nutná podmínka péče
- Zájem o alternativní (šamanské) léčebné metody bez ohledu na modalitu
- Prodej pseudoléků čili tzv. potravinových doplňků
- Dobré výsledky celonárodních sbírek, jde-li o konkrétní a dostatečně medializovanou věc





**FAKULTA  
BIOMEDICÍNSKÉHO  
INŽENÝRSTVÍ  
ČVUT V PRAZE**

# Doporučená literatura

1. HUNINK, M. G. Myriam. Decision making in health and medicine: integrating evidence and values. Second edition. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press, 2014. Cambridge medicine. ISBN 978-1-107-69047-9.
2. EDLIN, Richard, Christopher MCCABE, Claire HULME, HALL PETER a Judy WRIGHT. Cost Effectiveness Modelling for Health Technology Assessment: A Practical Course. Cham: Adis, 2015. ISBN 978-3-319-15743-6.