

České vysoké učení technické v Praze
Fakulta biomedicínského inženýrství
Katedra biomedicínské techniky

VČASNÉ HODNOCENÍ NOVÝCH DIAGNOSTICKÝCH TECHNOLOGIÍ V KARDIOLOGII

Disertační práce

Ing. Marija Gorelova

Kladno, srpen, 2024

Doktorský studijní program: Biomedicínská a klinická technika

Studijní obor: Biomedicínská a klinická technika

Školitel: *prof. Ing. Peter Kneppo, DrSc.*

Školitel specialista: *Ing. Gleb Donin, Ph.D. a Mgr. Ksenia Sedova, Ph.D.*

Prohlašuji, že jsem disertační práci s názvem Včasné hodnocení nových diagnostických technologií v kardiologii vypracovala samostatně a použila k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v seznamu přiloženém k disertační práci.

V Kladně dne

Ing. Marija Gorelova

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala svému školiteli prof. Ing. Peteru Kneppovi, DrSc. a svým školitelům specialistům Ing. Glebu Doninu Ph.D. a Mgr. Ksenii Sedové Ph.D. za odborné vedení a vstřícnost v rámci celého doktorského studia. Dále bych ráda poděkovala všem kolegům ze skupiny CzechHTA/SIPZ za rady, konzultace a podporu v průběhu studia. V neposlední radě bych ráda poděkovala své rodině.

Práce byla podpořena grantem Studentské grantové soutěže ČVUT v Praze číslo SGS19/206/OHK5/3T/17.

ABSTRAKT

Včasné hodnocení nových diagnostických technologií v kardiologii

Zdravotnické technologie dnes podléhají rozsáhlým hodnocením pro získání CE certifikace a vstup na trh. Výrobci se navíc potýkají s nejistotou, spojenou s potenciálním nastavením úhrad. Pro včasné hodnocení, upřesnění strategií a zmírnění rizik je vhodné použít metody typu eHTA, které již před dokončením návrhu prostředku mohou informovat výrobce o důležitých parametrech a podpořit rozhodování o směru vývoje projektu. Hlavním cílem disertační práce je provést včasnou analýzu klinicko-ekonomické efektivity navrhované technologie v kardiologii na příkladu systému predikce reperfuzních komorových fibrilací u pacientů s akutním infarktem myokardu. Diagnosticko-terapeutický proces byl modelován pomocí rozhodovacího stromu. Model byl nastaven dle aktuálních závěrů klinických studií. Neznámé hodnoty byly zjištěny od expertů pomocí elicitacních metod. Nákladová efektivita byla hodnocena z perspektivy plátce v horizontu jednoho roku. Variace ceny technologie byla analyzována pomocí headroom analýzy. Diagnostická technologie se ukazuje jako velmi nákladově efektivní v podmínkách ČR. Její implementace umožní zachránit ročně 7 životů v ČR v porovnání se současným přístupem, a navíc i ušetřit plátcům zdravotní péče ročně 907 343 Kč. V rámci headroom analýzy bylo zjištěno, že hodnocená technologie má značné rezervy ve smyslu akceptovatelného stropu ceny a jedna licence může jako „dominantní intervence“ stát až 146 tis. Kč, nebo až 1,3 mil. Kč pro dosažení nákladové efektivity ve smyslu limitu ochoty platit. Proces včasného hodnocení zdravotnických technologií je v podmínkách České republiky snadno realizovatelný a má potenciál pomoci výrobcům zdravotnických technologií analyzovat klinicko-ekonomický potenciál nových výrobků, a to již před dokončením návrhu. Dílčí výsledky práce také poskytují cenné informace pro další klinický výzkum v oblasti prevence fibrilací u pacientů s akutním infarktem myokardu s elevací ST-segmentu podstupujících perkutánní koronární intervenci.

Klíčová slova: eHTA, diagnostika, STEMI, reperfuzní VF, PCI, CEA, headroom, elicítace.

ABSTRACT

Early assessment of new diagnostic technologies in cardiology

Today, medical devices are subject of extensive evaluations in order to obtain CE certification and enter the market. In addition, manufacturers face the uncertainty associated with the potential setting of reimbursements. For early assessment, refinement of strategies and mitigation of risks, it is advisable to use eHTA methods, which can inform manufacturers about important parameters and support decision-making on the direction of device development even before the design is completed. The main goal of the dissertation is to perform a early stage assessment of the clinical and economic efficiency of a new technology in cardiology using the example of technology for predicting reperfusion ventricular fibrillation in patients with acute myocardial infarction. Decision tree model was using for the diagnostic-therapeutic process modeling. The model was set according to the current conclusions of clinical studies. Unknown values were obtained using elicitation methods. Cost-effectiveness was evaluated from the perspective of the payer over a one-year horizon. The technology price variation was analyzed using headroom analysis. Diagnostic technology is proving to be very cost-effective in the conditions of the Czech Republic. Its implementation will make it possible to save 7 lives a year in the Czech Republic compared to the current approach, and in addition to save healthcare payers 907,343 CZK a year. As part of the headroom analysis, it was found that the evaluated technology has significant reserves in terms of an acceptable price ceiling, and one license can cost up to 146,000 CZK as a "dominant intervention", or up to 1.3 million CZK to achieve cost efficiency in the sense of the limit of willingness to pay. The process of eHTA is easily feasible in the conditions of the Czech Republic and has the potential to help manufacturers of medical devices to analyze the clinical and economic potential of new technologies, even before the design is completed. The partial results of the work also provide valuable information for further clinical research in the field of fibrillation prevention in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention.

Key words: eHTA, diagnosis, STEMI, reperfusion VF, PCI, CEA, headroom, elicitation.

OBSAH

Seznam použitých zkratk.....	8
1 Úvod.....	10
2 Cíle disertační práce	11
3 Úvod do problematiky hodnocení zdravotnických technologií	12
3.1 Hodnocení zdravotnických technologií (HTA)	13
3.2 Early stage HTA	14
3.3 Rešerše používaných postupů a metod eHTA	18
3.4 Transparentnost a validace modelu	33
4 Úvod do problematiky kardiovaskulárních onemocnění	35
4.1 Akutní infarkt myokardu	35
4.2 Perkutánní koronární intervence	36
4.3 Komplikace PCI – fibrilace komor.....	37
4.4 Predikce fibrilací komor během PCI	38
4.5 Technická realizace	41
4.6 Medikace	42
4.7 Závěr k problematice navrhované technologie	48
5 Včasné hodnocení zdravotnické technologie.....	49
5.1 Konceptuální modelování vybraného zdravotnického procesu.....	49
5.2 Pravděpodobnosti přechodů mezi stavy modelů	51
5.3 Elicitace expertů	53
5.4 Finanční analýza	58
5.5 Validace modelu.....	67
5.6 Klinicko-ekonomická analýza	70
5.7 Headroom analýza.....	74

6	Diskuse.....	76
6.1	Shrnutí výsledků.....	76
6.2	Interpretace výsledků.....	77
6.3	Biomedicínské inženýrství a eHTA.....	78
6.4	Metodické postupy a limitace studií.....	80
6.5	Budoucí perspektivy výzkumu	81
7	Závěr.....	82
	Výčet publikací a dalších činností	83
	Literatura.....	85
	Příloha A	108
	Příloha B	111
	Příloha C	112
	Příloha D	121

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

Zkratka	Význam
AHP	Analytický hierarchický proces
AKS	Akutní koronární syndrom
AMI/AIM	Akutní infarkt myokardu
ASA	Kyselina acetylsalicylová
AT	Aktivační čas
CEA	Cost-effectiveness analysis – analýza nákladové efektivity
CZ-DRG	Systém zařazování případů akutní lůžkové péče do klinicky a nákladově podobných skupin
ČR	Česká republika
DALY	Roky života upravené o postižení
DRG	Systém diagnostických skupin
Early-CEA	Včasná analýza nákladové efektivity
ECMO	Extrakorporální membránová oxygenace
EF	Ejekční frakce
EFLK	Ejekční frakce levé komory
eHTA	Hodnocení zdravotnických technologií v rané fázi vývoje
EKG	Elektrokardiogram
ESB	Extrasystolická zátěž
EVPI	Očekávaná hodnota perfektní informace
FFR	Fruktózou krmené potkany
HDG	Hlavní diagnóza
HTA	Hodnocení zdravotnických technologií
HW	Hardware
ICD	Implantabilní kardioverter-defibrilátor
ICER	Přírůstkový poměr efektivnosti nákladů
ICHSCAD	Ischemická choroba srdeční / Coronary artery disease
ISPV	Informační systém o průměrných výdělích
KF/VF	Komorové fibrilace / Ventricular fibrillation
KT	Komorová tachyarytmie
MATCH	Multidisciplinární hodnocení technologického centra pro zdravotnictví

MDR	Evropská regulace pro zdravotnické prostředky EU 2017/745
MRP	Maximální vratná cena
MZ	Ministerstvo zdravotnictví
Non-STE/Non-STEMI	Infarkt myokardu bez elevací ST-segmentu
NSS	Náhlá srdeční smrt
NZIS	Národní zdravotnický informační systém
PCI	Perkutánní koronární intervence
POCT	Point of care testing
ProHTA	Prospective Health Technology Assessment
PT	Plicní tepna
QALY	Quality-adjusted life year – rok života upravený o kvalitu
QLMI	Quality of Life after Myocardial Infarction
QoL	Kvalita života
ROI	Return on investment – návratnost investic
rVF	Reperfuze komorové fibrilace
SHR	Spontánně hypertenzní krysy
SMKT	Setrvalá monomorfní komorová tachykardie
SS	Srdeční selhání
STE	Elevace ST-segmentu
STEMI	Infarkt myokardu s elevací ST-segmentu
SÚKL	Státní Ústav pro Kontrolu Léčiv
SW	Software
TTWI	Terminální inverze T-vlny
UZIS	Ústav zdravotnických informací a statistiky
VDG	Vedlejší diagnóza
WHO	Světová zdravotnická organizace
WKY	Kmen Wistar Kyoto
ZP	Zdravotnický prostředek
ZZS	Zdravotnická záchranná služba

1 ÚVOD

V současné době rozvoj vědy stále zrychluje, ale pomalá implementace nových technologií neumožňuje okamžité praktické využití nejnovějších produktů a postupů ve zdravotnictví. Mezi příčiny této situace patří zejména náročná byrokracie, vysoké požadavky na kontrolu bezpečnosti a v neposlední řadě legislativní normy a nařízení, jako je nová Evropská regulace pro zdravotnické prostředky MDR 2017/745. Právě v souvislosti se zavedením MDR nejbližších 10 let bude obdobím výrazného zpomalení integrace nových technologií kvůli novým a přísnějším požadavkům a celkové nepřipravenosti výrobců zdravotnických prostředků (ZP) a kontrolních orgánů. V takové situaci vzniká potřeba předem si ověřit účelnost zavedení nové technologie – provést včasnou analýzu klinicko-ekonomické efektivity.

Kardiovaskulární onemocnění jsou na prvních místech v incidenci i příčinách úmrtí na celém světě, proto je jejich výzkum aktuální a výzkumné týmy po celém světě řeší vylepšení diagnostických a terapeutických postupů. Mezi zájmy výzkumníků patří také snížení rizik vzniku komplikací, jako jsou například komorové fibrilace (VF) u běžných zákroků typu perkutánních koronárních intervencí (PCI).

Retrospektivní studie vybraných EKG parametrů ve smyslu kritérií pro predikci VF během PCI a názory lékařů-kardiologů kladně hodnotí potenciál problematiky tvorby nové zdravotnické technologie pro predikci reperfučních komorových fibrilací (rVF), ale dosavadní studie byly zaměřeny pouze na klinické ukazatele, a to bez ohledu na technické možnosti, požadavky, náklady a legislativní rámec. V současné praxi se nepoužívají postupy nebo metody pro predikci VF během PCI, proto se nabízí logická otázka, zda taková technologie bude přínosná a nákladově efektivní.

2 CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE

Hlavním cílem disertační práce je provést včasnou analýzu klinicko-ekonomické efektivity navrhované technologie predikce reperfuzních komorových fibrilací u pacientů s diagnózou akutní infarkt myokardu s elevací ST segmentu podstupujících perkutánní koronární intervenci.

Úkoly disertační práce:

1) Analýza stávající situace

- v oblasti včasného hodnocení zdravotnických technologií v České republice a v zahraničí,
- v oblasti kardiologie – predikce reperfuzních komorových fibrilací.

2) Posouzení technických možností z hlediska vývoje zdravotnického prostředku.

3) Modelování vybraného zdravotnického procesu a technologií v rámci eHTA.

4) Elicitace expertů pro doplnění neznámých parametrů modelů.

5) Validace modelu.

6) Analýza klinicko-ekonomické efektivity

- CEA
- Headroom

6) Vyhodnocení výsledků eHTA.

7) Posouzení perspektiv a specifík využití eHTA českými výrobci zdravotnických prostředků.

3 ÚVOD DO PROBLEMATIKY HODNOCENÍ ZDRAVOTNICKÝCH TECHNOLOGIÍ

Vyspělá společnost je založena na znalostech a moderních technologiích. Technologie hrají kritickou roli zejména v souvislosti se získáváním, zpracováním a aplikací informací. Sledování, hodnocení a odhalování nových trendů u rozličných zdravotnických prostředků je dnes jednoznačně interdisciplinární záležitostí. Interdisciplinární přístup je jednou z možností, jak se vyrovnat se stále narůstající složitostí, dynamikou a proměnlivostí společnosti. Nově vznikající poptávka po hodnocení zdravotnických technologií v rané fázi vývoje je způsobena hned několika faktory. Nejdůležitější z nich se objevil se zavedením nové regulace zdravotnických prostředků EU 2017/745. Podle nové regulace se výrobci budou muset, kromě jiného, více zaměřit na klinické zkoušky. Klinické hodnocení může být založeno na klinických údajích týkajících se zdravotnického prostředku pouze tehdy, pokud u něho lze prokázat rovnocennost technických, biologických a klinických vlastností s dotčeným prostředkem (bod 3, část A, příloha XIV, MDR 2017/745). Vedle toho, v případě implantabilních prostředků a prostředků třídy III, klinická zkouška musí být striktně provedena, pokud prostředek nespadá do jednoho z výjimečných pravidel. (bod 4, článek 61, kapitola IV, MDR 2017/745). Toto fakticky znamená, že každý nový zdravotnický prostředek, každá nová technologie bude muset procházet klinickou zkouškou. Klinická zkouška vždy pro výrobce znamená obrovské výdaje, zejména v případě implantabilních zdravotnických prostředků a zdravotnických prostředků s metabolickým účinkem. V této situaci vzniká zvláště velká potřeba celoplošné implementace metodického procesu, který umožní hodnocení zdravotnických technologií v rané fázi vývoje, tzn. ještě před klinickým zkoušením, a dokonce i před finalizací designu [1].

Nové zdravotnické technologie, stárnutí obyvatelstva, rozvoj chronických nemocí a rostoucí nároky pacientů a zdravotníků jsou hlavními příčinami nárůstu nákladů na zdravotnictví. Řešením není zastavit integraci nově navrhovaných technologií, ale systematicky a efektivně hodnotit jejich přínosy a náklady.

3.1 Hodnocení zdravotnických technologií (HTA)

Od druhé poloviny minulého století je patrný významný růst výdajů na zdravotnictví. Od té doby se zdravotnické technologie dynamicky vyvíjí, neustále modernizují a tím dochází také ke zvýšení nákladů na léčbu [2]. Jako reakce na tento rozvoj byly navrženy postupy hodnocení zdravotnických technologií (HTA). HTA je multidisciplinární a multidimenzionální proces, který je užitečný při hodnocení alternativních a konkurenčních zdravotnických technologií. Zdravotnické technologie podle definice WHO zahrnují léčivé látky, biomedicínská zařízení, zdravotnické procesy a poskytování zdravotních služeb [3].

V současné době je hodnocení zdravotnických technologií široce uznávanou metodou, která se zaměřuje na nákladovou efektivitu, technické vlastnosti a bezpečnost zdravotnických technologií. Zároveň se provádí etická analýza a posuzování institucionálních, sociálních a právních aspektů. Informace získané během tohoto hodnocení slouží jako podpora pro strategická rozhodnutí o výběru technologií, které přinášejí přijatelné klinické výsledky a jsou nákladově efektivní, což přispívá k efektivnějšímu využívání zdrojů ve zdravotnictví [4,5].

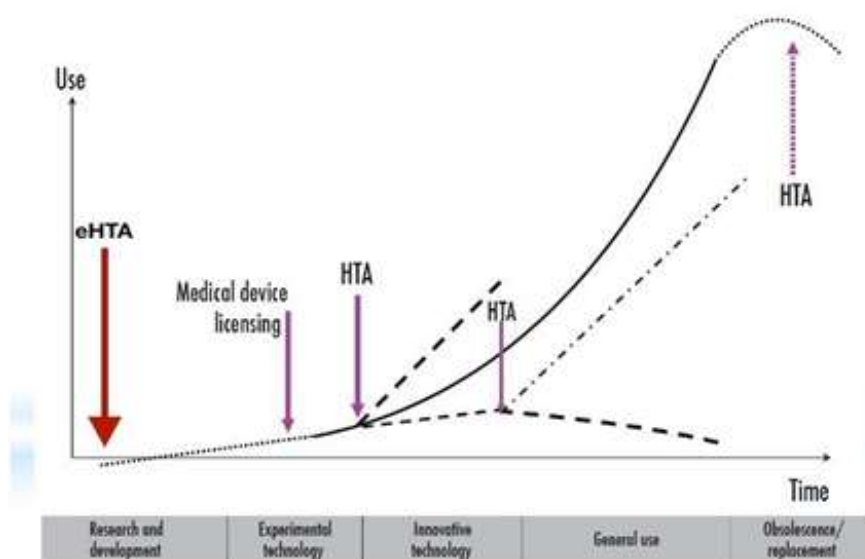
Hlavními principy procesu HTA jsou využití klinických důkazů, transparentnost zdrojů, reprodukovatelnost metod, aplikace analytických přístupů a komplexní zhodnocení nejistot [2,6]. Metody hodnocení se zejména uplatňují v oblasti léčiv, kde jsou často povinné. V jiných oblastech, kde taková povinnost neexistuje, se HTA provádí na základě zájmu [7].

U zdravotnických prostředků není použití standardního HTA vždy jednotné. Specifické rysy těchto prostředků si žádají přizpůsobení metodických přístupů [8,9]. Například provedení zaslepené randomizované studie může být složité. Zdravotnické prostředky mají kratší životnost než léčiva, přičemž během jejich používání dochází k mnoha modifikacím a změnám. Důležitým faktorem je také tzv. učební křivka, která zohledňuje zlepšení výsledků v závislosti na zkušenostech lékaře s danou technologií. Vliv také má cena technologií, která je ovlivněná situací na trhu, konkurencí a progresem state of the art [8–10]. Z toho plyne, že je velice těžké najít dostačující časové okno pro sběr klinických a ekonomických dat a aplikaci klasického postupu HTA [7].

3.2 Early stage HTA

Early stage HTA (eHTA) je hodnocení zdravotnických technologií v rané fázi životního cyklu, a to ve fázi výzkumu a vývoje (Obr. 1).

eHTA se nejčastěji využívá jako pomocný nástroj pro zjištění ekonomických ukazatelů zdravotnických technologií v počátečních fázích klinického výzkumu. Early stage modely mohou být použity k získávání informací pro návrh a řízení nových zdravotnických technologií za účelem zmírnění rizik spojených s uvedením na trh a zařazením do úhradového mechanismu příslušné země [8].



Obr. 1: Druhy hodnocení zdravotnických technologií v závislosti na fázi životního cyklu. (WHO web site, 2012, obrázek byl dodatečně pozměněn)

Během uplynulých 25 let bylo zjištěno, že eHTA může být přínosem pro vývoj a šíření lékařských produktů. eHTA bylo navrženo v souvislosti s iteračním ekonomickým hodnocením společně s klinickým výzkumem s cílem získávání informací pro návrh klinického hodnocení, přístup na trh a cenotvorbu [11]. Nejčastěji se eHTA v počátečních fázích vývoje výrobku označuje jako využití ekonomického hodnocení hlavně pro informování průmyslu v době, kdy jsou přijímána investiční rozhodnutí [12].

eHTA v kombinaci s metodami raného modelování v oblasti zdravotnické ekonomie (early health economics modeling) je stále více využíváno výrobci jako přístup k určení přidané hodnoty nových navrhovaných zdravotnických technologií [11]. Výsledky tohoto procesu jsou užitečné pro:

- rozhodování o dalším směru vývoje,
- stanovení minimálních hranic efektivity pro navrhovanou technologii ve srovnání se současně dostupnými komparátory,
- podporu cenotvorby a nastavení úhrad [11,13].

eHTA primárně informuje oddělení výzkumu a vývoje na úrovni výrobců oproti HTA, kde „příjemci“ výsledků jsou státní agentury a pojišťovny. Také eHTA, na rozdíl od HTA v menší míře, je postaveno na studiích z oblasti medicíny založené na důkazech (evidence-based medicine) [11,13].

3.2.1 Použití eHTA v ČR a ve světě

Problematicke rozšíření praktického použití metod eHTA se věnovalo několik evropských studií. Jejich cílem bylo nejen zjistit, jak a pro jaké technologie se metody včasného hodnocení reálně využívají, ale také získat subjektivní názory a posoudit znalosti v oblasti eHTA u výrobců a zástupců regulátorů [10,13–16].

Na základě rozhovorů s nizozemskými výrobci zdravotnických technologií (n = 37) Markiewiczová [13] zjistila, že většina těchto zástupců má pouze základní nebo střední znalosti v oblasti včasného hodnocení zdravotnických technologií (eHTA). Respondenti uznali význam eHTA, avšak poukázali na nedostatečné kapacity a minimální znalosti pro jeho realizaci. Tato zjištění jsou podpořena také výzkumem provedeným v Anglii [14], kde se většinou provádějí pouze částečná hodnocení zaměřená na klinický kontext a ekonomiku. V oblasti ekonomického hodnocení se často analyzuje návratnost investic, ale většina metod se zaměřuje na perspektivu firem, přičemž se opomíjí širší přínosy pro společnost. Důkazy o potenciálním prospěchu technologie pro společnost by mohly výrobcům pomoci získat investice [14].

Ve studii Manetiové [15] byly identifikovány problémy, kterým čelí výrobci zdravotnických technologií při realizaci eHTA, a to v pěti hlavních oblastech: vzdělávání, zdroje, komunikace, postupy a výzkum. Zástupci firem často vyjadřují nedostatek znalostí o včasném hodnocení a chybějící pokyny pro jeho provedení. Mezi problémy se zdroji zmiňují omezené rozpočty na výzkum a vývoj a také nutnost intenzivní spolupráce se zainteresovanými stranami, aby zajistili financování. Dále poukazují na nedostatek odborníků v oblastech zdravotnické ekonomiky a inženýrství. Jako hlavní překážku včasného hodnocení vnímají riziko úniku citlivých informací a neexistenci

standardizovaného postupu pro eHTA. Také by si přáli, aby včasné hodnocení mělo jasný vliv na strategii nastavení úhrad a pomohlo minimalizovat chyby při návrhu a vývoji zdravotnických prostředků [15].

V současné době se problematika eHTA diskutuje především v akademickém prostředí, zejména na University of Twente v Nizozemsku. Další skupiny z Velké Británie, Itálie a České republiky se rovněž zabývají tímto tématem. V České republice je aktivita soustředěna na Fakultě biomedicínského inženýrství ČVUT, kde výzkumný tým CzechHTA realizoval podobné studie [4,7,16–19].

3.2.2 Výsledky výzkumu o použití eHTA v ČR

V rámci kvalitativního výzkumu, na kterém jsem se podílela, [16] bylo formou osmi polostrukturovaných rozhovorů s českými výrobci zdravotnických prostředků byl zjišťován stav využití metod včasného hodnocení zdravotnických technologií v ČR. Výzkumu se zúčastnili představitelé malých a středně velkých firem-výrobců všech tříd rizika a různých druhů zdravotnických prostředků. Dotazování byli ze začátku seznámeni s problematikou eHTA, udělili souhlas s nahráváním a následně probíhal rozhovor podle scénáře osnova kterého byla připravena dle výzkumu Markiewiczové [13]. Průměrně rozhovory trvali půlhodiny.

Rozhovory s představiteli firem zahrnovali otázky o obecných znalostech HTA, metod a cílů, o sledování stavu trhu, konkurence, klinického dopadu a klinického kontextu zdravotnických prostředků, o využívání metod získávání expertních názorů, o vztazích s rozhodovacími orgány a ekonomickém hodnocení vyráběných prostředků [16].

Analogického anglického výzkumu [14] se účastnili představitelé výrobců ZP přihlášení na workshop zaměřený na ekonomické hodnocení ve zdravotnictví. Nizozemský výzkum [13] zahrnoval také představitelé malých a středně velkých firem, avšak publikované výsledky neupřesňují, jaké typy zdravotnických prostředků byly zahrnuty. Obě zahraniční studii zahrnovaly více respondentů ($n = 37$ a $n = 43$) a pro shromažďování dat a analýzu byly využity kvantitativní metody.

Z českého výzkumu [16] vyplývá, že domácí výrobci zdravotnických prostředků, podobně jako v zahraničních studiích, postrádají dostatečné znalosti o včasném hodnocení a HTA. Studie také identifikuje důvody nízkého zájmu a priority výrobců při vývoji nových technologií. Při sběru dat byla částečně aplikována metodika vyvinutá

Markiewiczovou [13], avšak výsledky české studie [16] se liší ve způsobu analýzy a zpracování.

Ve srovnání s analogickými zahraničními výzkumy, které se zabývají problematikou využití eHTA, autorský kolektiv české studie [16] považuje množství zúčastněných představitelů firem, jako nízké, ale uvádí argumentaci o tom, že celkový počet výrobců ZP na území ČR je menší – kolem 130 firem. Jako další důvody autoři uvádí obavy výrobců o know-how a prozrazení detailu návrhu a vývoje, a také nedostatek času odpovědných pracovníků. Ovšem autoři se shodli, že pro stanovené účely je počet zúčastněných představitelů firem dostačující, jelikož práce si kladla za cíl zmapovat, jak u českých výrobců ZP probíhá vývoj technologií a jestli se využívají speciální metody jako je včasné hodnocení [16].

Na začátku rozhovoru byli představitelé firem tázáni o obecných znalostech HTA. Podobně, jak to bylo francouzském výzkumu Manettiové [15], byla zjištěna nízká úroveň znalostí, a to jak o HTA, tak o včasné hodnocení, jeho metodách a pokynech pro provedení eHTA. Anglická studie Cravena [14] také popisuje problémy nedostačujících znalostí o HTA [16].

Autoři české studii [16] předpokládali, že výrobci zdravotnických prostředků mají nízké znalosti o eHTA, ale výsledky výzkumu ukázali, že mají nízké znalosti i o klasickém HTA, které je základem metod tohoto směru. Nedostatečné znalosti metod hodnocení zdravotnických technologií (HTA) mohou být podle předpokladů způsobeny vysokou zátěží firem, které se musí vypořádat s množstvím administrativních a legislativních požadavků potřebných pro získání CE certifikátu a vstup na trh se zdravotnickými prostředky [16].

Zástupci českých firem tvrdí, že při vývoji a výzkumu nových technologií zohledňují faktory, jako jsou budoucí uživatelé, konkurence a klinické kontexty. Hodnocení se často orientuje na potřeby samotných firem, přičemž názory budoucích uživatelů se posuzují spíše na základě klinických přínosů. Tyto informace však nejsou spojovány s ekonomickými analýzami a jejich dopady na uživatele a celou společnost. Respondenti často uváděli jako překážku nedostatek dat od zdravotních pojišťoven. Dále se shodují, že nemají dostatečnou motivaci pro provádění dalších hodnocení, protože jejich výsledky nejsou zohledňovány při nastavení úhrad [16]. Podobné názory se objevují i ve francouzské studii Manettiové [15]. Naopak britský výzkum Cravena [14] ukazuje, že respondenti by byli ochotní využívat metody eHTA. Nizozemská studie

Markiewiczové [13] naznačuje, že více než polovina respondentů provádí analýzy celospolečenského přínosu a budoucích uživatelů.

Rozdíly mezi českými [16], anglickými [14] a nizozemskými [13] výsledky mohou pramenit z odlišností ve zdravotnických systémech a větší popularitě metod HTA v západní Evropě [16].

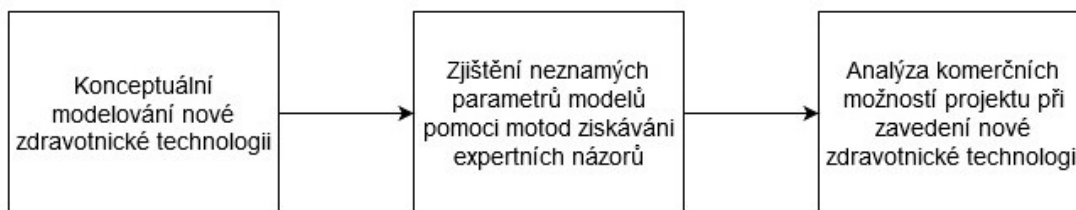
Výsledky českého výzkumu [16] ukazují, že domácí výrobci zdravotnických prostředků mají dobře vypracované podklady pro objektivní rozhodování o návrhu a vývoji technologií, ale pouze z pohledu vlastní společnosti. Perspektiva celého společenství a budoucích uživatelů se zvažuje spíše na základě zdravotních přínosů, aniž by byla propojena se zdravotní ekonomikou. Někteří výrobci se poprvé setkávají s eHTA a formální nástroje HTA jim často nejsou známe. [16]

Výsledky českého výzkumu [16] odpovídají nálezům anglického výzkumu Cravena [14] a francouzského výzkumu Manettiové [15], zatímco nizozemská studie Markiewiczové [13] ukazuje na široké využívání metod eHTA ze strany nizozemských výrobců zdravotnických prostředků.

3.3 Rešerše používaných postupů a metod eHTA

Na základě analýzy několika významných teoretických studií lze proces včasného hodnocení zdravotnických technologií rozdělit do tří hlavních fází, které jsou znázorněny na obrázku 2 [13,20]. Každá z těchto fází může být řešena různými metodami.

První fáze se zaměřuje na modelování, které zahrnuje vytváření modelu pro aplikaci zdravotnické technologie a definici různých stavů, mezi kterými mohou pacienti "přecházet". Pravděpodobnosti těchto přechodů jsou většinou čerpány z dostupných publikovaných studií a zveřejněných statistik. Neznámé parametry modelu se v rámci včasného hodnocení zdravotnických prostředků obvykle získávají pomocí tzv. elicitacních metod, které slouží k získávání odborných názorů. Poslední etapou je analýza komerčních možností nové navrhované technologie [17].



Obr. 2: Etapy eHTA (Vlastní analýza)

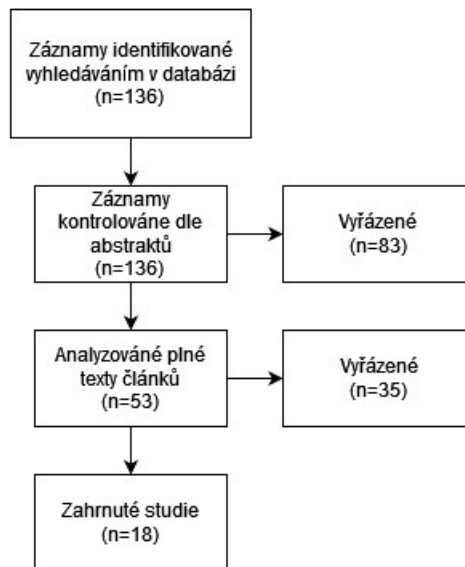
3.3.1 Systematická literární řešerše

Jedním z cílů této kapitoly je poskytnout aktuální informace o současném stavu vývoje a používání metodik Early stage HTA s cílem zjištění opravdového rozsahu a specifik užívání eHTA.

Byla provedena citační analýza tématu early HTA za použití klíčových slov a následného ručního vyhledávání ve Scopusu. Období bylo zvoleno od roku 2014 do začátku roku 2024. Byly vyloučeny výsledky z oblasti chemie, farmakologie, toxikologie a farmacie.

Byla použita klíčová slova a různé jejich kombinace: Health Technology Assessment, Biomedical Technology Assessment, Medical Devices, Early Health Technology Assessment.

Celkem bylo nalezeno 136 výsledků. Následně bylo provedeno přezkoumání názvu a abstraktu všech identifikovaných studií, a nakonec bylo vybráno 53 studií pro další analýzu (Obr. 3). Po prostudování všech 53 dokumentů byla provedena další volba. Vybrané články měly zahrnovat alespoň částečný metodický postup nebo případovou studii hodnocení zdravotnických technologií v rané fázi návrhu a vývoje.



Obr. 3: Systematické vyhledávání literatury (Vlastní analýza)

Nakonec bylo do studie zahrnuto 18 článků, které splnily požadavky. U vybraných studií byla analyzována následující kritéria: druh zdravotnické technologie, modelovací metoda, získávání dat / elicitace, metody ekonomické analýzy (viz. Příloha A).

eHTA je relativně novou oblastí, proto je dohledání publikovaných studií stále obtížné. Terminologie ani klíčová slova nejsou řádně sjednocená, což způsobuje jejich chybné využití. Některé nejasnosti také vznikají matoucím překladem z jiných jazyků, například angličtiny. V tabulce v příloze A jsou uvedeny metody použité v každém kroku hodnocení zdravotnické technologie v rané fázi v každé vybrané studii.

Ve dřívějších studiích, které se zabývaly podobným literárním přehledem a často používanými metodami v oblasti eHTA, se hodně diskutovalo popularita Markovových modelů, tj. relativně jednoduchých stochastických modelů, které předpokládají, že budoucí stavy závisí pouze na aktuálním stavu, a nikoli na sledu událostí, které tomu předcházely.

Nicméně je zřejmé, že v posledních letech se pro účely hodnocení zdravotnických prostředků a technologií v rané fázi vývoje častěji používají Rozhodovací modely.

Některé ze studií, které se zabývaly porovnáním Markovových a Rozhodovacích modelů, dospěly k závěru, že tyto algoritmy se chovají podobným způsobem a že rozdíly jsou velmi malé. Primární odlišností mezi Markovovými modely a modely rozhodování je přímý rozdíl mezi předchozími modely opakujících se událostí v čase. Tvrdí se, že

rozhodovací model je vhodnější pro zobecnění vzorků v konkrétním kontextu, zatímco Markovův model je vhodnější, když je třeba odvodit přesný vzorek. [10,15,21]

Velkou oblibu získala také Headroom metoda ekonomického vyhodnocení, která může nabídnout praktický způsob řízení investic a odůvodnit volbu vývoje potenciálního léčivého produktu [22].

Nejméně popsanou a diskutovanou částí eHTA jsou metody získávání neznámých parametrů modelu. Klasické pojetí hodnocení zdravotnických prostředků a technologií v rané fázi vývoje předpokládá využití hlavně elicitacních metod. Některé z analyzovaných studií popisují výhody použití AHP metodik v rámci elicitace expertů a hodnocení jejich odpovědí. Metoda analýzy hierarchického procesu se používá pro postup syntézy priorit, počítaný na základě subjektivních úsudků odborníků. Podrobnosti o použití elicitacních metod však byly zmíněny pouze v jedné analyzované studii [23]. Autoři nezmiňují ani název metody, ale podle popisu lze předpokládat, že byla použita elicitacní metoda pevného intervalu.

Většina analyzovaných případových studií se zabývá pouze částí procesu hodnocení zdravotnických prostředků a technologií v rané fázi vývoje. Pravděpodobně kvůli komerčnímu tajemství ve studiích nejsou podrobně popsány zdravotnické prostředky a technologie a jejich charakteristiky. Toto je pochopitelné, konkurenční vztahy a průmyslová špionáž donucují výrobce co nejvíce chránit své know-how až do vstupu na trh. Zároveň se dá důvodně a logicky předpokládat, že na základě zjištění z eHTA výrobce může ovlivnit a změnit výsledné charakteristiky konečného modelu prostředku nebo technologie, jelikož hodnocení bude prováděno ve fázi vývoje.

Také lze předpokládat, že metodika eHTA v praxi je více používána, než se zdá podle počtu a obsahu publikovaných studií. V některých evropských zemích jsou speciální agentury a organizace, které se zabývají hodnocením zdravotnických prostředků a technologií v rané fázi vývoje. Avšak dosud neexistují například celoevropské směrnice, doporučení nebo schválené metodické pokyny. Zároveň je nutno vzít v potaz odlišné systémy zdravotnictví, cenotvorby a nastavení úhrad v různých státech. Proto je odůvodněná i otázka možnosti, a hlavně účelnosti zavedení jednotného systému pro eHTA [17].

V následujících kapitolách budou popisovány jednotlivé metodické možnosti, které se nejčastěji využívají v rámci procesů hodnocení zdravotnických prostředků a technologií v rané fázi vývoje.

3.3.2 Modelování

Základem pro tvorbu modelu ke klinicko-ekonomickému hodnocení je konceptuální model diagnosticko-terapeutického procesu. Jeho vývoj začíná pochopením problému [24]. Pro vývoj relevantního koncepčního modelu bylo publikováno doporučení Mezinárodní společnosti pro farmakoekonomický výzkum ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-2 [25].

Konceptuální modely jsou primárně zamýšleny pro opětovné použití a zjednodušení procesu hodnocení. Proto by různé aspekty zdravotní péče, financování zdravotní péče, populace, nemoci a léčby měly být konfigurovány do modelů tak, aby se snížila složitost a byl umožněn obecný a přenosný přístup [25–27].

Mezi tři nejrozšířenější modelovací metody pro eHTA patří Markovův model, model Rozhodovacího stromu a Model diskrétních událostí. Každá metoda se podle různých studií hodí pro eHTA svými charakteristikami, výběr však není žádným způsobem omezován nebo regulován [11,17].

L. Pecchia a M. P. Craven [8] ve své práci „Early stage health technology assessment (HTA) of biomedical devices. The MATCH experience.“ tvrdí, že eHTA biomedicínských přístrojů vyžaduje jiné metody než ty, které se obvykle používají pro léčivé přípravky. Tento článek hodnotí široce používané metody pro HTA, diskutuje o jejich limitech pro včasné hodnocení zdravotnických technologií a představuje dvě metody pro počáteční fázi HTA, které jsou vyvíjeny v rámci projektu Multidisciplinární hodnocení technologického centra pro zdravotnictví (MATCH): analytický hierarchický proces (AHP) k analýze potřeb uživatelů a ekonomické hodnocení v počátečním stadiu s pomocí Markovových modelů. [8].

Výsledky naznačují, že lze vyvinout specializované metody pro hodnocení zdravotnických prostředků v rané fázi vývoje, přičemž AHP se ukazuje jako efektivní nástroj pro identifikaci potřeb uživatelů. Autoři ve své studii rovněž popisují, že pro eHTA je Markovův model s minimálním počtem stavů nejvhodnější volbou k provedení analýzy „co-když“ v rané fázi výzkumu a vývoje [8]. Tento model byl využit i v dalších

studiích zaměřených na eHTA ZP, např. studie Qi Cao [28], Miquel-Casesí [29], de Vos [30], Federici [31] a další.

Model rozhodovacího stromu použila například Brandes a kol. [32] ve studii, která se zabývala analýzou výsledného cenového rozpětí hypotetického přístroje pro cévní uzávěr. S cílem odhadnout nákladovou efektivitu zavedení přístroje z pohledu systému zdravotního pojištění byl vytvořen deterministický rozhodovací model.

Pro identifikaci časných charakteristik pro cenotvorbu a dokončení návrhu prostředku byly zkoumány tři strategie určení hodnoty výrobku:

1. úspora z predikovaných a eliminovaných komplikací;
2. analýza a korekce na základě tzv. míry ochoty platit (willingness to pay), tj. stav na hranici účinnosti;
3. analýza na základě předpokládané úpravy postupu péče, kde bude použit přístroj.

Autoři zjistili, že technologie pro vaskulární uzavření přispívá ke snížení počtu komplikací, avšak s vyššími náklady než při použití manuální komprese. Maximální úspora nákladů dosahuje pouhých 4 EUR na jedno katetrizaci. Extrapolace hranice účinnosti podle autorů je možná pouze u jedné podskupiny, kde přístroj cévního uzávěru není dominantním. Změna péče v souvislosti s propuštěním pacientů léčených zařízeními pro cévní uzávěr ve stejném dni by mohla vést ke snížení nákladů o 400-600 EUR za katetrizaci [32].

Model diskrétních událostí byl v literatuře málo popsán ve spojení s eHTA pro zdravotnické prostředky. Byla nalezena pouze jedna studie, kde tento model byl použit P. Kolominským-Rabasem a kol. [33] pro vyhodnocení klinického a ekonomického dopadu systému pro monitorování tlaku v plicní tepně při srdečním selhání. Srdeční selhání (SS) bylo ve studii identifikováno jako významná zdravotní a ekonomická zátěž. Bylo zjištěno, že významná část těchto vysokých nákladů je způsobena zvyšujícím se počtem hospitalizací a readmisí u pacientů se SS. Nedávno byla vyvinuta technologie trvale implantovatelného bezdrátového systému, který je určen ke vzdálenému monitorování a řízení tlaku v plicní tepně (PT). Použití monitorovacího systému by přineslo značné snížení počtu hospitalizací kvůli SS. Cílem studie bylo provést simulaci, která odhadne klinické a ekonomické dopady potenciální praktické aplikaci technologii s ohledem na snížení hospitalizací a zlepšení kvality života (QoL) v rámci německého systému zdravotní péče [33].

V rámci prospektivního přístupu hodnocení zdravotnických technologií (ProHTA) autoři simulovali potenciální rozsáhlého využití nové technologie monitorování tlaku PT v rámci německého zdravotnického systému v letech 2009 až 2021. Porovnávali se scénáře, kdy byli pacienti se SS léčeni na základě monitorování tlaku (scénář CHAMPION), a kdy byla aplikována konvenční léčba (referenční scénář). Náklady na hospitalizaci a kvalitativní parametry pro scénář CHAMPION byly převzaty z výsledků studie CHAMPION. Průměrné náklady na hospitalizaci byly čerpány z publikovaných statistik Německého ústavu pro systém nemocenských odměn za roky 2009 až 2013. K měření kvality života pacientů se SS byl použit dotazník Minnesota Living with HF Questionnaire [33].

Simulace ukázala, že v roce 2010 bylo evidováno více než 3,88 milionu případů SS, zatímco v roce 2021 jejich počet vzrostl na 4,31 milionu. Autoři dále zjistili, že implementací nové technologie by bylo možné předejít 114 000 hospitalizacím, což by v období 2009 až 2021 vedlo k úsporám ve výši 522 milionů EUR. Nový přístup léčby také prokázal výrazné zlepšení kvality života pacientů se SS. Prováděné hodnocení nového léčebného postupu s monitorovacím systémem tlaku PT jasně dokládá jeho klinické a ekonomické přínosy, které technologie bude mít při aplikaci v rámci německého systému zdravotní péče [33].

Jako výstupy (outcomes) tak byly ve studii zjištěny možnosti snížení délky hospitalizace s diagnózou srdeční selhání a zlepšení kvality života (QoL) pacientů [34].

3.3.3 Doplnění neznámých parametrů modelu

V případě, že nelze z literatury nebo z experimentů získat údaje potřebné pro určení parametrů modelu, lze k charakterizaci těchto parametrů použít formálních expertních posudků.

Formální přístupy jsou založené na pečlivém koncipování a striktní realizaci úlohy získávání expertních názorů. Existuje několik doporučených etap tohoto procesu: návrh úlohy, její řízení, syntéza názorů více odborníků a posouzení adekvátnosti úlohy [34].

Při koncipování úlohy získávání expertních názorů je třeba určit, kdo bude dotazován. Měli bychom usilovat o výběr věcných odborníků v konkrétní oblasti zájmu, ale zároveň kontrolovat nepodjatost a střet zájmů. Je třeba uvažovat také počet odborníků účastnících se dotazování. Obecně větší počet odborníků poskytuje více informací,

nicméně důležitá je vyváženost odborníků z různých oblastí vztahujících se k hodnocené technologii [34].

Roli klinických expertů byla věnovaná práce Smith a kol. [35], kde autoři došli k závěru, že zapojení lékařů je neoddelitelnou součástí eHTA. Jak ukazují zjištění studií, oblasti, do kterých mohou kliničtí lékaři přispět, zahrnují posuzování shody, řešení problémů na základě potřeb, ekonomické hodnocení a řešení problémů střetu zájmů.

Mezi nejpoužívanější metody získávání názorů expertů patří Metoda pevných intervalů, Histogramová metoda a Hybridní metoda. Každá uvedená metoda slouží ke zjištění poměru pravděpodobnosti efektu (např. působení/efektivita léčby, zlepšení kvality života pacientů) k doporučenému počtu zákroků/pacientů apod. [17].

Metoda pevných intervalů

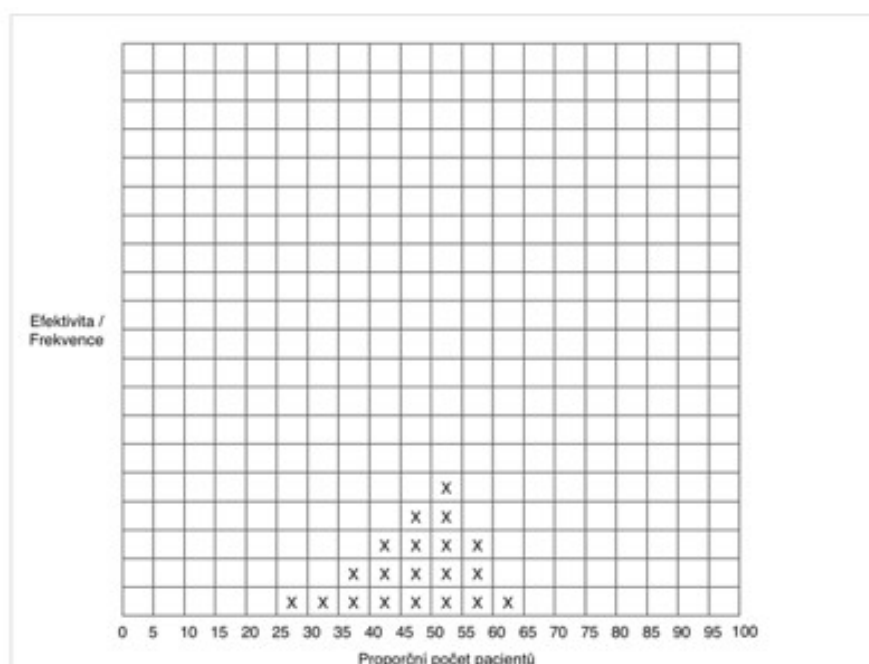
Pro metodu pevných intervalů je charakteristické to, že oblast odhadu hodnota pravděpodobnosti efektu je rozdělena na 4 až 6 intervalů. Intervaly při tom jsou pevně stanoveny. Dotazovaný expert vyplňuje pro každý interval hodnotu pravděpodobnosti, že hodnota, která nás zajímá, leží v uvedeném intervalu. Jednotlivým intervalům se tak přiděluje hodnota pravděpodobnosti, která je vyšší nebo rovna 0 % a suma všech pravděpodobností se musí rovnat 100 % [36].

Metodu pevných intervalů použil například Qi Cao a kol. [28] ve své studii, která se zabývala hodnocením v rané fázi vývoje integrace nového POCT zařízení pro domácí péči, umožňujícího účinnější sledování stavu pacientů se selháním srdce. Při tom se neočekávalo snížení frekvence ambulantních návštěv. Výzkumníci získali názory pouze dvou kardiologů-expertů. Experti vyjadřovali svůj názor pravděpodobností efektu v šesti intervalech pro každý druh přechodu mezi jednotlivými stavy [28].

Histogramová metoda

Histogramová metoda předpokládá umožnění expertům graficky zobrazit svůj názor. Obecně dostanou otázku a mřížkový formulář pro odpověď (Obr. 4). Otázka může znít například takto: „*Kolika procentům pacientů zmizí nekontrolované záškuby po implantaci nového systému neurostimulačních elektrod do mozku?*“. Formulář má obecně znázornit poměr efektivity technologie nebo frekvence k doporučenému počtu pacientů. Zadavatel si předem stanoví počet buněk, které odborník musí zaškrtnout a tím graficky zobrazí svůj názor. Soubor všech zaškrtnutých buněk je 100 %, proto jejich počet se volí obecně

vhodný pro rychlý přepočet. Často se volí 20 zaškrtnutých buněk, protože v přepočtu každá znázorňuje 5 % pacientů [37,38].



Obr. 4: Příklad formuláře pro grafické zobrazení expertního názoru. (Vlastní analýza)

Hybridní metoda

Hybridní metoda je založena na tom, že dotazovaný expert si sám vyznačí medián a meze pravděpodobných počtů pacientů pro přechody mezi jednotlivými stavy a tím vzniknou jednotlivé intervaly [37,38].

Prvním krokem je získávání odpovědí na otázky:

- Jaký by byl nejnižší možný proporční počet pacientů, kteří by přešli z jednoho stavu do druhého (minimum)? [L]
- Jaký by byl nejvyšší možný proporční počet pacientů, kteří by přešli z jednoho stavu do druhého (maximum)? [H]
- Jaký by byl nejpravděpodobnější počet pacientů, kteří by přešli z jednoho stavu do druhého (medián)? [M]

Na základě odpovědí jednotlivých expertů budou individuálně stanoveny čtyři intervaly podle vzorců:

1. $[L, (L + M)/2]$
2. $[(L + M)/2, M]$
3. $[M, (M + H)/2]$
4. $[(M + H)/2, H]$

Následně se každý expert vyjádří k tomu, jak velká je hodnota pravděpodobnosti ve zjištěných intervalech. Každému intervalu musí být přidělena hodnota pravděpodobnosti vyšší než 0 % a jejich suma se musí rovnat 100 % [37].

3.3.4 Srovnání metod elicitace

Ačkoli existují četné metody pro získávání expertních názorů ohledně rozdělení pravděpodobnosti, existuje málo studií, které by naznačovaly, zda je jedna metoda užitečnější než jakákoli jiná metoda. Jednou z nich je studie Bogdana Grigore a kol. [36], která měla následující cíle:

- získat v kontextu posouzení zdravotnických technologií subjektivní názory na rozdělení pravděpodobnosti charakterizující nejistotu parametrů;
- zjištěním stejných parametrů různými způsoby porovnat dvě elicitací metody;
- vyhodnotit subjektivní preference odborníků pro využití elicitacích metod.

Dvacet sedm klinických odborníků bylo osloveno, aby se zúčastnili dotazování zaměřeného na názory týkající se nákladů a účinnosti různých léčebných metod rakoviny prostaty. Účastníci byli jednotlivě požádáni, aby vyjádřili své názory jako pravděpodobnostní rozdělení, přičemž využili dvě různé metody: histogramovou a hybridní, které byly prezentovány v náhodném pořadí. Jednotlivé distribuce byly matematicky shrnuty mezi odborníky s vahou i bez. Výsledné kombinované distribuce byly použity v pravděpodobnostní analýze rozhodovacího modelu a průměrné poměry přírůstkové efektivnosti nákladů a očekávané hodnoty perfektní informace (EVPI) byly vypočteny pro každou metodu a porovnány s původní analýzou nákladů a účinnosti [36].

Byly zaznamenány výsledky týkající se snadnosti použití těchto dvou metod a schopnost míry rozdělení pravděpodobnosti získané z každé metody přesně odrážet názor odborníka [36].

Pouze šest odborníků dokončilo tento úkol. Průměrné ICER z pravděpodobnostní analýzy se pohybovaly v rozmezí 162 600 až 175 500 liber za rok života v plné kvalitě (QALY) v závislosti na použitých metodách získávání expertního názoru a vážení. [36]

Použitím odborného posudku byla nejistota při rozhodování snížena: hodnota EVPI na hranici 30 000 liber za QALY se snížila o 74-86 % z původní analýzy nákladů. Odborníci uvedli, že metoda histogramu byla snadněji použitelná, ale přesněji byla vnímána hybridní metoda [36].

Autoři došli k výsledku, že volba metody neovlivnila závěry o celkové nákladové efektivitě, ale výzkumní pracovníci, kteří zamýšlejí využít expertního názoru, si musí být vědomi toho, jaký dopad by mohly mít různé metody [36].

Další studie [18], která se zabývá porovnáním elicitacních metod v kontextu eHTA, byla realizována pod mým vedením a jejím cílem bylo srovnat metody získávání expertních názorů v rámci včasného hodnocení zdravotnických technologií. V rámci této studie byly vybrány dvě elicitacní metody – histogramová metoda a metoda pevných intervalů. Obě techniky slouží k určení odborných názorů prostřednictvím subjektivního rozdělení pravděpodobnosti, aby bylo možné posoudit zdravotnickou technologii v rané fázi v kvantitativním formátu [18].

Pro praktické porovnání elicitacních metod byla zvolena nová zdravotnická technologie – umělý thymus, který by měl být využíván při léčbě DiGeorgova syndromu. Očekává se také, že bude aplikován při dalších poruchách spojených s produkcí T-lymfocytů, jako jsou leukémie, autoimunitní onemocnění a AIDS. Dále byl sestaven dotazník se stručným přehledem problematiky, instrukcemi, odbornými otázkami, na které odborníci odpovídají oběma metodami, a také otázkami subjektivních preferencí [18].

Pro účast v šetření byli vybráni čtyři lékaři z oddělení imunologie a čtyři laboranti s úplným vysokoškolským vzděláním pracující v oblasti imunologie. Na rozdíl od některých dřívějších studií byl tento výzkum úspěšně dokončen všemi oslovenými odborníky [18].

Výsledky ukázaly, že vizuální a statistické porovnání odpovědí na všechny čtyři odborné otázky se shodují. U odpovědí na dvě otázky použitím vybraných elicitacních

metod nebyly zjištěny významné statistické rozdíly, zatímco u dvou dalších otázkách byly rozdíly významné [18].

Analýza odpovědí na otázky týkající se subjektivních preferencí expertů naznačuje, že metoda pevných intervalů byla pro vybrané odborníky výrazně srozumitelnější [18].

Subjektivní preference jsou ve studii [18] diskutovány ve spojení s relativně malou zkušeností odborníků s elicitací metodami a obecně s účastí v obdobných studiích, a také s nedostatečnými statistickými znalostmi. Metoda pevných intervalů se jeví jako rychlejší na zodpovězení a jasnější pro experty bez zkušeností s elicitací, jelikož nekomplikuje odpovědi grafickým znázorněním jako histogramová metoda.

Ve výsledku autoři tvrdí, že nelze jednoznačně říct, která z hodnocených elicitacích metod je přínosnější a lepší, lze pouze doporučit, pro jaké odborníky, z jakých oblastí a s jakými znalostmi jsou vhodnější jednotlivé metody [18].

Autoři také doporučují zhodnotit, za jakých podmínek a pro které odborníky by měly jednotlivé metody být aplikovány. Metoda pevných intervalů je doporučena pro lékařské i nelékařské pracovníky ve zdravotnictví, protože je srozumitelná i pro odborníky bez hlubších statistických znalostí [18].

Na druhé straně je histogramová metoda považována za složitější na pochopení, neboť zahrnuje nejen grafické zobrazení, ale také variabilitu v míře jistoty vyjádřeného názoru. Proto se její využití doporučuje spíše odborníkům technického zaměření, kteří mají adekvátní statistické znalosti. V praxi je tedy důležité zvážit již při volbě elicitacní metody charakteristiky hodnocené technologie a parametry, které se budou zjišťovat, a také kteří odborníci budou se elicitací účastnit, a jaké statistické znalosti se dá u nich předpokládat [18].

3.3.5 Analýza komerčních možností projektu

Po zjištění neznámých parametrů modelů následuje jejich doplnění do modelu, simulace, analýza nákladové efektivity a porovnání s již zavedenými technologiemi a postupy. Pro analýzu nákladové efektivity se nejčastěji využívají metody CEA, Early-CEA a Headroom.

V České republice Státní Ústav pro Kontrolu Léčiv (SUKL) pravidelně vydává doporučení a metodiky postupů pro posuzování analýzy nákladové efektivity. [39]

CEA

Metoda CEA (Cost-effectiveness analysis) je analýzou nákladové efektivity, která slouží k porovnání nákladů v peněžních jednotkách s výsledky intervence vyjádřenými v kvantitativních jednotkách [2].

Tento typ analýzy výslovně nezohledňuje odvětvovou perspektivu, kde se porovnávají náklady a účinnost všech možných zásahů, aby se vybral mix, který maximalizuje zdraví pro daný soubor omezených zdrojů. Odhadovaná nákladová efektivita jedné nové navrhované technologie se porovná buď s nákladovou efektivností souboru stávajících intervencí používaných v praxi a publikovaných v literatuře, nebo s pevným mezním bodem ceny představujícím předpokládanou sociální ochotu zaplatit za další „jednotku zdraví“ [40].

CEA kvantifikuje přínosy nebo neúspěchy ve zdraví populace v důsledku konkrétní politiky nebo intervence. Přínosy technologie/intervence se obvykle měří v letech života upravených o postižení (DALY), což představuje váženou kombinaci účinků intervence na úmrtnost a nemocnost. Mezi další možné jmenovatele by mohly patřit náklady na záchranu na celý život nebo náklady na záchranu na délku života, ale ty nedokážou zachytit prvek morbidit. CEA dále počítá s kvantifikací čistých nákladů na intervenční náklady (propagační, preventivní, léčebné nebo rehabilitační) a vyhodnocením těchto nákladů za rok života upravený o postižení, který se ušetří. Existují problémy se standardizací nástrojů a metod CEA. Údaje o účinnosti nejsou vždy odvozeny ze systematických přezkumů a srovnání provedená se současnou praxí nutně neumožňují efektivní CEA analýzu alternativních léčebných postupů [39,41,42].

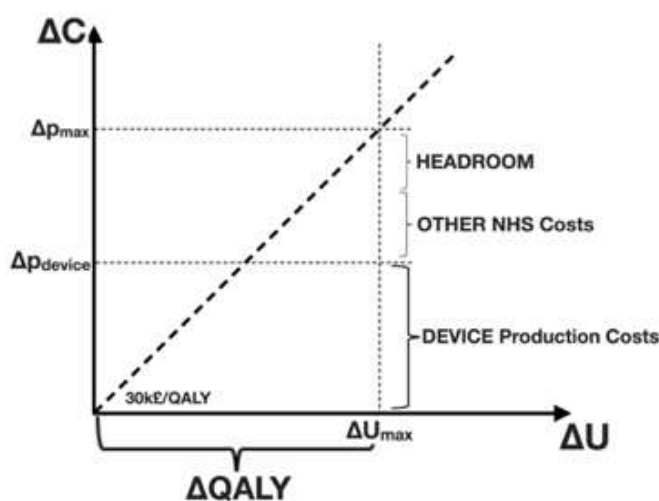
Analýza efektivnosti nákladů je relativně novým nástrojem a stále se zdokonaluje. V posledních letech se hojně používala při rozhodování o nákladově efektivních zdravotních zásazích v oblastech, jako je očkovací politika a preventivní versus léčebné zdravotní intervence. Tato metoda má také významný potenciál pro rozhodování v oblasti životního prostředí a zdraví, protože tvůrci politik se seznámí s metodou posuzování a jsou vyčleněny větší zdroje na kvantifikaci dopadů environmentálních rizik na zdraví [42].

Včasné ekonomické hodnocení (Early-CEA) je speciálním druhem CEA a je velmi užitečným nástrojem, který lze použít v různých kontextech k informování budoucích investičních rozhodnutí [43].

Headroom analýza

Headroom je nejvyšší částka, kterou může výrobce účtovat plátcí zdravotní péče – maximální vratná cena (MRP) – a tím stanoví strop jednotkových nákladů navrhované technologie, včetně výrobních a vývojových nákladů (Obr. 5). Opírá se o stejné principy jako celková ekonomická analýza zdravotnické technologie, ale často se odhaduje již na počátku vývoje prostředků. Toto zjednodušení ignoruje některé efekty, ale může poskytnout užitečný pohled na perspektivu použití technologie v praxi a konečný úspěch produktu [44].

Myšlenka Headroom analýzy byla představena Sculpherem a dalšími [45] s použitím termínu „mezera efektivity“. Bylo zveřejněno několik příkladů [46,47], včetně iterovaného přístupu aplikovaného retrospektivně v průběhu dokončeného vývojového cyklu [48], což ukazuje, že užitečné odhady headroom lze získat i v případech, že existuje jen málo nebo žádné empirické důkazy – což je často případ začátku vývoje nové technologie.



Obr. 5: Grafické schéma headroom analýzy ([49], obrázek byl dodatečně pozměněn)

Včasné odhady komerčního prostoru (headroom), který je k dispozici pro nové navrhované zdravotnické prostředky, mohou výrobcům zdravotnických technologií pomoci při rozhodování o vhodných investičních rozhodnutích.

Například cílem studie, kterou provedli Qi Cao a kol. [28], bylo demonstrovat, jak lze tuto veličinu zachytit kombinací pravděpodobnostních faktorů s včasným ekonomickým modelováním. Hodnocená technologie představovala nový testovací prostředek pro léčbu srdečního selhání [28].

Autoři zvolili pro modelování procesu Markovův model v kontinuálním čase, který by reflektoval progresi onemocnění u pacientů v aktuálním systému péče. Byly identifikovány parametry modelu, u nichž se předpokládá, že se změní po zavedení navrhovaného prostředku, a byly provedeny rozhovory se třemi kardiology, aby se stanovilo pravděpodobnostní rozdělení těchto parametrů. Nakonec bylo získáno pravděpodobnostní rozložení komerčního prostoru (headroom) získaného poměrem šíření nejistoty modelových vstupů a nejistoty v modelovaných výsledcích. Získání pravděpodobnosti, dle autorů, může být úspěšně kombinováno s raným ekonomickým modelováním v oblasti zdraví, aby se získala pravděpodobnost rozložení prostoru (headroom), který je k dispozici pro navrhovanou technologii. Následné využití těchto výsledků v rámci hodnocení investic umožňuje zúčastněným stranám rozhodovat se lépe ohledně toho, na které trhy by měl být zaměřen právě prototyp produktu [28].

Převážná většina studií, které jsou publikované a přístupné, mají teoretický charakter. Je zřejmé, že publikování výsledků komerčních studií může být pro firmy nežádoucí kvůli konkurenci na trhu a riziku odhalení komerčního tajemství. Proto v současné době často nelze také spoléhat na číselné údaje a hodnoty, které jsou v publikacích uvedeny.

Studie Steutena [50] nabízí syntézu nejnovějších trendů a přístupů v eHTA, s ohledem na blízké budoucí aplikace v oblasti orálního zdraví, systémové medicíny a biomarkery řízené přesné medicíny. Toto hodnocení podtrhuje, že demonstrace výsledků biomarkerů a diagnostiky budoucích generací jsou obzvláště náročné, protože ne vždy ovlivňují dlouhodobé výsledky přímo, ale mají dopad na následné procesy péče. Náklady na testování biomarkerů jsou typicky menší překážkou pro zavádění v praxi než dopad biomarkeru na dlouhodobější zdravotní následky. Vzhledem k tomu, že jediný biomarker může informovat o řadě s diagnózou souvisejících léčebných kombinací, raná fáze "upstream" HTA má zásadní význam při určování prioritních diagnostických aplikací, které je třeba sledovat jako první. Autor taky naznačuje nutnost včasného a iterativního vyhodnocení srovnatelné efektivity porovnávaných prostředků a předvídání nevyhnutelné otázky ohledně cen od regulátorů a plátců [50].

Podle přezkumu Maartena J. IJzermana a kol. [11], z 22 případových studií, zveřejněných od roku 2013 do roku 2016, byla většina zahrnutých studií provedených na podporu uvedení na trh dominantně metodikou eHTA. Přestože zohledněné studie popisují řadu metod používaných v eHTA, jako jsou metody pro hodnocení rizik a řízení

portfolia zdravotnických prostředků, většina empirických studií uvádí pouze model zdravotnické ekonomie v raném stadiu vývoje.

Jako velmi důležitý a užitečný závěr přezkumu autoři definovali doporučení pro další metodický vývoj: kombinovat přístupy systémového inženýrství a ekonomiky zdraví pro určování neznámých parametrů v portfoliu jednotlivých zdravotnických prostředků [11].

3.4 Transparentnost a validace modelu

Důvěrnost a jistota jsou rozhodující pro úspěch modelování v oblasti zdravotní péče. K dosažení tohoto cíle existují dvě hlavní metody: transparentnost (lidé vidí, jak je model postaven) a validace (jak dobře model reprodukuje realitu) [51].

Zpráva *“Model Transparency and Validation: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-7”* [51] popisuje doporučení pro dosažení transparentnosti a validace vytvořené pracovní skupinou jmenovanou Mezinárodní společností pro výzkum ve farmakoeconomii a Společností pro lékařské rozhodování. Autoři doporučení vyvinuli iterativně.

Dle doporučení, každý model by měl mít 2 typy dokumentace: technický a netechnický. Technická dokumentace, vypracovaná dostatečně podrobně, aby čtenáři s nezbytnými odbornými znalostmi mohli model vyhodnotit a případně jej reprodukovat, by měla být na základě uvážení modelářů zpřístupněna otevřeně nebo na základě dohod o ochraně vlastnictví. Netechnická dokumentace by měla být k dispozici každému a měla by obsahovat popisy typu modelu, zamýšlených aplikací, zdrojů financování, struktury, zamýšlených použití, vstupů, výstupů, dalších komponent, které určují funkci a jejich vztahů, zdrojů dat, metod ověřování, výsledků a omezení [51].

Validace je sada metod pro posouzení přesnosti modelu při vytváření příslušných předpovědí. Pomocí těchto informací mohou výrobci rozhodnout o použitelnosti výstupu modelu. Průhlednost sice pomůže pochopit, co a jak model dělá, ale validace je jediným způsobem, kterým lze zjistit, jak dobře to dělá [51].

Nelze určit kritéria, která musí model splňovat, aby byl prohlášen za „validní“, jako kdyby validnost byla vlastnost modelu, která se vztahuje na všechny jeho aplikace a použití po celou dobu. Model může mít různé úrovně platnosti pro různé aplikace, tedy by se měl koncept validace vztahovat na konkrétní aplikace, nikoli na samotný model. Požadovaný stupeň přesnosti závisí také na konkrétní otázce. Například je zapotřebí

mnohem menší přesnost pro informování „Zvýší nebo sníží tento zásah náklady?“ než u odpovědi na „Kolik bude tato intervence stát?“. Další faktor se týká multiaplikačních modelů – mohou a měly by se s časem měnit, aby držely krok s aktuální úrovní vědy, výzkumu, technologiemi a důkazy. Všechny typy validace by tedy měly být prováděny v kontextu konkrétních aplikací a jejich zprávy by měly zahrnovat zamýšlené použití.

Bez ohledu na to, kolik ověření je provedeno, bude nevyhnutelně existovat nejistota ohledně některých aspektů modelu. Pomocí analýzy citlivosti lze prozkoumat, jak se mění výsledky modelu při změnách vstupů [52], ale sama o sobě citlivost nevyhodnocuje, jak přesně model simuluje. Analýza citlivosti je důležitým doplňkem validace, nicméně není její náhradou. Obecně je popsáno pět hlavních typů validace: obsahová validace (face validity), verifikace (nebo interní validace), křížová validace, externí validace a prediktivní validace.

- Obsahová validita je míra, do jaké model, jeho předpoklady a aplikace odpovídají současné vědě a důkazům, jaký názor na to mají odborníci v dané problematice.
- Verifikace se zaměřuje na to, zda jsou zahrnuty všechny nezbytné součásti modelu a zda byl model implementován správně.
- Křížová validace zahrnuje porovnání modelu s ostatními a stanovení rozsahu, v jakém budou dosaženy podobné výsledky.
- Při externí validaci se model používá k simulaci reálného scénáře, jako je klinická studie, a predikované výsledky se porovnávají s těmi skutečnými.
- Prediktivní validace zahrnuje použití modelu k předvídání událostí a po určité době se provádí porovnání předpovězených výsledků se skutečnými.

Každý typ validace má silné stránky, omezení a stanovené standardní postupy [51].

4 ÚVOD DO PROBLEMATIKY KARDIOVASKULÁRNÍCH ONEMOCNĚNÍ

Podle informací Světové zdravotnické organizace (WHO), kardiovaskulární onemocnění jsou na prvních místech v incidenci i příčinách úmrtí na celém světě. V České republice jsou onemocnění srdce a cév příčinou většiny úmrtí. Zatímco v minulosti převládaly infekční nemoci, s rozvojem medicíny, technologií a průmyslu ubylo problémů s onemocněními, jako je například revmatická horečka či tuberkulóza. Naopak ischemická choroba srdeční a nemoci spojené s arytmiemi jsou v současných podmínkách čím dál častější. Zapříčiněno je to především nezdravým životním stylem a rozvojem tabákového průmyslu, proto spadá tato skupina onemocnění mezi tzv. civilizační choroby [53].

4.1 Akutní infarkt myokardu

V Evropě ischemická choroba srdeční (Coronary artery disease/CAD/ICHS) způsobuje až 20 % úmrtí. Mezi ICHS patří také akutní koronární syndromy, přičemž nejzávažnějším je akutní infarkt myokardu (AMI). Tento stav je způsoben uzávěrem věnčité tepny, což brání průtoku krve do srdečního svalu [54]. V České republice se absolutní incidence AMI pohybuje kolem 25 tisíc případů ročně [55].

Záznam EKG a analýza získané křivky jsou základními vyšetřeními používanými při diagnostice ischemie myokardu. Klíčovým prvkem při hodnocení EKG u infarktů myokardu je posouzení ST-segmentu, který odráží čas mezi elektrickou depolarizací a repolarizací srdečních komor [56].

Akutní infarkt myokardu se podle EKG křivky dělí na dva typy:

- Akutní infarkt myokardu s elevacemi ST segmentu (STEMI), kde základním léčebným postupem je perkutánní koronární intervence (PCI), jež by měla být provedena do 120 minut od vzniku ischemie.
- Non-ST elevace akutního koronárního syndromu [56,57].

Doporučené léčebné postupy [57] jsou vždy specifikovány pro jednotlivé typy komplikací v aktuálních doporučeních odborných společností. Hlavním cílem je včasná diagnostika, rychlý transport pacienta do katetrizačního střediska a provedení PCI jako nejméně invazivního způsobu reperfuze [57].

4.2 Perkutánní koronární intervence

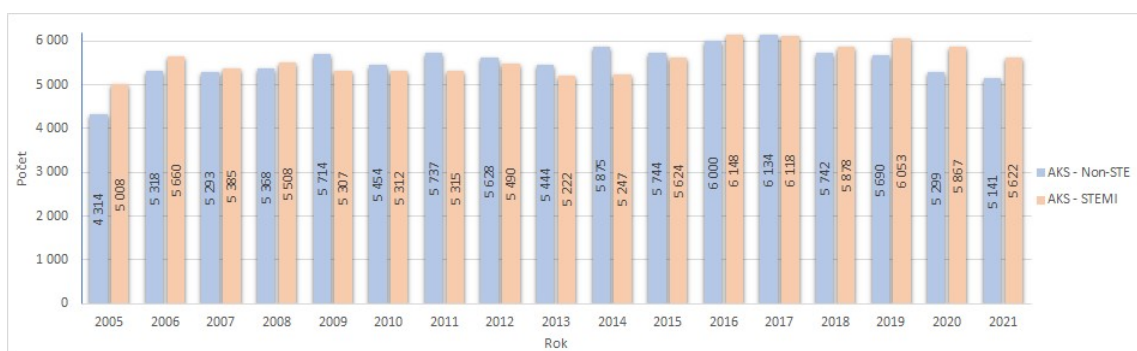
Perkutánní koronární intervence (PCI), také známá jako angioplastika, je terapeutická metoda zaměřená na obnovení průtoku krve v uzavřené koronární tepně pomocí balónku a stentu, které ji rozšiřují. Tento zákrok je minimálně invazivní, provádí se v lokální anestezii, což znamená nižší zátěž pro pacienta [58,59].

Národní registr kardiovaskulárních intervencí v České republice, spravovaný Ústavem zdravotnických informací a statistiky, poskytuje údaje o provedených PCI. Nejnovější statistiky, zveřejněné 7. května 2023, pokrývají období od roku 2005 do 2021. V roce 2021 bylo v ČR provedeno celkem 21 234 koronárních intervencí (Obr. 6) [60].



Obr. 6: Roční počty provedených perkutánních koronárních intervencí v ČR [60]

Akutní koronární syndrom (AKS) byl nejčastější indikací pro tyto zákroky, přičemž představoval 50 % všech provedených koronárních intervencí. Z těchto případů se přibližně polovina týkala STEMI (infarkt myokardu s elevací ST segmentu) a druhá polovina non-STE (infarkt bez elevace ST segmentu a nestabilní angina pectoris) (Obr. 7) [60,61].



Obr. 7: Roční počty provedených perkutánních koronárních intervencí v ČR u pacientů s diagnózou AKS. STEMI a Non-STE [60]

V České republice se PCI běžně provádějí v několika typech oddělení intervenční kardiologie, a to ve 12 centrech vysoce specializované komplexní kardiovaskulární péče, 6 centrech vysoce specializované kardiovaskulární péče a 2 centrech vysoce specializované komplexní kardiovaskulární péče pro děti. Status kardiocentra uděluje [62].

4.3 Komplikace PCI – fibrilace komor

Komplikace během koronárních intervencí nejsou běžné, avšak jejich výskyt může mít vážné následky, včetně úmrtí pacienta. Tyto komplikace lze rozdělit na kardiální a systémové. Mezi nejčastější kardiální komplikace patří reperfuzní komorové fibrilace, které se mohou objevit během výkonu. Většinou jsou tyto arytmie eliminovány okamžitou defibrilací, ale v některých případech mohou způsobit hemodynamickou destabilizaci [63].

Fibrilace komor (VF) je jednou z nejzávažnějších forem komorových tachyarytmií, které se vyvíjejí v srdečním svalu. Mezi další typy tachyarytmií patří monomorfní a polymorfní komorové tachykardie, stejně jako komorové extrasystoly [64]. VF vyžaduje okamžitou defibrilaci, protože při ní dochází k zastavení oběhu [63].

Studie provedená v Katalánsku [65] upozorňuje na zvýšenou mortalitu po výskytu komorové fibrilace v akutní fázi infarktu myokardu. Analýza dat z registru „Codi IAM“, jednoho z největších registrů pacientů se STEMI, ukazuje, že pacienti, u kterých došlo k fibrilaci komor během PCI, mají signifikantně vyšší úmrtnost během 24 hodin, 30 dní a jednoho roku po infarktu [65].

Tab. 1: Mortalita STEMI pacientů s a bez reperfúzních komorových fibrilací během 24 hodin, 30 dní a jednoho roku po infarktu [65]

Mortalita	Pacienti bez rVF	Pacienti s rVF
24 hodin	1,10 %	5,10 %
30 dní	4,70 %	18,50 %
1 rok	7,90 %	23,20 %

Další studie od Jabbariho [66] také poukazuje na problém zvýšené mortality u pacientů s rVF během PCI a porovnává následky komorových fibrilací, které vznikli před a v průběhu koronární intervencí. Autoři dospěli k závěru, že načasování fibrilace nemá zásadní vliv na mortalitu, ale pacienti, u nichž komplikace ve formě komorových fibrilací nenastala, mají výrazně nižší úmrtnost [66].

4.4 Predikce fibrilací komor během PCI

Elektrokardiogram je aktuálně hlavním diagnostickým nástrojem u kardiologických onemocnění, jako je AMI. Ovšem současně používané EKG přístroje neumožňují hodnocení všech nezbytných parametrů nebo jejich kombinaci např. pro predikci tak závažné komplikace jako je VF během PCI u pacientů s AMI. Předpoklady možnosti predikce VF, která by mohla nastat během PCI, a závažnost takové komplikace již byly diskutovány v mnoha studiích, ovšem pouze retrospektivně a pouze z hlediska medicínského.

4.4.1 Průzkum – Názory expertů na problematiku predikce rVF

Aktuální evropské doporučené postupy pro léčbu AMI nezahrnují postupy nebo metody pro predikci VF během PCI a doporučují pouze postupy léčby po výskytu komplikací. Pro zjištění reálné situace a praktických postupů u predikce komorových fibrilací během perkutánní koronární intervence u pacientů s akutním infarktem myokardu bylo osloveno 5 kardiologů, kteří pracují na katetrizačních střediscích. Názory expertů na problematiku predikce VF během PCI byly zkoumány pomocí dotazníků a polostrukturovaných rozhovorů, jejichž osnova byla připravena ve spolupráci se dvěma elektrofyziology (viz. Příloha B).

Experti byli dotazováni na závažnost VF během PCI, následky ve smyslu dalších komplikací, nutnost specifické léčby a vliv na délku a kvalitu života. Další dotazy se zaměřovaly na možné postupy, kdyby lékař měl nástroj k efektivní predikci VF během PCI, samotné EKG indikátory VF během PCI, o kterých experti vědí, případně které používají, a možnosti EKG přístrojů používaných na katetrizačních pracovištích. Poslední část rozhovoru byla vždy věnována subjektivním názorům na školení, workshopy a jiné možnosti rozšíření odborných znalostí.

Závažnost komplikace, jako je VF během PCI u pacientů s AMI, tři experti jednoznačně určili jako závažnou, a to hlavně z hlediska následků. Zbývající dva experti „nevidí v tom velký problém“ hlavně z toho důvodu, že současné vybavení kardiocenter umožní zachránit život pacienta během výkonu. Je tedy zřejmé, že na délku a kvalitu života pacienta po výkonu je různými odborníky nahlíženo odlišně.

Všichni odborníci se odkazují na stanovené doporučené postupy schválené mezinárodní kardiologickou společností a shodují se v následujících názorech:

- Jelikož neexistuje metodika predikce VF během PCI, pak není stanoven ani postup k preventivnímu snížení rizika vzniku této komplikace.
- Jakmile technologie umožňující predikce VF během PCI bude zavedena do praxe, pravděpodobně ihned budou vydány doporučení doplňující současné léčebné postupy.

Předpokládanou změnou podle jednoho z expertů může pak být podání antiarytmik (beta-blokátory, Amiodaron) nebo včasná implantace kardiostimulátoru.

U kritérií pro predikci VF během PCI všichni experti vykazovali nejistotu, ale pomocí diskuse s každým z nich bylo dosaženo výsledků uvedených v tabulce 2, kde „Z“ znamená, že expert ví o tomto parametru ve smyslu kritérií pro predikci VF během PCI a „P“ – prakticky ho používá.

Tab. 2: Povědomost expertů o kritériích pro predikci rVF během PCI

Parametr	Exp. 1	Exp. 2	Exp. 3	Exp. 4	Exp. 5
Přítomnost J-vlny	Z	Z P		Z P	Z P
Míra elevace ST-segmentu	Z P			Z	Z
Interval Tpeak-Tend			Z	Z	Z
Terminál inverze T-vlny	Z		Z		
Jiné hodnocení morfologie a amplitudy T-vlny					Z
Délka QRS komplexu	Z P	Z P	Z P	Z P	Z P
Syndrom dlouhého QT		Z			
Ventrikulární Tachykardie		Z			

Ze získaných dat lze odvodit, že všichni experti se orientují a v různé míře používají možné prediktivní hodnocení, ale zároveň u toho uvádějí, že si jen jako vždy připraví resuscitační vybavení a léky proti kardiálnímu šoku.

Všichni odborníci vítají každou možnost se zlepšovat i snahy zdokonalovat postupy v kardiologii. Považují také téma predikce VF během PCI u pacientů s AMI za velmi zajímavé, progresivní a aktuální v současné době.

4.4.2 Retrospektivní základní výzkum

Předpoklad možnosti predikce VF, které by mohlo nastat během PCI, a závažnost takové komplikace, byly diskutovány v několika studiích, ovšem pouze retrospektivně a pouze z hlediska lékařského.

Cílem studie Demidové [67] bylo analyzovat klinické prediktory rVF u neselektované populace pacientů se STEMI léčených perkutánní koronární intervencí (PCI). Soubor pacientů hospitalizovaných s diagnózou STEMI pro primární PCI od roku 2007 do 2012 byl analyzován a retrospektivně hodnocen ve smyslu přítomnosti rVF. Příjímání elektrokardiogramy uložené v digitálním formátu byly analyzovány a zjišťovaly se maximální elevace segmentu ST v každé elektrodě a součet odchylek segmentu ST ve všech elektrodách. Klinické, elektrokardiografické a angiografické charakteristiky byly testovány na asociace s rVF pomocí logistické regresní analýzy. Z 3 724 pacientů se STEMI přijatých od roku 2007 do roku 2012, 71 mělo rVF (1,9 %). V univariační analýze byl spojen se zvýšeným rizikem rVF infarkt myokardu v anamnéze, dále použití aspirinu a β -blokátorů, VF před PCI, hlavní koronární arteriální onemocnění vlevo, nižší lokalizace infarktu myokardu, doba od příznaků k výkonu <360 minut, maximální vzestup ST-segmentu v jediném vedení >300 μ V a součet odchylek segmentu ST ve všech svodech >1500 μ V. Ve vícerozměrné analýze součet odchylek segmentu ST ve všech svodech >1500 μ V (pravděpodobnostní poměr 3.7 při 95% intervalu spolehlivosti 1,45 až 9,41, $p = 0,006$) před PCI zůstal nezávislým prediktorem rVF. Úmrtnost v nemocnici byla 18,3 % ve skupině s rVF a 3,3 % ve skupině bez rVF ($p < 0,001$), ale rVF nebyla nezávislým prediktorem úmrtí v nemocnici. V závěru autor [67] dochází k výsledku, že velikost elevace ST segmentu před PCI pro STEMI nezávisle predikuje rVF a měla by se brát v úvahu při posuzování periprocedurálního arytmiického rizika. Přes vyšší nemocniční úmrtnost u pacientů s rVF nemá VF sama o sobě prognostickou hodnotu.

V další práci [68] byly diskutovány vztahy mezi komorovou fibrilací během reperfuze při infarktu myokardu s elevací ST (STEMI) a zvýšenou úmrtností v nemocnici. Jelikož disperze komorové repolarizace přispívá ke zranitelnosti komor

během ischemie, interval Tpeak-Tend byl navržen jako ventrikulární repolarizační disperzní marker, avšak jeho hodnota pro predikci VF během reperfúze zůstává nejistá. Cílem práce bylo posoudit, zda je Tpeak-Tend před PCI u pacientů se STEMI spojen s reperfúzními VF [68].

Pre-PCI EKG zaznamenané u 40 pacientů s reperfúzní VF (rVF skupina; věk 65 ± 13 let, 80 % muži) byla porovnána s 374 po sobě jdoucími pacienty bez reperfúzních arytmií (skupina bez rVF; věk 67 ± 12 let; 68 % muži). Digitální EKG byly automaticky zpracovány a interval Tpeak-Tend byl vypočítáván na základě „per-lead“. Globální Tpeak-Tend byl vypočten mezi nejvčasnějším Tpeak a nejpozdějším Tend v jakékoli elektrodě a testován ve smyslu spojitosti s reperfúzní VF pomocí logistické regresní analýzy [68].

Výsledky studie [68] ukázaly, že posun Tpeak doleva směrem ke komplexu QRS u ischemických elektrod vedl k prodloužení Tpeak-Tend. Globální Tpeak-Tend ve skupině s rVF byl vyšší, než u skupiny bez rVF (142 ± 24 vs 130 ± 27 ms; $p = 0,007$). Proto autoři tvrdí, že globální Tpeak-Tend ≥ 131 ms předpovídal ($Sp = 73$ %, $Se = 58$ %) reperfúzní VF (OR = 3.41; 95% CI 1.66-7.04; $p = 0.001$) a zůstal významným prediktorem reperfúzní VF v multivariabilní analýze [68].

4.5 Technická realizace

Z parametrů identifikovaných v předchozí kapitole vyplývá, že většina těchto parametrů není automaticky detekována současně používanými EKG přístroji, ale všechny je lze odvodit z EKG dat, proto z technického hlediska má být navázána navrhovaná technologie, resp. prostředek na současné EKG vyšetření. Navrhovaná technologie by měla analyzovat globální Tpeak-Tend STEMI pacientů. Dle návrhu postupu Demidové [68] by mohla mít technologie senzitivitu 58 % a specifitu 73 %.

Do budoucna proto budou zvažovány dvě varianty: obměna přístrojů nebo zavedení nových modulů ke stávajícím přístrojům.

Kompletní obměna všech EKG přístrojů, která ovšem bude finančně náročná, potrvá cca. 7 let (dle ukončení životností stávajících prostředků) a navíc jen některá pracoviště by potřebovala rozšíření diagnostických možností EKG přístrojů.

Moduly (např. SW nebo HW+SW) lze zavést skoro okamžitě, i zde je několik možností:

- 1) změna SW samotných přístrojů
- 2) nový HW modul s vlastním SW
- 3) doplňkový SW do počítače lékaře

Po rozsáhlé diskuzi formou Brainstorming za účasti biomedicínských inženýrů, SW vývojářů, expertů v oblasti legislativy zdravotnických prostředků a lékařů tým dospěl k myšlence, že varianta č. 3, tedy doplňkový SW do počítače lékaře, je snadněji realizovatelnou a přínosnější formou rozšíření diagnostických možností EKG přístrojů, která zároveň bude nejméně nákladnou.

4.6 Medikace

U diagnostické technologie je neoddělitelnou součástí komplexního pohledu a analýzy reakce na výsledky diagnostiky. Pro případ predikce VF u pacientů se STEMI léčených perkutánní koronární intervencí se jeví jako perspektivní vyvíjející se strategie používání Melatoninu.

4.6.1 Melatonin

Melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamin) je hormon indolaminu, syntetizovaný hlavně epifýzou a přímo uvolňovaný do krevního řečiště. Je to prastará molekula, jejíž přítomnost není omezena na obratlovce, protože se vyskytuje také u bezobratlých, jednobuněčných organismů a rostlin, z nichž žádný nemá epifýzu [69]. Existuje však také „extrapinální produkce melatoninu“; melatonin byl identifikován na celé řadě míst, jako je mozek, sítnice, čočka a gastrointestinální a reprodukční trakt. U savců jiných než primátů (i když až na výjimky) je produkován také v Harderově žláze [70].

To naznačuje, že melatonin se poprvé objevil, když organismy začaly využívat kyslík, a jeho původní úlohou bylo neutralizovat toxické deriváty O₂ (volné radikály a reaktivní formy kyslíku), a tak působit jako antioxidant [71]. Ačkoli se struktura melatoninu nezměnila, jeho původní role jako antioxidantu byla zachována a doplněna řadou dalších účinků díky evoluci [71,72].

Jakmile se melatonin uvolní do krevního řečiště, má několik účinků, z nichž některé jsou zprostředkované receptory. U lidí byly jako ty, které provádějí tyto akce,

charakterizovány 2 receptory (MT1 a MT2). MT1 a MT2, umístěné ve většině periferních tkání a centrálního nervového systému, jsou transmembránové receptory, které patří do rodiny receptorů spážených s G proteinem, působící prostřednictvím druhých posílů, včetně adenylylcyklázy, fosfolipázy A2 a fosfolipázy C, naopak modifikují produkci cAMP a cGMP nebo diacylglycerolu a IP3 [72,73].

Kromě toho byl později třetí cytoplazmatický melatoninový receptor zvaný MT3 charakterizován jako enzym chinon reduktázy, jehož funkcí je inhibovat přenos elektronů chinonů, a tím chránit před oxidačním stresem [72,74].

MT1 a MT2 jsou jediné receptory u lidí, u kterých bylo zjištěno, že hrají roli v kardiovaskulárním systému, protože jsou přítomny v mozkových tepnách, koronárních tepnách, systémových tepnách, aortě a stěně srdečních komor [75,76]. Tato zjištění podporují myšlenku, že melatonin může mít významný dopad na řadu kardiovaskulárních onemocnění [72,77].

Melatonin byl navržen pro použití při ischemických/reperfuzních stavech jako kardioprotektivní léčivo [78–81] a byly prokázány jeho antiarytmické vlastnosti [82–88]. Bylo prokázáno, že melatonin vyvolává řadu elektrofyziologických účinků v myokardu. Konkrétně tlumí zkrácení doby trvání akčního potenciálu v ischemické oblasti [87] a zvyšuje expresi konexinu 43, čímž přispívá ke zlepšení rychlosti vedení vzruchu v ischemickém myokardu [89]. Oba účinky mohou souviset s antiarytmickým působením melatoninu. [90,91]

4.6.2 Animální studie

Konkrétně vlivem Melatoninu na výskyt reperfuzních VF se zabývalo několik animálních studií.

V práci Sedové a kol. [90] se předpokládalo, že melatonin poskytuje kardioprotektivní účinek prostřednictvím antioxidačních vlastností. Hodnotila se souvislost mezi výskytem komorové tachykardie a/nebo ventrikulární fibrilace (VT/VF), oxidativním stresem a elektrofyziologickými parametry myokardu u experimentální ischemie/reperfuze při léčbě melatoninem. Melatonin byl podáván 28 potkanům (10 mg/kg/den, orálně, po dobu 7 dnů) a 13 zvířatům bylo podáváno placebo. U zvířat v anestezii byla indukována okluze levé přední sestupné tepny po dobu 5 minut s následnou reperfuzí se záznamem unipolárních elektrogramů z komorového epikardu pomocí 64svodové matice. Celkem 17 potkanů zažilo epizody VT/VF během prvních

minut reperfuze (skupina VT/VF) a dalších 24 zvířat nikoliv (skupina bez VT/VF). Skupina s melatoninem vykazovala nižší výskyt VT/VF ve srovnání s kontrolní skupinou (29 %, n = 28 versus 69 %, n = 13; p = 0,020). Léčba melatoninem byla také spojována s kratšími základními aktivačními časy (AT). In vitro vedl melatonin k úplnější obnově trvání akčního potenciálu a klidových membránových potenciálů při reoxygenaci (p < 0,05). Antioxidační vlastnosti melatoninu tedy byly spojovány s jeho vlivem na dobu trvání repolarizace, zatímco antiarytmický účinek související s melatoninem byl dle autorů spojen s jeho působením na komorovou aktivaci nezávislou na oxidativním stresu [90].

Ve studii Tan a kol. [83] autoři předpokládali, že srdeční arytmie během ischemie/reperfuze souvisí s volnými radikály generovanými v srdci, zejména během období reperfuze. A protože melatonin funguje jako lapač volných radikálů a antioxidant, byla zkoumána schopnost této molekuly ovlivňovat srdeční arytmie. Melatonin snižoval výskyt a závažnost arytmií vyvolaných ischemií/reperfuzí v důsledku podvázání přední sestupné koronární arterie v izolovaném srdci potkana. Melatonin byl podáván buď v infuzi během období ischemie a reperfuze, nebo pouze během reperfuze. Bylo zaznamenáno procento případů, u kterých se vyvinuly ventrikulární fibrilace (VF) během reperfuze (Tab. 3) [83].

Tab. 3: Výsledky animálních experimentů [83]

Skupina	Období infuze	Počet probandů (n)	Míra výskytu rVF (%)
Kontrolní	-	10	90
Melatonin 1 µM	ischemie a reperfuze	10	50
Melatonin 10 µM		10	20
Melatonin 50 µM		10	30
Melatonin 10 µM	reperfuze	10	40

Autoři došli k závěru, že kromě funkce melatoninu jako širokospektrálního lapače volných radikálů může melatonin také snižovat srdeční arytmie díky své regulaci intracelulárních hladin vápníku, tj. tím, že brání přetížení vápníkem, nebo díky své schopnosti potlačovat funkci sympatických nervů a snižovat funkci adrenergických receptorů myokardu. Rovněž uvádějí, že nízká toxicita melatoninu může přiblížit perspektivu jeho použití u jedinců s ischemickou chorobou srdeční a arytmiemi. Také považují za vhodné testovat melatonin v klinických studiích pro prevenci možných ischemií/reperfuzí indukovaných arytmií během bypassových operací, vaskulárních spazmů koronárních tepen nebo pacientů s trombolytickým onemocněním [83].

Studie Diez a kol. [87] uvádí, že reperfuze po krátkém období srdeční ischemie spouští ventrikulární arytmie, které lze připsat iontové nerovnováze a oxidačnímu stresu. Melatonin nabízí určitý stupeň ochrany, ale jeho účinky na elektrický potenciál kardiomyocytů nejsou známy. Hodnotily se účinky 5, 10, 20 a 50 μM melatoninu v izolovaných perfundovaných srdcích potkanů podrobených 10minutové regionální ischemii. Melatonin snížil výskyt reperfuzních arytmií ze 100 % u kontrolní skupiny ($n=11$) na 50 % u skupin 5 μM ($n=10$) a 10 μM ($n=10$), na 40 % u 20 μM ($n=10$) a 30 % u 50 μM ($n=10$). Autoři došli k závěru, že melatonin snížil výskyt reperfuzních arytmií díky svým antioxidačním účinkům. Navíc při podávání 20 a 50 μM melatoninu bylo zaznamenáno prodloužení trvání akčního potenciálu, což dle autorů podporuje zlepšenou ochranu. Tento druhý účinek by měl být brán v potaz, když se zvažuje aplikace melatoninu in vivo [87].

Studie Diez a kol. [88] vychází z toho, že sice melatonin prokazatelně snižuje výskyt reperfuzních arytmií, když je podáván před koronární okluzí, ale v klinickém kontextu akutních koronárních syndromů je většina terapií podávána až v době reperfuze. Zároveň pacienti mají často fyziologické odlišnosti, které mohou snížit odpověď na terapeutické intervence. Práce byla zaměřena na výzkum, zda podávání melatoninu počínaje okamžikem reperfuze chrání před ventrikulárními arytmiemi u Langendorffových perfundovaných srdcí izolovaných z fruktózou krmených potkanů (FFR), dietního modelu metabolického syndromu a ze spontánních hypertenzních krys (SHR) [88].

V obou experimentálních modelech autoři potvrdili metabolické změny, snížení celkové antioxidační kapacity myokardu a zvýšení arteriálního tlaku a aktivity NADPH oxidázy. U FFR skupiny byl také zjištěn pokles aktivity eNOS. Podání Melatoninu (50 μM) zahájené při reperfuzi po 15minutové regionální ischemii snížilo výskyt komorové fibrilace z 83 % na 33 % u kmene Wistar Kyoto (WKY), z 92 % na 25 % u FFR a ze 100 % na 33 % u SHR ($P = 0,0361$, $P = 0,0028$, $P = 0,0013$ podle Fisherova exaktního testu, každá skupina $n = 12$). Ačkoli výskyt komorové tachykardie byl na začátku reperfuze vysoký, závažnost arytmií u srdcí léčených melatoninem postupně klesala. Melatonin vyvolal zkrácení doby trvání akčního potenciálu na začátku reperfuze a ve skupině SHR také rychlejší obnovu amplitudy akčního potenciálu. Autoři tak dospěli k závěru, že melatonin chrání před fibrilací komor, když je podáván při reperfuzi, a tyto účinky jsou zachovány v srdcích potkanů vystavených hlavním kardiovaskulárním

rizikovým faktorům. Tyto výsledky dle autorů podporují pokračující převod této látky do klinických studií [88].

Melatonin ve výše uvedených studiích prokázal antiarytmické vlastnosti při ischemických/reperfuzních podmínkách a důsledně bránil před vznikem reperfuzních VT/VF u hlodavců in vivo nebo na izolovaných srdečních preparátech.

4.6.3 Předpokládané dávkování u lidských pacientů

Informace a statistické údaje o klinických zkouškách nebo studiích na pacientech zatím nebyly publikovány, což je běžné pro nové vyvíjející se technologie ve zdravotnictví. A proto koncept eHTA s takovou situací počítá a je zde možnost využití elicitačních expertů. Ze začátku však bylo nutné doplnit popis předpokládané technologie a postupů o dávkování melatoninu pro lidské pacienty.

Pro stanovení předpokládaného množství léčiva, podávaného lidským pacientům byla zvolena forma brainstormingu za účasti jedné z výzkumných skupin, která se zabývá vlivem melatoninu na snížení rizika vzniku reperfuzních VF. Závěrem byl stanoven předpoklad, že by se lidským pacientům se STEMI indikovaným k PCI před reperfuzí podával melatonin ve množství 4 mg/kg. Kromě fyziologických parametrů a informací o účincích melatoninu na lidské pacienty se v potaz brala studie na prasatech [92], kde byla používána identická dávka. Její autoři si kladli za cíl zhodnotit účinky léčby melatoninem na parametry elektrokardiogramu (EKG) odrážející hlavní arytmogenní faktory a otestovat souvislost těchto parametrů s výskytem fibrilace komor (VF). Ischemie myokardu byla indukována 40minutovou okluzí koronární arterie u 25 anestezizovaných prasat. Po indukci ischemie zvířatům ve skupině s melatoninem ($n = 12$) byl podáván melatonin (4 mg/kg, intravenózně) v první minutě ischemie. Kontrolní zvířata ($n = 13$) dostávala fyziologický roztok v množství odpovídajícím objemu tekutiny podávané zvířatům v intervenční skupině.

Bylo zaznamenáváno 12svodové EKG a byla měřena délka QRS, QT, Tpeak-Tend intervalů a extrasystolická zátěž na začátku a během okluze [92].

VF vznikly v 9 případech ze 13 prasat v kontrolní skupině a ve 4 případech z 12 prasat ve skupině s melatoninem. Případy VF byly seskupeny do dvou podmnožin. Časné epizody byly pozorovány během prvních 5 minut okluze, zatímco opožděné epizody se objevily později (17.–40. minuta) po „tiché“ periodě (6.–16. minuta). Časné epizody VF zcela chyběly u zvířat léčených melatoninem (0 z 12 ve skupině s melatoninem vs. 5 z 13

v kontrolních skupinách, $p = 0,016$). Incidence opožděných epizod VF však byla podobná ve skupině léčené melatoninem (4 z 12 zvířat) a kontrolní skupině (4 z 8 zvířat) ($p = 0,456$). Extrasystolická zátěž (ESB) měla dvě maxima po 10 a 25 minutách a byla významně spojena s incidencí VF v logistické regresní analýze ($\beta = 1,092$, 95% CI 1,027-1,160, $p = 0,005$). ESB měla tendenci být nižší ve skupině s melatoninem během prvních 10 minut okluze než u kontrolní skupiny, i když se mezi skupinami významně nelišila. Když byly testovány asociace QRS a intervalů Tpeak-Tend s incidencí VF, byla s VF spojována pouze délka QRS ($\beta = 1,071$, 95% CI 1,025–1,118, $p = 0,002$). Analýza ROC křivky také prokázala významnou souvislost mezi délkou QRS a incidencí VF (AUC 0,774, $p = 0,001$) a optimální cut-off byl stanoven na $QRS > 83$ ms, kde se předpovídal rozvoj VF se senzitivitou 0,77 a specificitou 0,73 [92].

Výzkum Sedové [93], který se zabýval ověřením, zda terminální inverze T-vlny (TTWI) při vstupním EKG vyšetření (před reperfuzí) může sloužit jako prediktor komorové fibrilace během reperfuze (rVF) u pacientů s přední lokalizací STEMI podstupujících primární PCI, kromě jiného potvrdil předchozí experimentální/simulační zjištění animálních výzkumů a ukázal, že mechanismy vzniku a metody predikce rVF jsou u zvířat a lidí identické [93]. Proto se dá předpokládat také analogický rVF-ochranný účinek melatoninu u lidských pacientů.

4.6.4 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky, které se mohou objevit po podání melatoninu, jsou častěji přímo spojeny s farmakologickým profilem tohoto léku nebo jeho metabolitů. Existuje velká analogie mezi melatoninem a serotoninem (jeho prekurzorem), pokud jde o jejich farmakologické cíle [94].

V literatuře bylo popsáno podávání denních dávek až 300 mg melatoninu bez vzniku klinicky významných nežádoucích účinků [95,96].

Na vhodnost a adekvátnost navržené dávky budou také tázáni experti v rámci elicítace.

4.7 Závěr k problematice navrhované technologie

Retrospektivní studie vybraných EKG parametrů, ve smyslu kritérií pro predikci rVF během PCI, kladně hodnotí potenciál problematiky tvorby nové navrhované zdravotnické technologie pro predikci rVF během PCI. Dosavadní studie byly ale zaměřeny pouze na klinické ukazatele, a to bez ohledu na technické možnosti, požadavky a legislativní rámec. V reálné praxi neexistují postupy nebo metody pro predikci rVF během PCI a doporučují se pouze postupy léčby po výskytu komplikací, proto se nabízí i logická otázka, zdali navrhovaná technologie bude přínosná. Pro provedení takové klinicko-ekonomické analýzy u navrhované technologie, která ještě nebyla zavedena do běžné klinické praxe a nachází se ve stavu vývoje, je vhodné aplikovat rámec metod včasného hodnocení zdravotnických technologií.

5 VČASNÉ HODNOCENÍ ZDRAVOTNICKÉ TECHNOLOGIE

5.1 Konceptuální modelování vybraného zdravotnického procesu

Na základě analýzy doporučených postupů odborných společností v oblasti kardiologie [57] byla sestavena schémata diagnosticko-léčebného postupu pro diagnózu STEMI. Postup při integraci navrhované technologie byl rozšířen na základě informací získaných od kardiologů pracujících v katetrizačních střediscích.

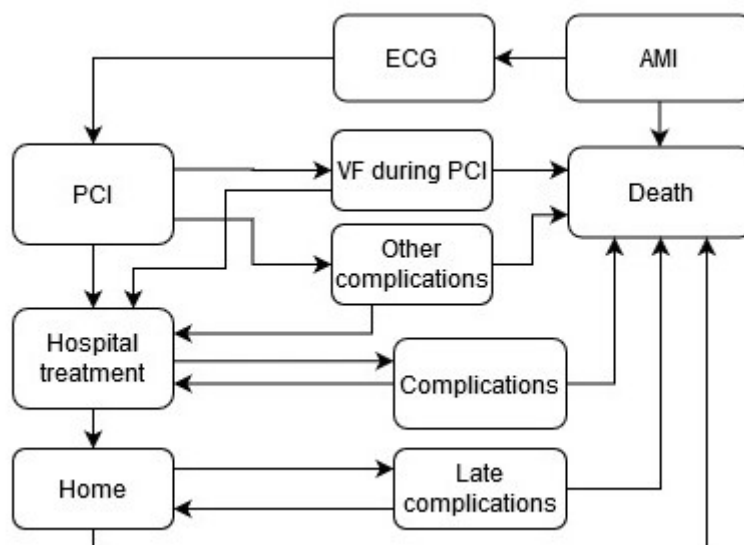
Schéma na obrázku č. 8 znázorňuje současné diagnosticko-léčebné postupy, schéma na obrázku č. 9 znázorňuje postup při integraci navrhované technologie (červenou barvou je označená dotčená oblast).

Na základě zjištěných diagnosticko-léčebných postupů byla provedena Gap analýza pro určení stavů a přechodů, které se budou následně modelovat.

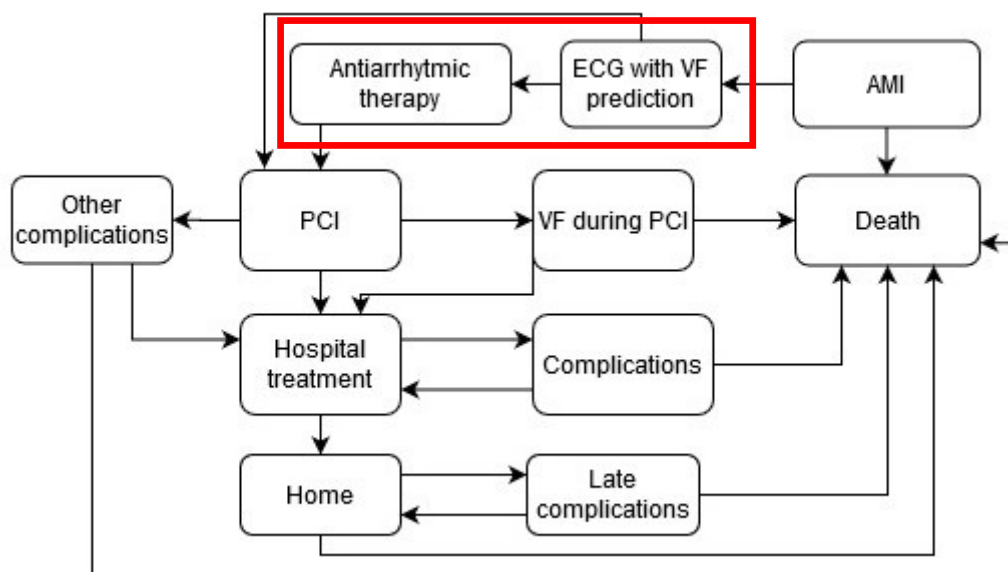
Významnými rozdíly mezi oběma postupy jsou:

1. Rozšířená diagnostika s predikcí rVF u navrhovaného postupu.
2. Medikace pacientů s diagnostikovaným rizikem vzniku rVF během PCI u nového navrhovaného postupu.

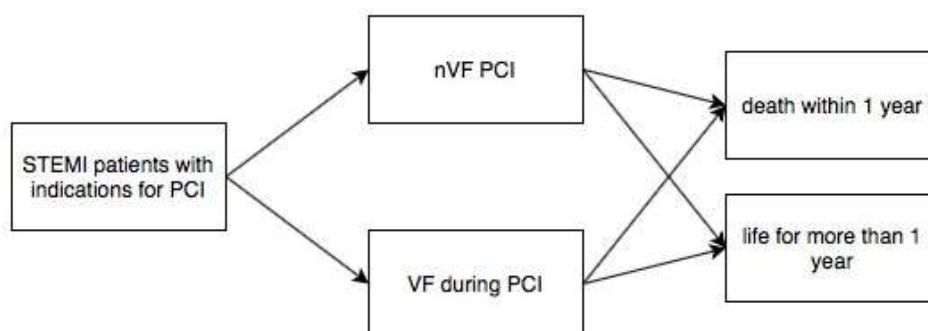
Proto modely budou obsahovat následující stavy a přechody, znázorněné na obrázcích 10 a 11.



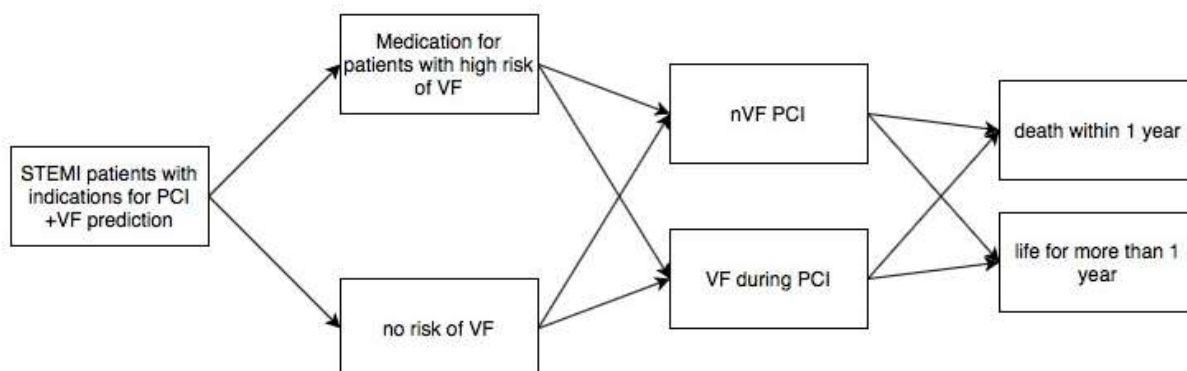
Obr. 8: Současné diagnosticko-léčebné postupy. (Vlastní analýza)



Obr. 9: Diagnosticko-léčebné postupy při integraci navrhované technologie. (Vlastní analýza)



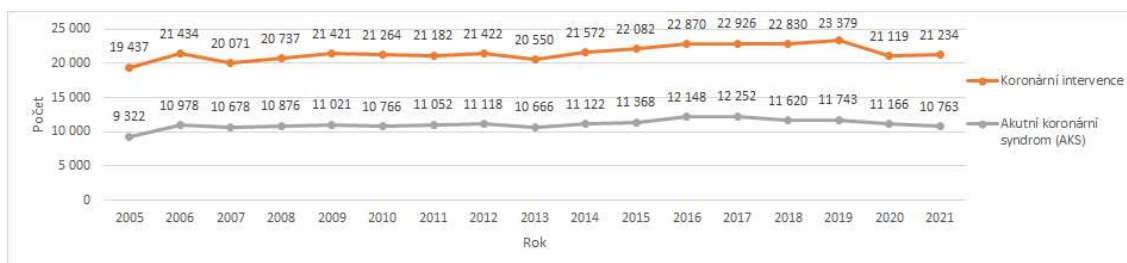
Obr. 10: Model současné praxe. (Vlastní analýza)



Obr. 11: Model navrhované technologie. (Vlastní analýza)

Model rozhodovacího stromu a simulace jsou uskutečněny v prostředí R.

Vstupní údaje o počtech pacientů jsou odvozeny z dat UZIS za roky 2005-2021, které popisují počty provedených PCI a také konkrétní počty provedených PCI u pacientů s AKS, a to STEMI a non-STE (Obr. 12) [60].



Obr. 12: Počet a podíl koronárních intervencí pro akutní koronární syndrom v letech 2005-2021 [60].

Výstupy by měly uvádět informace o počtech úmrtí do 1 roku, přežití po dobu delší než 1 rok od intervence a nákladech z hlediska plátce zdravotnických služeb přepočtených dle průchodů jednotlivými stavy modelů.

5.2 Pravděpodobnosti přechodů mezi stavy modelů

Pravděpodobnosti přechodů mezi jednotlivými stavy budou vypočteny na základě publikovaných údajů základního výzkumu a statistických dat získaných z literatury. (Tab. 4)

Tab. 4: Parametry modelů týkající se klinické účinnosti

Parametr	Hodnota/ Pravděpodobnost	Zdroj	Margin of error	Confidence interval for a population proportion	
				Dolní mez	Horní mez
Pravděpodobnost vzniku rVF během PCI u STEMI pacientů	1,90%	Demidova, 2015 [67]	0,44%	1,46%	2,34%
Pravděpodobnost PCI bez komplikací u STEMI pacientů	98,10%	vypočteno	0,44%	97,66%	98,54%
Mortalita do 1 roku					
po rVF během PCI u STEMI pacientů	23,2%	Garcia-Garcia, 2018 [65]	2,69%	20,51%	25,89%
po PCI bez komplikací u STEMI pacientů	7,9%	Garcia-Garcia, 2018 [65]	0,53%	7,37%	8,43%
Predikce					
míra pravdivě pozitivních výsledků u pacientů s rizikem rVF (senzitivita)	58%	Demidova, 2019 [68]	15,30%	42,70%	73,30%
míra falešně negativních výsledků u pacientů s rizikem rVF	42%	vypočteno	15,30%	26,70%	57,30%
míra pravdivě negativních výsledků u pacientů bez rizika rVF (specifická)	73%	Demidova, 2019 [68]	4,50%	68,50%	77,50%
míra falešně pozitivních výsledků u pacientů bez rizika rVF	27%	vypočteno	4,50%	22,50%	31,50%

5.3 Elicitace expertů

Jediným neznámým parametrem modelu je účinnost navrhované medikace u skupiny se zjištěným rizikem, která je získávána pomocí procesu expertní elicítace, jako klasického postupu pro eHTA [11,13,23]. Pro elicítaci expertů byl připraven dotazník (Příloha C), jehož hlavním cílem je zjištění hodnoty předpokládané účinnosti melatoninu u STEMI pacientů indikovaných k PCI s predikovaným vysokým rizikem vzniku reperfučních VF.

Na základě předchozích výzkumů [18] byla zvolena jako hlavní elicitační metoda – metoda numerická. Ovšem bylo rozhodnuto ustoupit od metod intervalových, jelikož výsledek agregace a zpracování odpovědí získaných intervalovými metodami je složité pro běžné zpracování výrobci zdravotnických prostředků, nemá jednoznačnou metodiku a přináší značně rozptýlené výsledky, které nemusí být dostatečně použitelné a informativní [36].

Grigore a kol. [36] předpokládá, že ve většině případů by mělo pro elicítace v rámci eHTA výzkumu stačit 6 až 12 odborníků. Vlastní výzkum [18] byl také proveden za účasti 8 odborníků, což se rovněž jeví jako dostačující.

V rámci výzkumu bylo osloveno 58 expertů zaměstnaných v oblasti medicíny (kardiologie), biomedicíny, fyziologie a farmakologie a biochemie. Oslovení proběhlo pomocí e-mailu s odkazem na dotazník, který bylo možno ihned vyplnit bez registrace a zadávání identifikačních údajů, zcela anonymně.

Před samotným dotazováním byli experti krátce seznámeni s problematikou, dosavadními výsledky animálních studií a přehledem navrhované technologie. Následně proběhlo vysvětlení elicitační metody a toho, jak expert může vyjádřit svůj názor.

Experti byli vyzváni ke konkrétní numerické odpovědi nebo výběru z možných odpovědí. Experti také měli možnost nechávat komentáře a poznámky ke každé otázce. Každý z expertů bude mít přidělenou váhu, kterou bude vyvážena jeho odpověď na hlavní otázku, jejímž cílem je zjistit o kolik procent se potenciálně sníží incidence reperfučních VF během PCI u STEMI-pacientů před/během PCI při podání melatoninu 4mg/kg jako antiarytmika u pacientů s predikovaným vysokým rizikem rVF.

Pro zjištění souhrnné předpokládané hodnoty účinnosti medikace, která by se mohla následně použít v modelu pro eHTA navrhované technologie, byly váhované odpovědi expertů zprůměrovány.

Způsob hodnocení vah expertů byl analogický způsobu použitému v práci Ivleva a kol. [97], kde se autoři zabývali váhováním expertních názorů v kontextu hodnocení zdravotnických technologií. Váha expertního názoru se určovala hodnocením celkové praxe odborníka, aktuální pozicí, úrovní vzdělání, zkušenostmi s problematikou výzkumu a mírou participace experta na vývoji technologie [97,98].

Experti mají možnost výběru ze 4 možných odpovědí na každý z 5 dotazů o jejich odborné kvalifikaci a váženým součtem bodů (dle vzorce 1) získají skóre, kterým budou vyváženy jejich odpovědi v rámci elicitace (Tab. 5) [97].

$$w_{TR} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n w_i, \quad (1)$$

kde

w_{TR} – celkové skóre

n – počet kritérií

w_i – body za jednotlivá kritéria

Tab. 5: Kritéria pro váhování expertních názorů [97]

Celková praxe (roky)	Body	Aktuální pozice	Body	Úroveň vzdělání	Body	Zkušenosti s problematikou u výzkumu (roky)	Body	Míra participace experta na vývoji technologie/postupu	Body
>10	1	Vedoucí organizace	1	Ph.D.	1	>10	1	Expert se specializuje na danou problematiku	1
10-5	0.8	Zástupce vedoucího	0.8	MUDr.	0.8	10-5	0.8	Expert se účastní praktických prací na řešení problému, ale problematika nespadá do odborníkem uvedené specializace	0.8
<5	0.6	Vedoucí oddělení	0.6	Ing./ Mgr.	0.6	<5	0.6	Problematika spadá do specializace znalce	0.6
0	0	Zástupce vedoucího oddělení	0.4	Bc.	0	0	0	Problematika nespadá do specializace znalce	0.3

Expertům byly také kladeny dotazy ohledně toho, zda považují dávkování melatoninu 4 mg/kg za vhodné a byli vyzváni k případnému doplnění své odpovědi o komentář nebo návrh na změnu dávkování. Také byli dotazováni ohledně závažnosti

nežádoucích účinků zvoleného dávkování podle stupnice CTCAE v5.0 (Tab. 6) [99].
Odpovědi na otázky s možnostmi výběru budou představeny v grafické podobě.

Tab. 6: Stupnice CTCAE v5.0 [99]

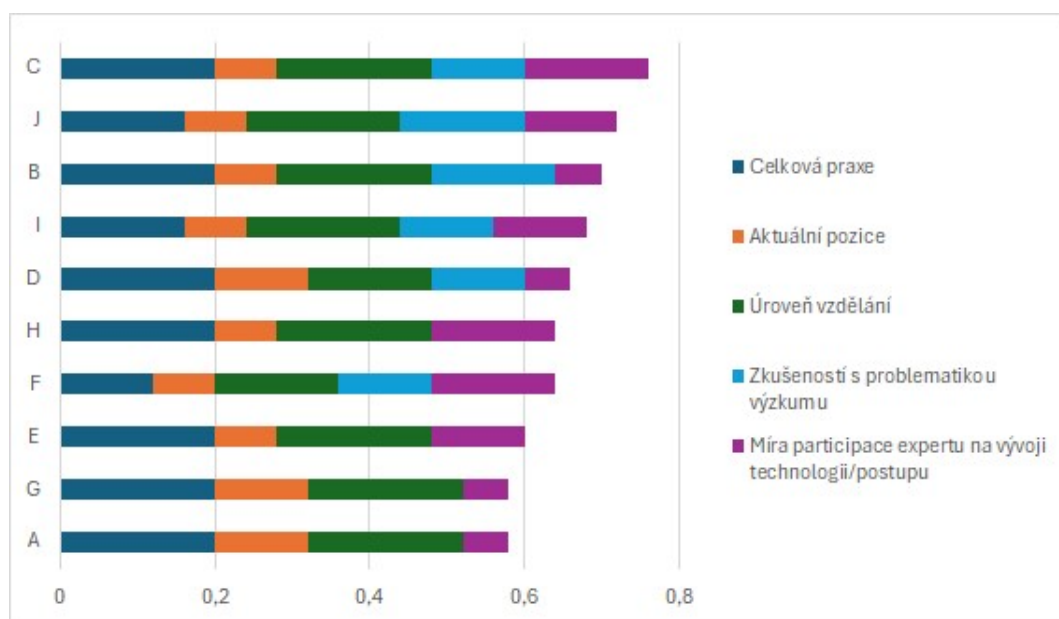
Grade 1 mírné; bez symptomů; bez nutnosti intervence
Grade 2 střední; s mírnými symptomy; nutnost minimální intervence; limituje instrumentální ADL (Activities of Daily Living, aktivity denního života)
Grade 3 vážné; nutnost hospitalizace; limituje personální ADL
Grade 4 život ohrožující; nutná urgentní intervence
Grade 5 smrt

5.3.1 Výsledky elicitace

Elicitace se zúčastnilo celkem 10 odborníků. Jejich odbornost a znalosti byly zhodnoceny za účelem přidělení vah. (Tab. 7 a Obr. 13)

Tab. 7: Výsledné body pro váhování expertních názorů

Expert	Body					Váha expertů
	Celková praxe	Aktuální pozice	Úroveň vzdělání	Zkušenosti s problematikou výzkumu	Míra participace expertů na vývoji technologie/postupu	
A	1	0,6	1	0	0,3	0,58
B	1	0,4	1	0,8	0,3	0,7
C	1	0,4	1	0,6	0,8	0,76
D	1	0,6	0,8	0,6	0,3	0,66
E	1	0,4	1	0	0,6	0,6
F	0,6	0,4	0,8	0,6	0,8	0,64
G	1	0,6	1	0	0,3	0,58
H	1	0,4	1	0	0,8	0,64
I	0,8	0,4	1	0,6	0,6	0,68
J	0,8	0,4	1	0,8	0,6	0,72



Obr. 13: Váhy expertů sestavené z bodů dle jednotlivých kritérií.

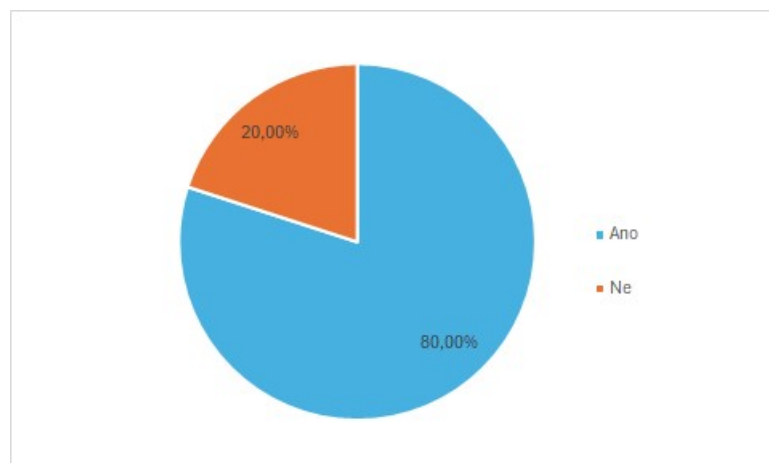
Výsledky odpovědí (Tab. 8) na hlavní otázku výzkumu byly vyváženy a následně statisticky zpracovány pro získání výsledku použitelného při modelování v rámci eHTA.

Výsledná zjištěná předpokládaná účinnost medikace je 71,82%.

Tab. 8: Výsledky dotazování expertů k problematice výzkumu

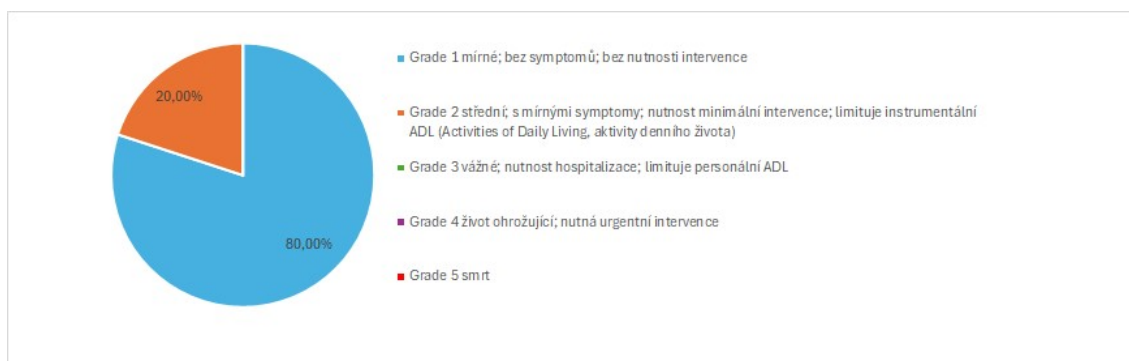
Expert	Efektivita melatoninu (%)	Vhodnost dávkování	Závažnost nežádoucích účinků	Poměr rizik a benefitů
A	50	Ano	Grade 1	Benefity převažují rizika
B	90	Ano	Grade 1	Benefity převažují rizika
C	50	Ano	Grade 1	Benefity převažují rizika
D	90	Ano	Grade 2	Spíše benefity převažují rizika
E	50	Ano	Grade 1	Benefity převažují rizika
F	94	Ne	Grade 1	Nevím
G	60	Ne	Grade 1	Nevím
H	70	Ano	Grade 2	Benefity převažují rizika
I	80	Ano	Grade 1	Benefity převažují rizika
J	80	Ano	Grade 1	Benefity převažují rizika

Na otázku vhodnosti předpokládaného dávkování melatoninu 80 % expertů odpovědělo, že je vhodné (Obr. 14). Experti, kteří nesouhlasili, nepřidali návrh dávky ani nekomentovali svůj názor.



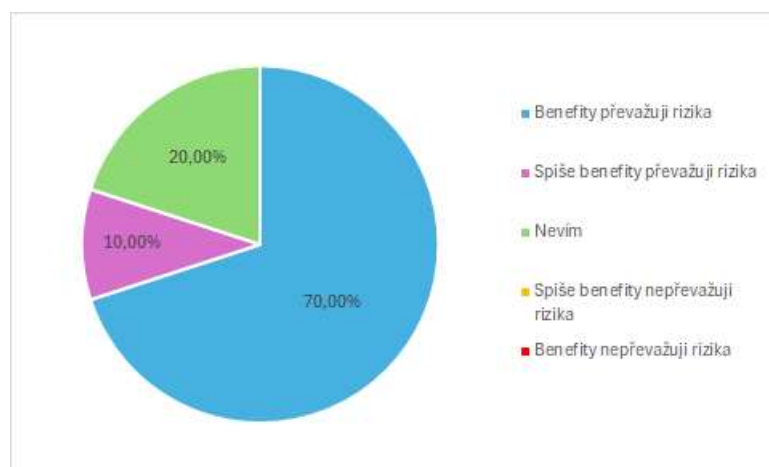
Obr. 14: Názory expertů na vhodnost předpokládané dávky melatoninu.

Experti většinově se shodli na tom, že předpokládané dávkování může vyvolat nežádoucí účinky Grade 1 – mírné; bez symptomů; bez nutnosti intervence (Obr. 15).



Obr. 15: Názory expertů na míru nežádoucích účinků melatoninu dle stupnice CTCAE v5.0 scale.

Diagram na obrázku 16 ukazuje rozložení odpovědí expertů o poměru rizik a benefitů navrhované medikace melatoninem (4 mg/kg) STEMI pacientů se zjištěným vysokým rizikem rVF během PCI.



Obr. 16: Názory expertů na poměr rizik a benefitů navrhované medikaci melatoninem (4mg/kg) STEMI pacientů se zjištěním vysokým rizikem rVF během PCI.

5.4 Finanční analýza

V České republice systém zdravotní péče tvoří pojištěnec (příjemce zdravotní péče), poskytovatel zdravotních služeb (zprostředkovatel zdravotní péče) a zdravotní pojišťovna (plátce zdravotní péče). V rámci práce se pohled na náklady spojené s využitím stávající a navrhované technologie bere hlavně z pozice plátce zdravotní péče. Na území ČR jsou poskytovány zdravotní služby převážně na základě povinného veřejného zdravotního pojištění, plátcem tak je zdravotní pojišťovna [100].

5.4.1 DRG

Vykazování zdravotní péče a financování jsou řešeny pomocí různých systémů a metod. Jedním z klíčových prvků je systém diagnostických skupin (DRG), který se používá hlavně k vykazování a financování poskytovaných zdravotních služeb. DRG je mezinárodně uznávaný systém, který se používá k seskupování pacientů s podobnými diagnostickými a léčebnými charakteristikami do homogenních skupin. Tento systém je využíván k účtování za poskytnutí zdravotní péče [100–103].

CZ-DRG je českým systémem pro zařazování případů akutní lůžkové péče do klinicky a nákladově podobných skupin. Cílem tohoto systému je predikovat počet a komplikovanost případů, které nemocnice řešila nebo bude řešit v určeném období. CZ-DRG je vyvíjen a spravován ÚZIS ČR a má analogický princip, jako podobné zahraniční systémy [100,102].

V rámci DRG systémů jednotlivé případy jsou zařazovány do kategorií a skupin na základě charakteristik, jako jsou: například hlavní a vedlejší diagnózy (HDG, VDG), výkony, délka hospitalizace, délka konkrétní terapie a další klinické nebo administrativní parametry [102].

Pro výpočet nákladů na hospitalizaci byl využit Interaktivní klasifikátor (grouper) dostupný on-line na <https://cz-drg-v6.uzis.cz/klasifikator/>. Výpočet se prováděl pro dvě skupiny pacientů – s a bez rVF.

Pro kalkulaci byly vyhodnoceny situace, kdy hlavní diagnózou byl I21 Akutní infarkt myokardu a u pacientů s rVF byly přidány vedlejší diagnózy I490 Komorové kmitání (flutter) a míhání (fibrilace), I470 Návrtná (reciproční) komorová arytmie a I472 Komorová tachykardie. Výkony u obou skupin pacientů (s a bez rVF) zahrnovaly:

- 17111 EKG vyšetření specialistou
- 17022 cílené vyšetření kardiologem
- 17120 farmakologický test k diagnostice ischemie myokardu
- 89431 selektivní angiografie jedné věnčité tepny, bypassu, jiné srdeční struktury, aorty nebo přístupových cév
- 89433 navazující selektivní angiografie jedné věnčité tepny, bypassu jiné srdeční struktury, aorty nebo přístupových cév
- 89435 perkutánní transluminální koronární angioplastika (PTCA) jedné věnčité tepny
- 17117 koronární stent / navazuje na PTCA

U pacientů s výskytem rVF bylo navíc počítáno s výkony:

- 9213 neodkladná kardiopulmonální resuscitace základní á 10 minut
- 78310 neodkladná kardiopulmonální resuscitace rozšířená – první 1/2 hod.

Výsledky kalkulace jsou uvedeny v tabulce 9.

Tab. 9: Výsledky výpočtu DRG-nákladů na hospitalizaci STEMI pacientů indikovaných k PCI.

Skupina	Bez rVF	S rVF
MDC	05	05
DRG kategorie	05-F01	05-F01
DRG báze	05-M06	05-M06
DRG skupina	05-M06-06	05-M06-02
Průměrná délka hospitalizace, dny	4	7
dolní mezní bod, dny	2	2
horní mezní bod, dny	7	13
Průměrné přímé náklady, Kč	46722	89282
dolní mezní bod, Kč	1	29761
horní mezní bod, Kč	81798	166830
Dílčí relativní váha pro nepřímé náklady	0,90580	2,01300
Dílčí relativní váha pro přímé náklady	0,57270	1,09440
Celková relativní váha	1,47850	3,10740

5.4.2 Tvorba kalkulačního listu

Pro výpočet celkových nákladů na použití navrhované technologie bylo potřeba, k již známým informacím o nákladech na péči o STEMI pacienty podstupující PCI, určit a přičíst náklady na dodatečné personální zabezpečení, přístrojové a materiální vybavení spojené s použitím navrhované technologie (Tab. 10).

Tab. 10: Parametry modelů týkající se nákladů

Parametr	Hodnota
DRG – Průměrné přímé náklady na hospitalizaci pacienta	
- s rVF, Kč	89 282,00
- bez rVF, Kč	46 722,00
Personální náklady na jedno využití navrhované technologie, Kč	38,78
Přístrojové náklady – Náklady na prostředek na jeden diagnostický výkon, Kč	24,39
Nákladové položky na spotřební materiál pro doplňkovou medikaci pacientů se zjištěným rizikem rVF, Kč	454,16
Roční náklady na farmakoterapii pacienta po propuštění z nemocnice	
- s rVF, Kč	2 493,85
- bez rVF, Kč	1 847,87

Personální zabezpečení

Pro výpočet nákladů na personální zabezpečení byla použita metodika stanovená ve vyhlášce č. 243/2021 Sb. [104]. Časová dotace související s vyšetřením a následným rozhodnutím o medikaci byla stanovena po konzultaci s lékaři-kardiology. Maximální doba, po kterou by se lékař věnoval zjištění rizik vzniku rVF u STEMI pacientů indikovaných k PCI pomocí navrhované hodnocené technologie, byla stanovena na 5 minut, a to včetně případného nařízení medikace u pacientů se zjištěným rizikem rVF. Sice se personálně na procesu také podílí odborný administrativní pracovník ve zdravotnictví a při nařízené medikaci také sestry, ale systém DRG již počítá s podobnými náklady v rámci standardní hospitalizace. Proto se ve výpočtu zvažuje jen hodnota práce lékaře nad rámec standardního vyšetření.

Osobní náklady (N) nositelů výkonů se vypočítávají jako součin hodnoty indexu nositele, základní minutové sazby a času nositele výkonu (vzorec 2) [104]:

$$N = I \times MS \times \check{C}N \quad (2)$$

kde

I – hodnota indexu nositele výkonu	3,5
MS – základní minutová sazba nositele výkonu	2,216 Kč
$\check{C}N$ – čas nositele výkonu	5 min

Osobní náklady na jeden diagnostický výkon (použití hodnoceného SW pro predikci rizik rVF) tak byly stanoveny na 38,78 Kč.

Pro ověření toho, zda hodnota je odpovídající reálným nákladům bylo přistoupeno k dodatečnému výpočtu dle reálných mzdových nákladů. Tento výpočet se zakládá na průměrných hrubých měsíčních mzdách a hodinových sazbách jednotlivých zaměstnanců za 1. pololetí 2023 zveřejněných Informačním systémem o průměrných výdělcích (ISPV), který spravuje Ministerstvo práce a sociálních věcí České republiky (Tab. 11) [105]. V úvahu byla brána mzda lékaře v oboru kardiologie.

Tab. 11: Personální náklady dle reálné mzdy.

Odbornost	2212 Lékaři specialisté
Průměrná hrubá měsíční mzda, Kč	80 331
Počet hodin/měsíc, h	179,5
Průměrná hodinová sazba, Kč	447,53
Průměrná minutová sazba, Kč	7,46
Čas práce lékaře nad rámec standardního vyšetření – použití navrhované technologie, min	5

Hodnota osobních nákladů tak byla vypočtena na 37,29 Kč, což odpovídá 96,16 % hodnoty vypočtené dle vyhlášky. Dále v práci bude použita hodnota vypočtená dle vyhlášky.

Přístrojové vybavení

Hodnocený SW modul zatím není dostupný na trhu a jeho cena nebyla finálně stanovena. Cenový odhad pořizovací ceny SW pro predikci rizika vzniku rVF u STEMI pacientů indikovaných k PCI pro účel této studie vychází hlavně z cen obdobných SW (Tab. 12) dostupných na trhu a využívaných ve zdravotnictví. Většina z těchto obdobných SW jsou mnohem komplexnější a analyzují více parametrů najednou. Předpokládá se, že

cena navrhované technologie se bude nacházet na úrovni mediánu cen obdobných SW dostupných na trhu.

Tab. 12: SW moduly dostupné na trhu použité pro odhad ceny hodnoceného SW modulu.

Produkt	Cena (\$)	Cena (Kč)	Zprostředkovatel
LabTrax-4 ECG Analysis Module	\$1,145.00	26 804 Kč	https://www.wpiinc.com/505198-ecg-analysis-module.html
Vector Software CS-200, XYZ vector analysis	\$1,995.00	46 645 Kč	https://www.schillerservice.com/product-p/5.030008.htm
EEG software ConsensusPRO	\$210 – \$1,940	4 909 – 45 355 Kč	https://www.medicalexpo.com/product/shimmer-research/product-107788-1030539.html
SW k EKG SE 1515		13 310 Kč	https://www.polymedshop.cz/z5525-sw-k-ekg-rady-se-smart-ecg-viewer
SW k EKG Cardioline EasyApp		5 445 Kč	https://www.shop.medicton.com/sw-k-ekg-cardioline-easyapp.html
Medián		20057 Kč	
Průměr		23745 Kč	

Odhadovaná cena hodnoceného SW byla zaokrouhlena a stanovena na 20 000 Kč. Životnost prostředku byla určena na 5 let.

Na základě údajů z Věstníku MZ č.13/2020, je v ČR 18 center vysoce specializované kardiovaskulární péče, která mají svůj statut kardiocentra platný do 31.12.2025 a jsou tudíž oprávněna vykonávat PCI [106].

Předpokladem finanční analýzy nové koncepce péče o STEMI pacienty indikované k PCI je instalace 2 SW licencí v každém z 18 kardiocenter v České republice. Celkem tedy jde o 36 licencí.

Český Národní registr kardiovaskulárních intervencí uvádí prostřednictvím Ústavu zdravotnických informací a statistiky údaje o provedených PCI. Poslední dostupné statistiky registru kardiovaskulárních intervencí byly zpracovány dne 07.05.2023 a zahrnují období 2005-2021 [60].

Ze zveřejněných statistik za poslední 5 let lze odvodit, že průměrně je v ČR prováděno kolem 5 910 PCI u STEMI pacientů ročně [60]. Tento počet pacientů také bude brán v úvahu jako základní kohorta.

Centra vysoce specializované kardiovaskulární péče jsou rovnoměrně rozložená na území ČR, proto je i relativně rovnoměrně rozloženo jejich vytížení. [106] Výpočet

nákladů na přístrojové vybavení proto počítá se 328 STEMI pacienti s indikací k PCI pro každé kardiocentrum ročně. Každá licence SW pro predikci rizika vzniku rVF u STEMI pacientů indikovaných k PCI se tak použije pro diagnostiku 164 pacientů ročně.

Náklady na prostředek na jeden diagnostický výkon tak budou činit 24,37 Kč.

Spotřební materiál

S použitím navrhované technologie, která umožní vyšetření rizik vzniku rVF u STEMI pacientů indikovaných k PCI nejsou spojené žádné nákladové položky na spotřební materiál. Náklady na spotřební materiál však vzniknou v souvislosti s případnou nařízenou medikací.

Nákladové položky a množství spotřebovaného materiálu byly stanoveny dle konzultací s pracovníky kardiologického centra. Tyto náklady se týkají pouze pacientů s indikovanou medikací po predikci vysokého rizika rVF během PCI. Ceny byly převzaty ze zveřejněných nabídek prodejců (Tab. 13).

Tab. 13: Náklady na spotřební materiál pro aplikaci medikace k prevenci vzniku VF během PCI

Položka	Množství	Jednotka	Prodejní cena	Cena položky na jedno vyšetření
Dezinfekce	2	ml	150Kč/500ml	0,60 Kč
Buničina	2	ks	55Kč/1000ks	0,11 Kč
Infuzní set	1	set	177,5Kč/25ks	7,10 Kč
Fyziologický roztok	500	ml	161,95Kč/20ks po 500ml	8,10 Kč
Melatonin	400	mg	10956,42Kč/10g	438,26 Kč
Celkem				454,16 Kč

Farmakologická terapie po propuštění z nemocnice

Model pro hodnocení navrhované technologie také počítá s náklady na pravidelnou medikaci po propuštění pacienta z nemocnice po dobu jednoho roku, která je také v České republice z větší části hrazena pojišťovnou.

Mezi základní léky po infarktu myokardu patří [57,107–109]:

- Blokátory systému renin – angiotenzin – aldosteron – inhibitory konvertujícího enzymu (ACE-I) a/nebo blokátory receptoru 1 pro angiotenzin II (ARB)

Dnes by měl mít ACE inhibitor každý nemocný po infarktu myokardu, pokud nemá kontraindikace, a měl by užívat vysoké dávky (ramipril 10 mg, perindopril 8–10 mg a trandolapril 4 mg), pokud je toleruje.

- Betablokátory
- Hypolipidemika – především statiny
Doporučovány jsou vysoké dávky statinů (atorvastatin i simvastatin 80 mg), které se ukázaly být účinnější než nízké dávky (atorvastatin 20–80 mg, rosuvastatin 5–40 mg)
- Antiagregace – základem je kyselina acetylsalicylová v dávce 75–360 mg (v České republice nejčastěji 100 mg), ke které se po angioplastice či stentu přidává na několik měsíců (většinou 12) clopidogrel.
- Pro pacienty po rVF se navíc předepisuje Amiodaron 200 mg

Kalkulace nákladů na měsíční medikaci STEMI pacientů po PCI byla počítána na základě údajů z databáze Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SUKL). Zvažována byla zejména jádrová úhrada ze zdravotního pojištění (Tab. 14). Pro aplikaci v modelu byl zvolen konzervativní přístup.

Tab. 14: Kalkulace nákladu na roční medikaci 1 pacienta po PCI.

Skupina léků	Dávka	Název	Balení	Jádrová úhrada ze zdravotního pojištění	Na rok
Kyselina acetylsalicylová (ASA)	100 mg	VASOPIRIN	100MG TBL ENT 100	38,90 Kč	141,99 Kč
Clopidogrel	75 mg	CLOPIDOGREL STADA	75MG TBL FLM 100 III	183,07 Kč	668,21 Kč
Betablokátory	Metoprolol 200 mg	METOPROLOL MEDREG	100MG TBL FLM 50	36,48 Kč	532,61 Kč
	Bisoprolol 10 mg	BISOPROLOL PMCS	10MG TBL NOB 100	55,32 Kč	201,92 Kč
ACE I	Perindopril 8–10 mg	PERINDOPRIL/AMLODIPINE STADA	4MG/5MG TBL NOB 90	270,09 Kč	2 190,73 Kč
	Ramipril 10 mg	RAMIPRIL ACTAVIS	10MG TBL NOB 90	37,21 Kč	150,91 Kč
Statiny	Atorvastatin 20–80 mg	ATORVASTATIN VIATRIS	40MG TBL FLM 100	187,63 Kč	684,85 Kč
	Rosuvastatin 5–40 mg	ROSUVASTATIN TEVA PHARMA	20MG TBL FLM 100 II	187,63 Kč	684,85 Kč
Navíc pro pacienty s rVF					
Amiodaron	200 mg	CORDARONE	200MG TBL NOB 60	106,19 Kč	645,99 Kč
Celkem	Pro STEMI pacienty po PCI	konzervativní přístup	1 847,87 Kč	maximalistický	4 218,38 Kč
	Pro STEMI pacienty po PCI, kteří měli rVF	konzervativní přístup	2 493,85 Kč	maximalistický	4 864,37 Kč

Návštěvy odborníků a kontrolní vyšetření

Po propuštění z nemocnice po prodělaném STEMI by se pacient měl dostavit k praktickému lékaři do tří dnů. Ten zajistí předpis potřebných léků podle propouštěcí zprávy a obecných pokynů a vystaví žádanky k dalším specialistům. Kardiolog, případně internista, pak řídí další péči. Pacient by se měl ke specialistovi dostavit nejpozději do 30 dnů po propuštění, přičemž termín by měl záviset na stabilitě oběhového systému a závažnosti onemocnění [110,111].

Při kontrole by měl ambulantní kardiolog mít k dispozici výsledky laboratorních testů, jako jsou lipidový profil, jaterní testy, kreatinkináza, elektrolyty, glykémie a kreatinin, aby mohl posoudit možné komplikace a kontrolu rizikových faktorů ICHS. V období mezi prvním a třetím měsícem po infarktu by mělo být každému pacientovi provedeno echokardiografické vyšetření k posouzení ejekční frakce levé komory (EFLK) a holterovské monitorování EKG, aby se zjistilo, zda by mohl profitovat z implantace kardioverter-defibrilátoru (ICD). Dále se doporučuje provést zátěžový test EKG k posouzení účinnosti rehabilitačního programu a odhalení případné zátěžové ischemie myokardu. Ambulantní kardiolog by měl v koordinaci s kardiocentrem zajistit další revaskularizační léčbu. [112].

Implantace kardioverter-defibrilátoru by měla být zvažována u pacientů, kteří jsou ohroženi náhlou srdeční smrtí a splňují specifikovaná kritéria. Tato implantace je doporučena pro pacienty se symptomatickým srdečním selháním (NYHA II–III) a EFLK $\leq 35\%$, pokud byla optimální farmakoterapie zavedena déle než tři měsíce a uplynulo minimálně šest týdnů od infarktu, přičemž očekávaná doba přežití by měla být alespoň jeden rok [57,113,114].

Po čtyřiceti dnech po infarktu myokardu s elevací ST-segmentu má asi 5 % pacientů EFLK $\leq 35\%$, což je indikátorem rizika náhlé srdeční smrti (NSS) [115].

Neexistují však důkazy podporující primární profylaktickou implantaci ICD u pacientů po infarktu se zachovanou nebo mírně sníženou ejekční frakci levé komory. Neustále se hledají metody, jak identifikovat pacienty s vysokým rizikem NSS. Programovaná stimulace komor je doporučena k vedení léčby u těch poinfarktových pacientů, kteří měli synkopu nevysvětlitelnou neinvazivním vyšetřením [115].

Vzhledem k pokrokům v ablačních technikách se katetrizační ablace stává alternativou pro léčbu hemodynamicky dobře tolerovaných komorových tachyarytmií (KT) u vybraných pacientů po infarktu s normální nebo mírně sníženou ejekční frakce levé komory, i bez předchozí implantace ICD [115].

Toto ukazuje, že pro pacienty se zachovanou nebo mírně redukovanou EFLK, kteří mají hemodynamicky tolerovanou setrvalou monomorfní komorovou tachykardii (SMKT), je možné zvážit buď implantaci kardioverter-defibrilátoru, nebo katetrizační ablaci v expertních centrech. I když je u této skupiny pacientů implantace ICD běžná, dosavadní studie nezjistily významný přínos na mortalitu pro pacienty s EFLK $\geq 35\%$ [115].

Další péče, preskripce léků a vyšetření, včetně frekvence kontrol u praktického lékaře a kardiologa/internisty, by měla být řízena platnými standardy. Praktický lékař by měl kontrolovat pacienty po STEMI po propuštění a v prvním roce následně každé 3–4 měsíce [110].

Kardiolog by měl pacienta vidět minimálně třikrát během prvního roku po infarktu a pacienta by měl vyšetřit při každém zhoršení zdravotního stavu, aby včas byly odhaleny změny, změněna terapie nebo provedeny zákroky [113].

Žádné doporučení týkající se péče o pacienty po STEMI neprokázalo rozdíly mezi těmi, kteří měli a neměli reperfuze komorové fibrilace během perkutánní koronární intervence, proto v rámci modelu pro hodnocení technologie na tuto pohospitální péči se nebude přihlížet.

5.5 Validace modelu

Validace modelů bude prováděna podle doporučeného postupu – ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-7 [51] a bude zahrnovat:

- obsahovou validaci (face validity) a
- verifikaci (nebo interní validaci)

5.5.1 Obsahová validace

Pro obsahovou validaci jsou důležité zejména čtyři aspekty: struktura modelu, zdroje dat, formulace problému a výsledky. Obsahová validace je subjektivní; lidé, kteří mají klinické zkušenosti, by měli vyhodnotit, jak dobře každý stav modelu odráží jejich chápání příslušné lékařské problematiky, dostupné důkazy a dotčenou klinickou nebo procesní otázku [51,116]. Informace o modelu a podpůrné důkazy jsou získány z dokumentace poskytnuté modeláři. Informace o formulaci problému a výsledcích jsou získány ze zprávy aplikace [51].

Konkrétní otázky závisí na hodnocené komponentě. Pro strukturu jsou důležité otázky, zda model zahrnuje všechny aspekty reality, které odborníci považují za důležité, a zda spolu souvisí způsobem, který je v souladu s lékařskou praxí; pro důkazy – zda byly použity nejlepší dostupné zdroje dat; pro formulaci problému – zda nastavení, populace, intervence, výsledky, předpoklady a časové horizonty odpovídají zájmům; pro výsledky – zda odpovídají očekáváním odborníků a pokud ne, zda je model může věrohodně vysvětlit. Pokud v jakémkoli z těchto aspektů existují vnímané nedostatky, mělo by se posoudit, jaký vliv mají nesrovnalosti a jejich potenciální účinky na výsledky [51].

Uskutečnit obsahovou validaci lze několika způsoby. Skupina, která model vytvořila, se může obrátit na členy modelové skupiny, na lidi ve stejné organizaci, kteří tento model nestavěli, nebo na externí konzultanty. Každý čtenář může provést své vlastní hodnocení. Vzhledem k tomu, že obsahová validace je subjektivní, hodnotitelé by neměli mít žádný zájem na daném problému. V ideálním případě by měla být struktura a formulace problému posouzeny, aniž by byly známy výsledky [51].

Silné a slabé stránky

Obsahová validace pomáhá zajistit, aby byl model konstruován a používán v souladu s nejnovějšími pokroky vědy a techniky. Tento proces zvyšuje důvěryhodnost odborníků a zvyšuje přijímání výsledků. Kromě toho mohou hodnocením vzniknout otázky a podněty ke zlepšení modelu. Pokud jsou výsledky kontraintuitivní, ale odůvodněné, prozkoumání příčin může identifikovat nové hypotézy a stimulovat výzkum [51].

Obsahová validace má však několik omezení. Všechny modely zjednodušují realitu, mnohé do značné míry. Struktura tedy nemusí být zcela v souladu s lékařskou praxí nebo přesvědčeními a neměla by být plně platná, pokud by byla přísně dle své podoby

uplatňována v praxi. Ovšem je velice obtížné určit, zda byl model pro určitý problém řádně zjednodušen, nadměrně zjednodušen nebo nedostatečně zjednodušen [51].

Dalším omezením je, že současné lékařské důkazy jsou neúplné (nekompletní) a lékařské znalosti a přesvědčení mohou být špatné nebo se mohou změnit. Trvání na expertním souhlasu se všemi aspekty struktury modelu v kterémkoli konkrétním čase může v modelu vytvořit mylné představy. [117]

Třetím omezením je, že neexistují žádná jednoznačná kritéria, která by se měla použít na posouzení modelu nebo jeho použití. Přesněji řečeno, prakticky všichni modeláři by řekli, že jejich model má obsahovou validaci. Každý, kdo má podíl na výsledcích, může mít zaujatost vůči přijetí modelu, pokud se mu jeho výsledky líbí, nebo jej odmítnout, pokud nikoliv [51].

5.5.2 Verifikace

Tento typ validace (nazývaný také vnitřní validace, vnitřní konzistence nebo technická platnost) [116,118–120] zkoumá, do jaké míry jsou matematické výpočty prováděny správně a jestli jsou v souladu se specifikacemi modelu. Metody zde jsou závislé na složitosti modelu. Existují dva hlavní kroky: ověření jednotlivých rovnic a jejich přesná implementace v kódu. Rovnice a parametry by měly být ověřeny podle jejich zdrojů. Přesnost kódování by měla být ověřena pomocí nejmodernějších metod zajištění kvality a řízení kvality pro softwarové inženýrství [119,120]. Mezi příklady technik patří udržování úplné a aktuální dokumentace kódu; provádění strukturovaných „průchodů“, ve kterých programátor vysvětluje kód ostatním lidem, kteří hledají chyby; ověření jednotlivých částí modelu jeden po druhém; dvojité programování, ve kterém jsou části modelu programovány nezávisle dvěma programátory; porovnání výsledků modelu s ručními výpočty; analýza citlivosti; analýza extrémních hodnot; trasovací analýza, ve které jsou sledovány jednotlivé události a jejich načasování; a identifikace zbytečných detailů, které by mohly zvýšit pravděpodobnost chyb. Výběr metod by měl být vybírán s ohledem na složitost modelu [51].

Silné a slabé stránky

Verifikace pomáhá zajistit, že nedochází k neúmyslným výpočetním chybám, ale nevyhodnocuje přesnost struktury nebo předpovědi modelu. Parametry pro rovnice mohou být osazeny pomocí dobrých zdrojů dat a techniky a rovnice mohou být přesně

kódovány, ale výsledný model může být nepřesný, pokud je špatně zvolena struktura. Verifikace by také měla zahrnovat analýzu citlivosti všech parametrů a vyhodnocení rozsahu vstupních hodnot, aby se určilo, zda se směr a velikost výstupů modelu chovají podle očekávání [51].

5.5.3 Výsledky validace modelů

Validace modelů byla prováděna podle doporučeného postupu – ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-7 [51] a zahrnovala:

- obsahovou validaci (face validity) a
- verifikaci (nebo interní validaci)

Podrobné výsledky jsou představeny ve formě validačního protokolu v příloze D.

Modely jsou plně validní, zahrnují nezbytné stavy, jsou navrženy v souladu s reálnou lékařskou praxí a naplněny relevantními daty. Rovnice a parametry přechodů mezi stavy modelu byly korektně implementovány a směr a velikost výstupů modelu se chovají podle očekávání.

5.6 Klinicko-ekonomická analýza

5.6.1 Metody

Dosud nebyly publikovány informace a statistické údaje o klinických studiích nebo patientských studiích o použití melatoninu jako rVF protektoru u pacientů se STEMI, což je běžné u nově se vyvíjejících technologií ve zdravotnictví. Navíc bylo zajímavé prozkoumat kritické meze účinnosti medikace pro dosažení nákladové efektivity. A proto v rámci této studie byly ze začátku zkoumány eHTA scénáře, kde účinnost medikace melatoninem (rVF protekce) nabývala hodnot 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % a 95 %. Zvláště byl zkoumán scénář pro hodnotu účinnosti medikace zjištěné elicací expertů, která byla stanovena na 71,82%.

Nákladová efektivita byla hodnocena metodou CEA, kdy efekt byl vypočítán jako míra přežití prvního roku po STEMI řešeném PCI. Simulace jsou prováděny v prostředí R. ICER byl vypočítán pro jednotlivé scénáře a zobrazen na grafu inkrementální nákladové efektivity [121].

Dále byly stanovovány minimální účinnost rVF-protektivní medikace pro dosažení technologické a procedurální nákladové efektivity (průnik s limitem ochoty platit) a také limit účinnosti rVF-protektivní medikace pro přechod do stavu „dominantní intervence“, kdy $\Delta C < 0$ & $\Delta E > 0$ (South-East [SE] kvadrant) [121].

Pro analýzu citlivosti byly následně vybrány 2 scénáře: první podle hodnoty minimální účinnosti rVF-protektivní medikace pro intervenci odpovídající stavu „dominantní intervence“ (kdy $\Delta C < 0$ & $\Delta E > 0$, South-East [SE] kvadrant) a druhý podle hodnoty účinnosti melatoninu jako rVF protektoru, která byla stanovena elicitací expertů, tj. 71,82% [121].

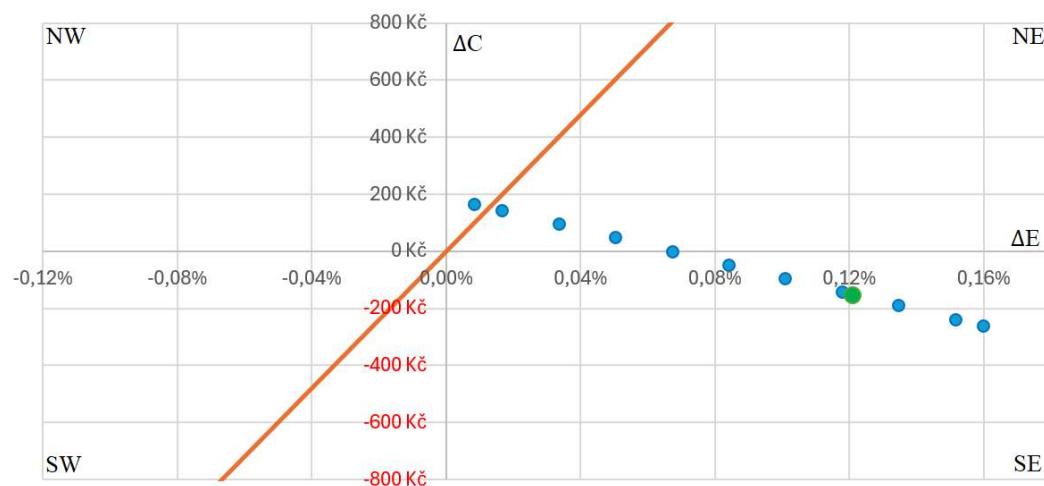
Analýza senzitivity se počítala s margin of error pro hodnoty pravděpodobnosti vzniku rVF u STEMI pacientů indikovaných k PCI, pro míry mortality do 1 roku, a také pro senzitivitu a specifitu predikce rVF pomocí navrhované technologie. Hodnoty nákladů na hospitalizaci byly počítány s možnými odchylkami $\pm 30\%$ a účinnost medikace s odchylkou $\pm 10\%$ v rámci analýzy senzitivity.

5.6.2 Výsledky

Pro vytvořený model byly zkoumány scénáře účinnosti vybrané medikace (míra rVF ochrany). Byla provedena CEA, kde byl účinek vypočítán jako míra přežití v prvním roce po STEMI vyřešeném PCI. ICER byl vypočten pro jednotlivé scénáře (Tab. 15) a zobrazen na grafu inkrementální nákladové efektivity (Obr. 17). Zelený bod znázorňuje výsledky CEA s využitím výsledků elicitace expertů. Modré body na grafu ukazují výsledky CEA pro ostatní scénáře. Oranžová čára ukazuje hranici nákladové efektivity a ochoty platit. I když WHO nezveřejňuje konkrétní číslo pro ČR, některé studie a analýzy uvádějí, že hodnota života (vč. hodnoty zachráněného života nebo odvrácené smrti) se v ČR může pohybovat v řádu desítek milionů Kč [122]. Podle stanovené metodiky Státního ústavu pro kontrolu léčiv ČR doporučená hodnota je 1,2 mil. Kč (cca 54 670 USD) za rok života v plném zdraví [39]. V rámci této studie se sice nepočítalo s hodnotou QALY, ale volili se konzervativní přístupy, proto i jako hranice ochoty platit za záchranu života pacienta se využije hodnota 1,2 mil. Kč.

Tab. 15: Výsledky pro hodnocené scénáře

Parametr	Současná léčba	Navrhovaná technologie s účinností medikace											
		5%	10 %	20 %	30%	40 %	50%	60%	70 %	80%	90 %	95%	71,82%
Náklady na pacienta, Kč	49 391	49 555,42	49 531,61	49 484,00	49 436,38	49 388,77	49 341,16	49 293,55	49 245,93	49 198,32	49 150,71	49 126,90	49 237,25
ΔC , Kč		164,64	140,83	93,22	45,61	-2,01	-49,62	-97,23	-144,85	-192,46	-240,07	-263,88	-153,53
ΔC za kohortu Kč		973 012,77	832 316,36	550 923,53	269 530,70	-11 862,13	-293 254,96	-574 647,79	-856 040,63	-1 137 433,46	-1 418 826,29	-1 559 522,70	-907 343,34
Míra přežití v prvním roce, %	91,81	91,82	91,83	91,84	91,86	91,88	91,89	91,91	91,93	91,94	91,96	91,97	91,93
ΔE , %		0,01	0,02	0,03	0,05	0,07	0,08	0,10	0,12	0,13	0,15	0,16	0,12
ICER, Kč		1 952 936,09	835 272,00	276 439,96	90 162,61	-2 976,06	-58 859,27	-96 114,74	-122 725,79	-142 684,08	-158 207,19	-164 743,23	-126 778,78



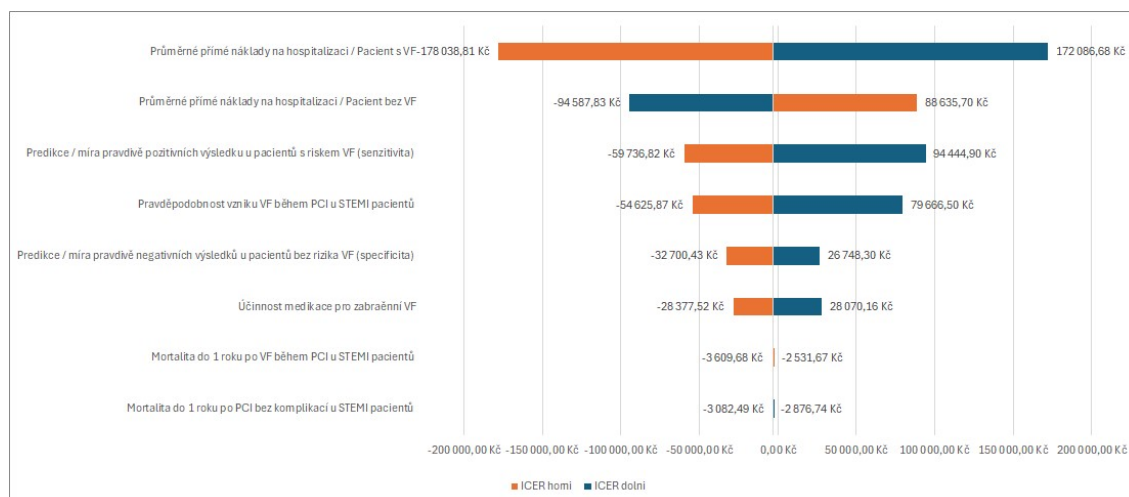
Obr. 17: Graf scénářů nákladové efektivity technologie při účinnosti medikace (míra rVF-protekce) 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 71,82%.

Stanovená minimální účinnost rVF-protektivní medikace pro dosažení technologické a technologické nákladové efektivity je 7,54 %, s maximální ochotou zaplatit 1,2 mil. Kč [39].

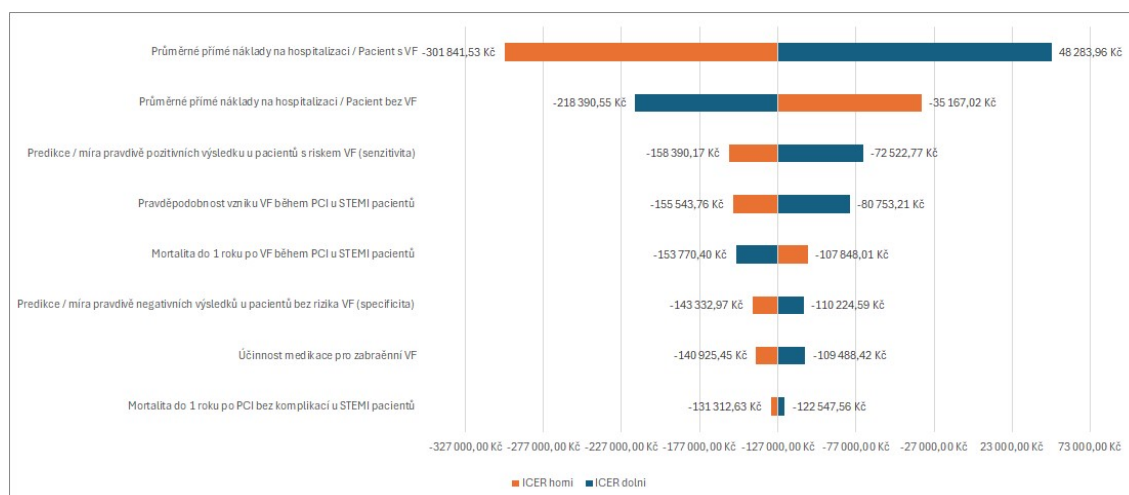
Hranice účinnosti rVF-protektivní medikace pro přechod technologie do stavu „dominantní intervence“, kdy $\Delta C < 0$ & $\Delta E > 0$ (South-East [SE] kvadrant), měla by být alespoň 39,58 %.

Pro analýzu citlivosti byly následně vybrány dva scénáře:

- první pro 40% účinnost rVF-protektivní medikace, kdy intervence odpovídala stavu „dominantní intervence“ (když $\Delta C < 0$ & $\Delta E > 0$, South-East [SE] kvadrant) (Obr. 18).
- druhý pro 71,82% účinnost rVF-protektivní medikace dle hodnoty předpokládané účinnosti melatoninu, která byla získána elicitací expertů (Obr. 19).



Obr. 18: Analýza citlivosti pro scénář 40% účinnosti rVF-protektivní medikace.



Obr. 19: Analýza citlivosti pro scénář 71,82% účinnosti rVF-protektivní medikace.

5.7 Headroom analýza

5.7.1 Metody

Cílem headroom analýzy je zjistit maximální přijatelnou úroveň nákladů vynaložených na navrhovanou technologii za podmínky nákladové efektivity. Z nákladů se odvodí maximální přijatelná cena technologie.

Zkoumány jsou dva případy: první pro zjištění maximální ceny technologie s podmínkou toho, že intervence odpovídá stavu hranice přechodu do „dominantní intervence“ (kdy $\Delta C = 0$) a druhý, který při maximální ceně technologie splňuje obecnou podmínku nákladové efektivity (průnik s limitem ochoty platit).

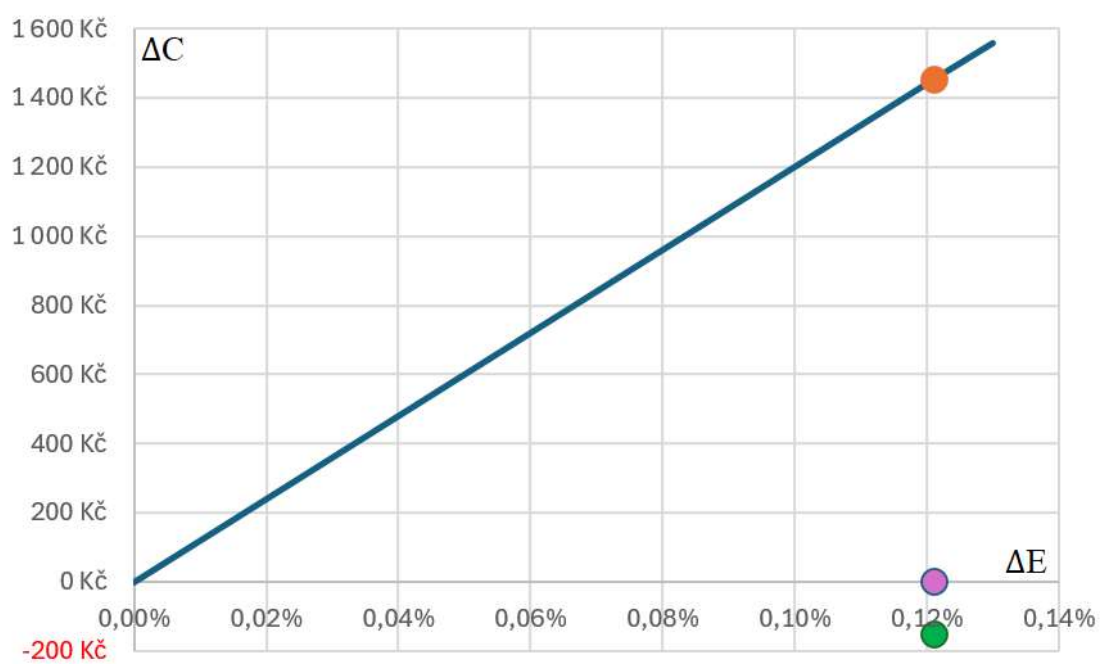
Pro výpočet se počítalo s hodnotou účinnosti medikace zjištěnou elicitací expertů, která stanoví 71,82%.

5.7.2 Výsledky

Zkoumané případy ukázaly, že pro dosažení stavu, kdy intervence se nachází na hranici přechodu do stavu „dominantní intervence“ (kdy $\Delta C = 0$), cena hodnoceného SW může dosahovat až 146 020 Kč za jednu licenci. Pro dosažení obecné minimální nákladové efektivity ve smyslu limitu ochoty platit (1,2 mil. Kč za rok života [39]), cena hodnoceného SW může dosahovat až 1 338 837 Kč za jednu licenci.

Výsledky jsou také graficky znázorněné na obrázku 20, kde:

- oranžový bod odpovídá stavu, kdy intervence se nachází na hranici ochoty platit,
- fialový bod odpovídá hranici přechodu do stavu „dominantní intervence“ ($\Delta C = 0$)
- zelený bod odpovídá případu, kdy cena navrhované technologie je 20 000 Kč
- modrá čára odpovídá hranici ochoty platit



Obr. 20: Výsledky headroom analýzy.

6 DISKUSE

6.1 Shrnutí výsledků

Práce si kladla za cíl provedení včasného hodnocení nové vyvíjející se technologie pro predikci rizika vzniku rVF během PCI u pacientů se STEMI. Diagnostická technologie nemá analog na trhu a je tak inovativní, že ani terapeutické postupy jako reakce na takovou predikci nejsou stanoveny odbornými společnostmi a nejsou popsány v doporučených postupech [57,65,67]. Pomocí elicitacních metod byla předpokládána účinnost rVF-protektivní terapie, jediného neznámého parametru modelů, stanovena na 71,82 %, což je srovnatelné s publikovanými výsledky animálních experimentů, kde střední hodnota účinnosti byla 70 % [83,87,88,90].

Ročně v ČR rVF vznikne u 112 STEMI pacientů během PCI, 26 z nich zemře do jednoho roku [60,65,67]. Zavedení navrhované prediktivní technologie hodnocené v této studii umožní zachránit ročně 7 životů v porovnání se současným přístupem, a navíc i ušetřit plátců zdravotní péče ročně 907 343 Kč,

Minimální účinnost rVF-protektivní medikace pro dosažení nákladové efektivity byla vypočtena na 7,54%, s maximální ochotou platit 1,2 mil. Kč (cca 54 670 USD) za rok života [39] a mez přechodu do stavu „dominantní intervence“ – 39,58 %. Tyto hodnoty jsou dle odborníků reálně dosažitelné, např. aplikací i.v. melatoninu 4mg/kg [74,78–81,83–88,90–92].

Hodnocenou technologii pro predikci rizika rVF během PCI u STEMI pacientů lze na základě headroom analýzy považovat za „dominantní intervenci“, pokud cena bude nižší než 146 020 Kč za jednu licenci. Pro dosažení obecné minimální nákladové efektivity ve smyslu limitu ochoty platit (1,2 mil. Kč za rok života [39]), cena hodnoceného SW může dosahovat až 1 338 837 Kč za jednu licenci. Tyto hodnoty značně převyšují prvotní odhad předpokládané ceny a umožní výrobci upravit cenovou strategii [22,123].

6.2 Interpretace výsledků

Dle našich informací se jedná o první studii zaměřenou na včasné hodnocení nákladové efektivity diagnostické kardiologické technologie pro predikci reperfuzní VF u pacientů se STEMI indikovaných k PCI. Diagnostická technologie se ukazuje jako velmi nákladově efektivní v podmínkách ČR. Z výsledků práce také plyne, že proces včasného hodnocení zdravotnických technologií je v podmínkách České republiky snadno realizovatelný a má potenciál pomoci výrobcům zdravotnických prostředků hodnotit klinicko-ekonomický potenciál nových vyvíjejících se technologií, a to již před dokončením návrhu, a také eliminovat zbytečné výdaje.

Metodický postup této práce je zobecnitelný i na jiné diagnostické a terapeutické zdravotnické prostředky. Uplatnění podobných postupů umožní výrobcům se lépe připravit na potřebné kroky k získání úhrady pro své prostředky v rámci veřejného pojištění v ČR. Zavedení HTA procesu pro zdravotnické prostředky v ČR plánuje a podporuje největší pojišťovna – Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky (VZP) [124,125]. Proto lze očekávat, že v budoucnu výrobci budou muset zohledňovat problematiku nákladové efektivity již v rámci fáze výzkumu a vývoje technologií.

Zároveň takové včasné hodnocení není časově náročné a výrobce nepotřebuje na jeho provedení velké náklady. Výsledek eHTA ale pomůže výrobcům ZP najít správný směr pro dokončení návrhu a vývoje prostředků, dosáhnout optimální účinnosti, prezentovat koncepci a najít investory, připravit se na klinické hodnocení, CE certifikaci, zařazení do úhradového systému a případně i na celostátní HTA procesy.

Nejméně popsanou součástí eHTA v publikacích je elicítace, která by měla sloužit jako nástroj pro zjištění neznámých parametrů modelů. Proto byl proveden také vlastní výzkum srovnávající elicitační metody, kde bylo například zjištěno, že numerické elicitační metody jsou lepe vnímané experty, ovšem u každé elicítace by měla být metodika vybírána také v souladu se znalostí a povoláním/vzděláním expertů [17,18].

Práce si kladla za cíl názorně ukázat proces eHTA v ČR, a to na složitějším příkladě – diagnostickém zdravotnickém prostředku ve velmi raném stavu vývoje. Obecně diagnostická technologie je nejtěžší druh ZP pro HTA, natož pro eHTA, protože se má hodnotit celý diagnosticko-léčebný postup. Jelikož diagnostika sama o sobě neléčí a nezlepšuje kvalitu života pacientů [123].

Základní kardiologické diagnózy jsou známé a postupy řešení pro ně jsou řádně ozkoušené, popsané a zavedené do běžné praxe. Jiná situace je s komplikacemi, obzvláště vzácnějšími. Většinu z nich jsou lékaři připraveni řešit, ale sám o sobě výskyt určitých stavů a komplikací může mít vliv na délku a kvalitu následného života pacientů. Práce se týká ZP v oblasti kardiologie, která je jednou z nejžádanějších oblastí medicíny. Trendem tady je lépe predikovat rizika vzniku komplikací a včasné provést změnu léčebného postupu za účelem prevence samotného vzniku komplikace [126–131].

Přesně takový případ je řešen v rámci mé práce. Hodnocenou diagnostickou technologií je SW, který na základě analýzy parametrů Tpeak-Tend u pacientů se STEMI predikuje riziko vzniku rVF během PCI. I když tato komplikace je docela vzácná (vyskytuje se jen u 1,9 % případů), je její vznik asociován s téměř 3krát větší mortalitou po STEMI (7,9 % vs 23,2 %) [65,67].

Reálná situace a současné praktické postupy pro predikci rVF během PCI u pacientů se STEMI byly také zjištěny v rámci práce rozhovory s kardiology. Ze získaných dat lze odvodit, že všichni experti se orientují a v různé míře používají možné prediktivní hodnocení, ale zároveň u toho uvádějí, že se hlavně řídí schválenými postupy, které zatím neobsahují diagnosticko-terapeutické postupy pro prevenci rVF během PCI. Obecně jsou připraveni na situaci vzniku rVF během PCI a jsou schopni ji řešit, ale na délku a kvalitu života pacienta po výkonu je různými odborníky nahlíženo odlišně. Predikce vzniku rVF během PCI by proto měla být považována za klinicky významnou vzhledem k jejímu možnému vlivu na míru přežití pacientů [57,65,67].

6.3 Biomedicínské inženýrství a eHTA

Biomedicínské inženýrství je dynamickým a transformativním oborem, který podporuje významné změny ve zdravotnictví a značně ovlivňuje výsledky léčby pacientů [126]. V současné době lze usuzovat, že právě biomedicínské inženýrství stojí v popředí transformačních inovací ve zdravotnictví a razí cestu k bezprecedentnímu pokroku [126,132]. Aktuálním trendem ve vývoji nových zdravotnických technologií je mimo jiné zvýšení podílu prediktivních technologií. Zde velkou roli začíná hrát integrace umělé inteligence (AI) a strojového učení (ML) do zdravotnických prostředků, což vede k účinnějším a personalizovaným zdravotním zásahům, včetně výběru vhodných diagnosticko-terapeutických postupů a detekování potenciálních komplikací [126–128,130].

Slibným pomocníkem se stávají sofistikované systémy pro podporu rozhodování, které hrají důležitou roli při plánování zákroků, pomáhají optimalizovat postupy a detekovat potenciální komplikace. Tato spolupráce mezi umělou inteligencí a zdravotníky zvyšuje efektivitu a přesnost rozhodovacích procesů, což v konečném důsledku přináší prospěch pacientům [126].

Dle současné evropské legislativy jsou diagnostické a prediktivní zdravotnické technologie, které na základě patientských dat provádí analýzu, vyhodnocení stavu, predikují rizika a vydávají doporučení k následné léčbě, zdravotnickými prostředky a podléhají regulaci MDR [1]. Pro výrobce to prakticky znamená přípravu rozsáhlého klinického hodnocení a často i provedení klinických zkoušek, což je nedílně spojeno s velkými náklady, časem a nejistotou o výsledcích [133–135]. Z těchto důvodů je na čase aktivně využívat nástroje pro výrobce zdravotnických prostředků, které umožní zmírnění rizik a včasné hodnocení vyvíjených přístrojů a systémů [1,129,133,135].

Klasické HTA se pro případy včasného hodnocení nehodí. U nových a vyvíjejících se technologií často není dostatek vstupních parametrů. Proto je potenciálně zajímavé využívat metod včasného hodnocení (eHTA), které umožní adekvátní následné strategické rozhodnutí výrobce zdravotnického prostředku [4,6,7]. Včasné hodnocení je ekonomickým efektivním nástrojem, který lze aplikovat již před dokončením návrhu prostředku a zjistit investiční potenciál nebo nezbytnost úprav [11,13].

Širší využití podobných metod aktivně podporuje Mezinárodní federace medicínského a biologického inženýrství (IFMBE). Tato organizace mimo jiné upozorňuje na potřebu hlubšího vzdělávání biomedicínských inženýrů v oblasti HTA a eHTA [136]. Zástupci IFMBE prezentovali dílčí metodické doporučení pro provedení eHTA na Světovém kongresu lékařské fyziky a biomedicínského inženýrství, který je koordinován Konferenčním koordinačním výborem Mezinárodní unie pro fyziku a inženýrské vědy v medicíně (IUPESM) [137–139].

Jak bylo zjištěno jedním z vlastních výzkumů, čeští výrobci často včasné hodnocení jako eHTA neznají, ale alespoň částečně včasné hodnocení provádí, i když dle vlastních metodik a postupů.

Výsledky naznačují, že místní výrobci zdravotnických prostředků mají dobře připravené materiály potřebné pro objektivní rozhodování ohledně zahájení návrhu a vývoje technologií, avšak většinou pouze z pohledu vlastních zájmů. Celkový pohled na

přínosy pro zdraví a perspektivy budoucích uživatelů je zvažován spíše izolovaně, bez dostatečného propojení se zdravotnickou ekonomikou [16].

Podobné výsledky jako český výzkum [16] o využití metod eHTA přináší také studie z Anglie [14] a Francie [15]. Jinou situaci ukazuje studie z Nizozemska [13], kde výrobci široce využívají metodiky eHTA [16].

6.4 Metodické postupy a limitace studií

Modely stávající a navrhované technologie byly zpracovány na základě analýzy doporučených postupů odborných společností v oblasti kardiologie [2]. Koncepce nové hodnocené diagnostické kardiologické technologie a stávajícího postupu byla modelována formou rozhodovacího stromu. Obdobnou strategii volili ve svých pracích také Miquel-Cases [68], Hummelink [130], Kip [66], Brandes [71] a Grigore [74].

Nákladová efektivita byla hodnocena metodou CEA, kde efekt byl počítán jako míra přežití v průběhu prvního roku po STEMI řešeného PCI. Metoda CEA byla také analogicky využívána v eHTA studiích Buismana [140], Miquel-Cases [29], Degeling [141], Khoudigian-Sinani [142], Kip [23], Brandes [32], Bojke [143], Grigore [36] a Federici [144].

K hodnocení nákladové efektivity bylo přistupováno tak, že byly hodnoceny scénáře pro různé hodnoty účinnosti rVF-protektivní medikace, a to od 5% do 95%, včetně scénáře pro hodnotu zjištěnou elicitací (71,82%). Tak rozsáhlá variabilita umožnila si představit různé situace, které mohou v klinické praxi reálně nastat. To také má pomoci výrobcům diagnostické technologie podpořit její uvedení na trh a přijmout strategii pro získání výhodné pozice na trhu.

Další metodou, která se aktivně využívá v rámci eHTA je Headroom [22,44,123,145–148]. V rámci headroom analýzy v této práci bylo zjištěno, že hodnocená technologie má značné rezervy ve smyslu akceptovatelného stropu ceny.

Jistou limitací studie je omezení modelování do 1 roku po PCI, a také výběr terapie pro prevenci rVF, která nebyla zkoumána na lidských pacientech, ovšem byla podrobena množství animálních studií [74,78–81,83–88,90–92].

6.5 Budoucí perspektivy výzkumu

Výsledky práce otevírají několik směrů pro následné výzkumy. Jedním z nich je výzkum zaměřený na podporu implementace eHTA procesů v ČR. Tento druh hodnocení ukazuje velký potenciál a perspektivy pro výrobce ZP, ale jeho současné využití je minimální. Načase je aktivní šíření znalostí o eHTA mezi biomedicínskými inženýry a představiteli firem zabývajících se výrobou zdravotnických prostředků. Uspořádání workshopů pomůže názorně předvést eHTA pro specialisty z oboru a integraci do vysokoškolských programů poskytne absolventům širší přehled o inovativních přístupech a zvýhodní jejich pozici na trhu práce.

Praktický postup aplikovaný v této disertační práci může sloužit jako podklad pro vývoj a zavedení uznávaných metodik pro eHTA v ČR. Podrobně popsání instrukce pomohou výrobcům získat relevantní výsledky a hodnotitelům objektivně je posoudit. Práce, a hlavně její metodická část, může sloužit jako osnova návodu pro provedení analogických eHTA výzkumů.

Výsledky analýzy nákladové efektivity technologie, hodnocené v této studii pro predikci rizika vzniku rVF během PCI u pacientů se STEMI, poslouží týmu inženýrů výrobce pro dokončení návrhu a vývoje prostředku. Zároveň pomohou výrobcovi stanovit cenovou a marketingovou strategii. Potenciálně prezentace výsledků takové eHTA studie umožní také najít investory nebo získat státní podporu projektu z programů pro lokální výrobce ZP.

Dílní výsledky práce také poskytují cenné informace pro další klinický výzkum v oblasti prevence rVF u pacientů se STEMI podstupujících PCI. Modelovací studie ukazuje, že i nižší účinnost medikace snižující riziko vzniku rVF může být přínosnou jak pro pacienty, tak i pro zdravotní systém. Proto by si tato oblast zasloužila rozvoj, klinický výzkum a zkoušky pro reálné ověření účinnosti.

7 ZÁVĚR

V rámci disertační práce byla provedena včasná analýza klinicko-ekonomické efektivity navrhované technologie predikce reperfučních komorových fibrilací u pacientů s diagnózou akutní infarkt myokardu s elevací ST segmentu podstupujících perkutánní koronární intervenci.

Diagnostická technologie se ukazuje jako velmi nákladově efektivní. V podmínkách zdravotnictví v ČR by umožnila nejen záchranu životů pacientů, ale také by ušetřila náklady pro plátce zdravotní péče. Z výsledků práce také plyne, že proces včasného hodnocení zdravotnických technologií je v podmínkách České republiky snadno realizovatelný a má potenciál pomoci výrobcům zdravotnických prostředků hodnotit klinicko-ekonomický potenciál nových vyvíjejících se technologií před dokončením jejich návrhu, a tím eliminovat zbytečné výdaje. Dílčí výsledky práce také poskytují cenné informace pro další klinický výzkum v oblasti prevence rVF i.v. podáním melatoninu pacientům se STEMI a diagnostikovaným rizikem komplikace před/během PCI.

Metodický postup včasného hodnocení navržený v této práci je aplikovatelný i na jiné diagnostické a terapeutické zdravotnické prostředky a může sloužit jako podklad pro vývoj a zavedení uznávaných metodik pro eHTA v ČR.

Realizace včasného hodnocení není časově náročná a ani nevyžaduje velké náklady, přesto výsledek takové analýzy umožňuje výrobcům ZP najít správný směr pro dokončení návrhu a vývoje prostředků, dosáhnout optimální účinnosti, prezentovat koncepci a najít investory, připravit se na klinické hodnocení, CE certifikaci, zařazení do úhradového systému a případně i na celostátní HTA procesy.

VÝČET PUBLIKACÍ A DALŠÍCH ČINNOSTÍ

Publikace

Simonova, M., *Monitoring Extremely Premature Newborns with IVH using NIRS: One Patient Case Study* International Journal of Biomedicine. 2016, 6(4), 290-293. ISSN 2158-0529. DOI: 10.21103/Article6(4)_CR1

Simonova, M., Rogalewicz, V., Donin, G., Kneppo, P., *Practical Use of Early Stage Health Technology Assessment of Medical Devices: Systematic Literature Review*, © Springer Nature Switzerland AG 2020, J. Henriques et al. (Eds.): MEDICON 2019, IFMBE Proceedings 76, pp. 1–10, 2020. DOI: 10.1007/978-3-030-31635-8_127

Gorelova, M., Rysankova, K., Donin, G., Kneppo, P., Rogalewicz, V., *Comparison of Elicitation Approaches in Early Stage HTA Applied on Artificial Thymus for Patients with DiGeorge Syndrome*. Healthcare. 2023; 11(22):3002. DOI: 10.3390/healthcare11223002

Gorelova, M.; Ptáčková, Z.; Hospodková, P.; Rogalewicz, V., *Early stage health technology assessment: still unknown helper of medical device manufacturers*, In: Proceedings of 2023 E-Health and Bioengineering Conference (EHB). Iasi: Gr. T. Popa University of Medicine and Pharmacy, 2023. ISBN 979-8-3503-2887-5 and In: Advances in Digital Health and Medical Bioengineering. Proceedings of the 11th International Conference on E-Health and Bioengineering (EHB-2023). Cham: Springer Nature Publishing AG, 2024. IFMBE PROCEEDINGS. ISSN 1680-0737. DOI: 10.1007/978-3-031-62520-6_5

Gorelova, M., Sedova, K., Durkina, A., Kneppo, P., *Elicitation within eHTA: efficacy of melatonin medication for STEMI patients with detected high risk of reperfusion ventricular fibrillation during PCI*. Clinician and Technology, 2024. accepted for print

Gorelova, M., Donin, G., Kneppo, P., *Early Health Technology Assessment of diagnostic cardiology technology for reperfusion VF prediction of STEMI patients indicated for PCI*. Health and Technology, 2024. under review

Vystoupení na konferencích

Simonova, M., *Early Stage HTA*, [Nepublikovaná přednáška]. FBMI ČVUT, Workshop Hodnocení zdravotnických prostředků. 17.05.2018.

Simonova, M., *Practical Use of Early Stage Health Technology Assessment of Medical Devices*, XV Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing MEDICON 2019, 25-27.09.2019, Portugal.

Gorelova, M., *Early stage health technology assessment: still unknown helper of medical device manufacturers*, E-Health and Bioengineering Conference (EHB). Iasi: Gr. T. Popa University of Medicine and Pharmacy, 9-10.11.2023, Bucharest, Romania.

Projekty

Řešitel projektu „Analýza možností institucionální implementace hodnocení zdravotnických prostředků v rané fázi životního cyklu do systému zdravotnictví České republiky“

- Studentská grantová soutěž ČVUT
- SGS19/206/OHK5/3T/17

LITERATURA

- [1] 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. 2017.
- [2] Goodman C. HTA 101: Introduction to Health Technology Assessment. 2014.
- [3] WHO. Resolutions and decisions, annexes – document WHASS1/2006–WHA60/2007/REC/1. Geneva: 2007.
- [4] Rogalewicz V. Nové trendy v HTA. *Ekonomie ve Zdravotnictví a Hodnocení Zdravotnických Technologií* 2017;3:20–2.
- [5] Gyldmark M, Lampe K, Ruof J, Pöhlmann J, Hebborn A, Kristensen FB. IS THE EUNETHTA HTA CORE MODEL® FIT FOR PURPOSE? EVALUATION FROM AN INDUSTRY PERSPECTIVE. *Int J Technol Assess Health Care* 2018;34:458–63.
<https://doi.org/10.1017/S0266462318000594>.
- [6] Rogalewicz V. Health technology assessment (HTA): zdroj podpůrných informací pro strategické rozhodování. . *Ekonomie ve Zdravotnictví* 2015;1:12–8.
- [7] Rogalewicz V. Včasné hodnocení zdravotnických technologií. *Ekonomie ve Zdravotnictví a Hodnocení Zdravotnických Technologií* 2018;4:31–4.

- [8] Pecchia L, Craven MP. Early stage Health Technology Assessment (HTA) of biomedical devices. The MATCH experience, 2013.
https://doi.org/10.1007/978-3-642-29305-4_401.
- [9] Drummond M, Griffin A, Tarricone R. Economic Evaluation for Devices and Drugs—Same or Different? *Value in Health* 2009;12:402–4.
https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2008.00476_1.x.
- [10] Fasterholdt I, Krahn M, Kidholm K, Yderstræde KB, Pedersen KM. Review of early assessment models of innovative medical technologies. *Health Policy (New York)* 2017;121:870–9.
<https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2017.06.006>.
- [11] IJzerman MJ, Koffijberg H, Fenwick E, Krahn M. Emerging Use of Early Health Technology Assessment in Medical Product Development: A Scoping Review of the Literature. *Pharmacoeconomics* 2017;35:727–40.
<https://doi.org/10.1007/s40273-017-0509-1>.
- [12] Fanourgiakis J, Kanoupakis E. Health technology assessment (HTA): a brief introduction of history and the current status in the field of cardiology under the economic crisis. *J Evid Based Med* 2015;8:161–4.
<https://doi.org/10.1111/jebm.12171>.
- [13] Markiewicz K, Van Til J, IJzerman M. Early Assessment of Medical Devices in Development for Company Decision Making: an Exploration of Best Practices. *J Commer Biotechnol* 2017;23:15–30.
<https://doi.org/10.5912/jcb780>.
- [14] Craven MP, Allsop MJ, Morgan SP, Martin JL. Engaging with economic evaluation methods: insights from small and medium enterprises in the

- UK medical devices industry after training workshops. *Health Res Policy Syst* 2012;10:29. <https://doi.org/10.1186/1478-4505-10-29>.
- [15] Manetti S, Burns RM, Turchetti G. Evidence-gathering across industry and academia on early Health Technology Assessment (HTA) of medical devices: survey design and piloting, 2018, p. 631–4. https://doi.org/10.1007/978-981-10-5122-7_158.
- [16] Gorelova M, Ptáčková Z, Hospodková P, Rogalewicz V. Early stage health technology assessment: still unknown helper of medical device manufacturers. *Advances in Digital Health and Medical Bioengineering. Proceedings of the 11th International Conference on E-Health and Bioengineering (EHB-2023)*, Springer Nature Publishing AG; 2024.
- [17] Simonova M, Rogalewicz V, Donin G, Kneppo P. Practical Use of Early Stage Health Technology Assessment of Medical Devices: Systematic Literature Review, 2020, p. 1047–56. https://doi.org/10.1007/978-3-030-31635-8_127.
- [18] Gorelova M, Rysankova K, Donin G, Kneppo P, Rogalewicz V. Comparison of Elicitation Approaches in Early Stage HTA Applied on Artificial Thymus for Patients with DiGeorge Syndrome. *Healthcare* 2023;11:3002. <https://doi.org/10.3390/healthcare11223002>.
- [19] Rogalewicz V. Health technology assessment (HTA): a source of supporting information for strategic decision-making. *Economics in healthcare. Ekonomie Zdravotnictví* 2015;1.
- [20] John Paul Gosling. *Methods for eliciting expert opinion to inform health technology assessment*. 2014.

- [21] Drummond MF, Barbieri M, Wong JB. Analytic Choices in Economic Models of Treatments for Rheumatoid Arthritis: What Makes a Difference? *Medical Decision Making* 2005;25:520–33.
<https://doi.org/10.1177/0272989X05280561>.
- [22] Markiewicz K, van Til JA, Steuten LMG, IJzerman MJ. Commercial viability of medical devices using Headroom and return on investment calculation. *Technol Forecast Soc Change* 2016;112:338–46.
<https://doi.org/10.1016/j.techfore.2016.07.041>.
- [23] Kip MM, Steuten LM, Koffijberg H, IJzerman MJ, Kusters R. Using expert elicitation to estimate the potential impact of improved diagnostic performance of laboratory tests: a case study on rapid discharge of suspected non–ST elevation myocardial infarction patients. *J Eval Clin Pract* 2018;24:31–41. <https://doi.org/10.1111/jep.12626>.
- [24] Alemao E, Al MJ, Boonen AA, Stevenson MD, Verstappen SMM, Michaud K, et al. Conceptual model for the health technology assessment of current and novel interventions in rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2018;13:e0205013. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205013>.
- [25] Roberts M, Russell LB, Paltiel AD, Chambers M, McEwan P, Krahn M. Conceptualizing a Model: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-2. *Value in Health* 2012;15:804–11.
<https://doi.org/10.1016/j.jval.2012.06.016>.
- [26] Huygens SA, Rutten-van Mölken MPMH, Bekkers JA, Bogers AJJC, Bouten CVC, Chamuleau SAJ, et al. Conceptual model for early health technology assessment of current and novel heart valve interventions. *Open Heart* 2016;3:e000500. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2016-000500>.

- [27] GANTNER-BÄR M, DJANATLIEV A, PROKOSCH H-U, SEDLMAYR M. Conceptual Modeling for Prospective Health Technology Assessment. *Quality of Life through Quality of Information* 2012;33–7.
- [28] Cao Q, Postmus D, Hillege HL, Buskens E. Probability Elicitation to Inform Early Health Economic Evaluations of New Medical Technologies: A Case Study in Heart Failure Disease Management. *Value in Health* 2013;16:529–35. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.02.008>.
- [29] Miquel-Cases A, Schouten PC, Steuten LMG, Retèl VP, Linn SC, van Harten WH. (Very) Early technology assessment and translation of predictive biomarkers in breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2017;52:117–27. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.11.008>.
- [30] de Vos J, Visser LA, de Beer AA, Fornasa M, Thorat PJ, Elbers PWG, et al. The Potential Cost-Effectiveness of a Machine Learning Tool That Can Prevent Untimely Intensive Care Unit Discharge. *Value in Health* 2022;25:359–67. <https://doi.org/10.1016/J.JVAL.2021.06.018>.
- [31] Federic C, Torbica A. Expanding the Role of Early Health Economic Modelling in Evaluation of Health Technologies Comment on “Problems and Promises of Health Technologies: The Role of Early Health Economic Modeling.” *Int J Health Policy Manag* 2020. <https://doi.org/10.15171/ijhpm.2020.18>.
- [32] Brandes A, Sinner MF, Käab S, Rogowski WH. Early decision-analytic modeling – a case study on vascular closure devices. *BMC Health Serv Res* 2015;15:486. <https://doi.org/10.1186/s12913-015-1118-3>.

- [33] Kolominsky-Rabas PL, Kriza C, Djanatljev A, Meier F, Uffenorde S, Radeleff J, et al. Health Economic Impact of a Pulmonary Artery Pressure Sensor for Heart Failure Telemonitoring: A Dynamic Simulation. *Telemedicine and E-Health* 2016;22:798–808.
<https://doi.org/10.1089/tmj.2015.0226>.
- [34] Soares MO, Saramago G, Pedro R. Eliciting Beliefs in Health Technology Assessments to Characterize Uncertainties. *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, Outcomes Research in Latin America* 2013;1.
- [35] Smith V, Warty R, Nair A, Krishnan S, Sursas JA, da Silva Costa F, et al. Defining the clinician’s role in early health technology assessment during medical device innovation – a systematic review. *BMC Health Serv Res* 2019;19:514. <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4305-9>.
- [36] Grigore B, Peters J, Hyde C, Stein K. A comparison of two methods for expert elicitation in health technology assessments. *BMC Med Res Methodol* 2016;16:85. <https://doi.org/10.1186/s12874-016-0186-3>.
- [37] Garthwaite PH, Kadane JB, O’Hagan A. Statistical Methods for Eliciting Probability Distributions. *J Am Stat Assoc* 2005;100:680–701.
<https://doi.org/10.1198/0162145050000000105>.
- [38] Grigore B, Peters J, Hyde C, Stein K. Methods to Elicit Probability Distributions from Experts: A Systematic Review of Reported Practice in Health Technology Assessment. *Pharmacoeconomics* 2013;31:991–1003.
<https://doi.org/10.1007/s40273-013-0092-z>.
- [39] SUKL. Postup pro posuzování analýzy nákladové efektivity. 2022.

- [40] Tan-Torres T. Making choices in health : WHO guide to cost-effectiveness analysis. 2003.
- [41] Otawova R, Kamensky V, Hasenohrlova P, Rogalewicz V. Cost-Effectiveness Studies on Medical Devices: Application in Cardiology, 2015, p. 163–74. https://doi.org/10.1007/978-3-319-16483-0_16.
- [42] Organization WH, Baltussen RMPM, Adam T, Tan-Torres Edejer T, Hutubessy RCW, Acharya A, et al. Making choices in health : WHO guide to cost-effectiveness analysis / edited by T. Tan-Torres Edejer ... [et al] 2003:CD-ROM on front fly-leaf.
- [43] Smith AF, Sutton A, Shinkins B. EARLY COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF NEW MEDICAL TESTS: RESPONSE. *Int J Technol Assess Health Care* 2016;32:324–5. <https://doi.org/10.1017/S026646231600043X>.
- [44] Girling A, Lilford R, Cole A, Young T. HEADROOM APPROACH TO DEVICE DEVELOPMENT: CURRENT AND FUTURE DIRECTIONS. *Int J Technol Assess Health Care* 2015;31:331–8. <https://doi.org/10.1017/S0266462315000501>.
- [45] Sculpher M, Drummond M, Buxton M. The Iterative Use of Economic Evaluation as Part of the Process of Health Technology Assessment. *J Health Serv Res Policy* 1997;2:26–30. <https://doi.org/10.1177/135581969700200107>.
- [46] Cosh E, Girling A, Lilford R, McAteer H, Young T. Investing in new medical technologies: A decision framework. *J Commer Biotechnol* 2007;13:263–71. <https://doi.org/10.1057/palgrave.jcb.3050062>.

- [47] McAteer H, Cosh E, Freeman G, Pandit A, Wood P, Lilford R. Cost-effectiveness analysis at the development phase of a potential health technology: examples based on tissue engineering of bladder and urethra. *J Tissue Eng Regen Med* 2007;1:343–9. <https://doi.org/10.1002/term.36>.
- [48] Vallejo-Torres L, Steuten L, Parkinson B, Girling AJ, Buxton MJ. Integrating Health Economics Into the Product Development Cycle. *Medical Decision Making* 2011;31:596–610. <https://doi.org/10.1177/0272989X10388041>.
- [49] Castaldo R, Federici C, Pecchia L. *Clinical Engineering Handbook*. Second. 2020.
- [50] Steuten LMG. Early Stage Health Technology Assessment for Precision Biomarkers in Oral Health and Systems Medicine. *OMICS* 2016;20:30–5. <https://doi.org/10.1089/omi.2015.0174>.
- [51] Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB. Model Transparency and Validation. *Medical Decision Making* 2012;32:733–43. <https://doi.org/10.1177/0272989X12454579>.
- [52] Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EAL, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel AD. Model Parameter Estimation and Uncertainty Analysis. *Medical Decision Making* 2012;32:722–32. <https://doi.org/10.1177/0272989X12458348>.
- [53] World Health Organization, Regional Office for Europe. Economic cost of the health impact of air pollution in Europe: clean air, health and wealth. World Health Organization. Regional Office for Europe; 2015.

- [54] Kolář J. Cardiology for intensive care nurses. 4th ed. Prague: Galén; 2009.
- [55] ÚZIS ČR. Hospitalization in hospitals in the CR 2019 2021.
- [56] Bělohávek J. ECG in acute cardiology: a guide for intensive care and routine clinical practice. 2nd ed. Prague: Maxdorf; 2014.
- [57] Kala P, Mates M, Želízko M, Rokyta R, Ošťádal P. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor Vasa* 2017;59:e613–44.
<https://doi.org/10.1016/j.crvasa.2017.10.008>.
- [58] Walters K, Lippincott W, Lippincott W. Kardiologie pro sestry. 1st ed. Praha: Grada; 2013.
- [59] Mates M, Němec P, Želízko M, Harrer J, Kala P. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology, Czech Interventional Cardiology Association, Czech Society for Cardiovascular Surgery of CLS JEP. *Cor Vasa* 2019;61:e123–56. <https://doi.org/10.33678/cor.2019.009>.
- [60] ÚZIS ČR. Provedené kardiovaskulární intervence v období 2005–2021. 2023.
- [61] NZIS. Healthcare Of The Czech Republic: Brief overview of data from the National Register of Cardiovascular Interventions for the period 2005–2019. NZIS REPORT No. R02 (12/2020). 2020.
- [62] Ministerstvo zdravotnictví ČR. Věstník MZ č.4/2016. Praha: 2016.

- [63] Táborský M, Kautzner J, Linhart A. Cardiology I. 2nd ed. Prague: Mladá fronta; 2018.
- [64] Bulava A. Kardiologie pro nelékařské zdravotnické obory. Praha: Grada; 2017.
- [65] García-García C, Oliveras T, Rueda F, Pérez-Fernández S, Ferrer M, Serra J, et al. Primary Ventricular Fibrillation in the Primary Percutaneous Coronary Intervention ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Era (from the “Codi IAM” Multicenter Registry). *Am J Cardiol* 2018;122:529–36. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.04.054>.
- [66] Jabbari R, Risgaard B, Fosbøl EL, Scheike T, Philbert BT, Winkel BG, et al. Factors Associated With and Outcomes After Ventricular Fibrillation Before and During Primary Angioplasty in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2015;116:678–85. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.05.037>.
- [67] Demidova MM, Carlson J, Erlinge D, Platonov PG. Predictors of Ventricular Fibrillation at Reperfusion in Patients With Acute ST-Elevation Myocardial Infarction Treated by Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 2015;115:417–22. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.11.025>.
- [68] Demidova MM, Carlson J, Erlinge D, Azarov JE, Platonov PG. Prolonged Tpeak-Tend interval is associated with ventricular fibrillation during reperfusion in ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2019;280:80–3. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.01.008>.

- [69] Reiter RJ, Tan DX, Galano A. Melatonin: Exceeding Expectations. *Physiology* 2014;29:325–33. <https://doi.org/10.1152/physiol.00011.2014>.
- [70] Reiter RJ, Rosales-Corral S, Tan DX, Jou MJ, Galano A, Xu B. Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: one of evolution's best ideas. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2017;74:3863–81. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2609-7>.
- [71] Moore RY. Neural control of the pineal gland. *Behavioural Brain Research* 1995;73:125–30. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(96\)00083-6](https://doi.org/10.1016/0166-4328(96)00083-6).
- [72] Bermudez-Gonzalez JL, Sanchez-Quintero D, Proaño-Bernal L, Santana-Apreza R, Jimenez-Chavarria MA, Luna-Alvarez-Amezquita JA, et al. Role of the Antioxidant Activity of Melatonin in Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. *Antioxidants* 2022;11:627. <https://doi.org/10.3390/antiox11040627>.
- [73] Pandi-Perumal SR, Trakht I, Srinivasan V, Spence DW, Maestroni GJM, Zisapel N, et al. Physiological effects of melatonin: Role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Prog Neurobiol* 2008;85:335–53. <https://doi.org/10.1016/J.PNEUROBIO.2008.04.001>.
- [74] Ekmekcioglu C, Haslmayer P, Philipp C, Mehrabi MR, Glogar HD, Grimm M, et al. EXPRESSION OF THE MT₁ MELATONIN RECEPTOR SUBTYPE IN HUMAN CORONARY ARTERIES. *Journal of Receptors and Signal Transduction* 2001;21:85–91. <https://doi.org/10.1081/RRS-100107144>.
- [75] Ekmekcioglu C, Thalhammer T, Humpeler S, Mehrabi MR, Glogar HD, Hölzenbein T, et al. The melatonin receptor subtype MT₂ is present in the

- human cardiovascular system. *J Pineal Res* 2003;35:40–4.
<https://doi.org/10.1034/j.1600-079X.2003.00051.x>.
- [76] Baker J, Kimpinski K. Role of melatonin in blood pressure regulation: An adjunct anti-hypertensive agent. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2018;45:755–66. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12942>.
- [77] Nosjean O, Ferro M, Cogé F, Beauverger P, Henlin J-M, Lefoulon F, et al. Identification of the Melatonin-binding Site MT 3 as the Quinone Reductase 2. *Journal of Biological Chemistry* 2000;275:31311–7. <https://doi.org/10.1074/jbc.M005141200>.
- [78] Kaneko S, Okumura K, Numaguchi Y, Matsui H, Murase K, Mokuno S, et al. Melatonin scavenges hydroxyl radical and protects isolated rat hearts from ischemic reperfusion injury. *Life Sci* 2000;67:101–12. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(00\)00607-X](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(00)00607-X).
- [79] Salie R, Harper I, Cillie C, Genade S, Huisamen B, Moolman J, et al. Melatonin Protects Against Ischaemic-reperfusion Myocardial Damage. *J Mol Cell Cardiol* 2001;33:343–57. <https://doi.org/10.1006/jmcc.2000.1306>.
- [80] Sahna E, Parlakpınar H, Turkoz Y, Acet A. Protective effects of melatonin on myocardial ischemia/reperfusion induced infarct size and oxidative changes. *Physiol Res* 2005;54:491–5.
- [81] Lochner A, Marais E, Huisamen B. Melatonin and cardioprotection against ischaemia/reperfusion injury: What’s new? A review. *J Pineal Res* 2018;65:e12490. <https://doi.org/10.1111/jpi.12490>.

- [82] Blatt CM, Rabinowitz SH, Lown B. Central serotonergic agents raise the repetitive extrasystole threshold of the vulnerable period of the canine ventricular myocardium. *Circ Res* 1979;44:723–30.
<https://doi.org/10.1161/01.RES.44.5.723>.
- [83] Tan D-X, Manchester LC, Reiter RJ, Qi W, Kim SJ, El-Sokkary GH. Ischemia/reperfusion-induced arrhythmias in the isolated rat heart: Prevention by melatonin. *J Pineal Res* 1998;25:184–91.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.1998.tb00558.x>.
- [84] Lagneux C, Joyeux M, Demenge P, Ribuot C, Godin-Ribuot D. Protective effects of melatonin against ischemia-reperfusion injury in the isolated rat heart. *Life Sci* 2000;66:503–9. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(99\)00620-7](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(99)00620-7).
- [85] Lee Y-M, Chen H-R, Hsiao G, Sheu J-R, Wang J-J, Yen M-H. Protective effects of melatonin on myocardial ischemia/reperfusion injury in vivo. *J Pineal Res* 2002;33:72–80. <https://doi.org/10.1034/j.1600-079X.2002.01869.x>.
- [86] Vazan R, Pancza D, Béder I, Styk J. Ischemia-reperfusion injury--antiarrhythmic effect of melatonin associated with reduced recovering of contractility. *Gen Physiol Biophys* 2005;24:355–9.
- [87] Diez ER, Prados LV, Carrión A, Ponce ZAZ, Miatello RM. A novel electrophysiologic effect of melatonin on ischemia/reperfusion-induced arrhythmias in isolated rat hearts. *J Pineal Res* 2009;46:155–60.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2008.00643.x>.
- [88] Diez ER, Renna NF, Prado NJ, Lembo C, Ponce Zumino AZ, Vazquez-Prieto M, et al. Melatonin, given at the time of reperfusion, prevents

- ventricular arrhythmias in isolated hearts from fructose-fed rats and spontaneously hypertensive rats. *J Pineal Res* 2013;55:166–73.
<https://doi.org/10.1111/jpi.12059>.
- [89] Benova T, Viczenczova C, Radosinska J, Bacova B, Knezl V, Dosenko V, et al. Melatonin attenuates hypertension-related proarrhythmic myocardial maladaptation of connexin-43 and propensity of the heart to lethal arrhythmias. *Can J Physiol Pharmacol* 2013;91:633–9.
<https://doi.org/10.1139/cjpp-2012-0393>.
- [90] Sedova KA, Bernikova OG, Cuprova JI, Ivanova AD, Kutaeva GA, Pliss MG, et al. Association Between Antiarrhythmic, Electrophysiological, and Antioxidative Effects of Melatonin in Ischemia/Reperfusion. *International Journal of Molecular Sciences Article Int J Mol Sci* 2019;20:6331.
<https://doi.org/10.3390/ijms20246331>.
- [91] Durkina A V, Bernikova OG, Mikhaleva NJ, Paderin NM, Sedova KA, Gonotkov MA, et al. Melatonin pretreatment does not modify extrasystolic burden in the rat ischemia-reperfusion model. *J Physiol Pharmacol* 2021;72. <https://doi.org/10.26402/jpp.2021.1.15>.
- [92] Bernikova OG, Tsvetkova AS, Ovechkin AO, Demidova MM, Azarov JE, Platonov PG. ECG Markers of Acute Melatonin Treatment in a Porcine Model of Acute Myocardial Ischemia. *Int J Mol Sci* 2022;23:11800.
<https://doi.org/10.3390/ijms231911800>.
- [93] Sedova KA, Demidova MM, Azarov JE, Hejda J, Carlson J, Bernikova OG, et al. Terminal T-wave inversion predicts reperfusion tachyarrhythmias in STEMI. *J Electrocardiol* 2022;71:28–31.
<https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2021.12.008>.

- [94] Guardiola-Lemaitre B. Toxicology of Melatonin. *J Biol Rhythms* 1997;12:697–706. <https://doi.org/10.1177/074873049701200627>.
- [95] Voordouw BC, Euser R, Verdonk RE, Alberda BT, de Jong FH, Drogendijk AC, et al. Melatonin and melatonin-progestin combinations alter pituitary-ovarian function in women and can inhibit ovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:108–17. <https://doi.org/10.1210/jcem.74.1.1727807>.
- [96] Mantle D, Smits M, Boss M, Miedema I, van Geijlswijk I. Efficacy and safety of supplemental melatonin for delayed sleep–wake phase disorder in children: an overview. *Sleep Med X* 2020;2:100022. <https://doi.org/10.1016/j.sleepx.2020.100022>.
- [97] Ivlev I, Kneppo P, Barták M. Method for selecting expert groups and determining the importance of experts' judgments for the purpose of managerial decision-making tasks in health system . *E+M Ekonomie a Management* 2015;18:57–72. <https://doi.org/10.15240/tul/001/2015-2-005>.
- [98] Golubkov E. *Marketing Research: Theory, Methodology and Practice*. Finpress; 2008.
- [99] U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. 2017.
- [100] Kotherová Z, Caithamlová M, Nemec J, Dolejšová K. The Use of Diagnosis-Related Group-Based Reimbursement in the Czech Hospital Care System. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:5463. <https://doi.org/10.3390/ijerph18105463>.

- [101] Busse R, Geissler A, Aaviksoo A, Cots F, Hakkinen U, Kobel C, et al. Diagnosis related groups in Europe: moving towards transparency, efficiency, and quality in hospitals? *BMJ* 2013;346:f3197–f3197. <https://doi.org/10.1136/bmj.f3197>.
- [102] Zvolský M, Vyhnanovská P. Metodika implementace klasifikace hospitalizačních procedur (khp) integrací do seznamu zdravotních výkonů nebo číselníku DRG markerů. Prague: 2023.
- [103] Cook A, Averett S. Do hospitals respond to changing incentive structures? Evidence from Medicare's 2007 DRG restructuring. *J Health Econ* 2020;73:102319. <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2020.102319>.
- [104] ČESKO. Vyhláška č. 243/2021 Sb., vyhláška, kterou se mění vyhláška č. 134/1998 Sb., kterou se vydává seznam zdravotních výkonů s bodovými hodnotami, ve znění pozdějších předpisů. Czech Republic: © AION CS 2010–2024; 2021.
- [105] MPSV ČR. Informační systém o průměrném výdělku. 2023.
- [106] Ministry of Health of Czech republic. Seznam center vysoce specializované komplexní kardiovaskulární péče a center vysoce specializované kardiovaskulární péče. Prague: 2023.
- [107] Špinar J, Vítovec J, Špinarová L. Farmakoterapie po infarktu myokardu. *Interní Medicína pro Praxi* 2011;13:378–82.
- [108] Šimek S. Ischemická choroba srdeční – Péče o pacienta po infarktu myokardu. *Medicina Pro Praxi* 2007;4:395–9.

- [109] Přeček J, Hutýra M. Farmakoterapie po akutním koronárním syndromu – jaká je ta správná volba? *Interní Medicína pro Praxi* 2015;17:264–6.
- [110] Ošťádal P, Táborský M, Linhart A, Vrablík M, Češka R, Cífková R, et al. 2022 Summary of recommendations for long-term secondary prevention after myocardial infarction. *Cor Vasa* 2022;64:7–28.
<https://doi.org/10.33678/cor.2021.140>.
- [111] Ošťádal P, Táborský M, Linhart A, Vrablík M, Češka R, Cífková R, et al. (Summary of the recommendations for long-term secondary prevention after myocardial infarction). *Cor Vasa* 2019;61:471–80.
<https://doi.org/10.33678/cor.2019.064>.
- [112] Mercado MG, Smith DK, McConnon ML. Myocardial infarction: management of the subacute period. *Am Fam Physician* 2013;88:581–8.
- [113] Vítovec J, Špinarová L, Špinar J. Péče o pacienta po infarktu myokardu. *Medicína Po Promoci* 2011.
- [114] Táborský M, Kautzner J, Bytešník J, Čihák R, Haman L, Heinc P, et al. Zásady pro implantace kardiostimulátorů, implantabilních kardioverterů-defibrilátorů a systémů pro srdeční resynchronizační léčbu 2009. *Cor Vasa* 2009;51:602–14. <https://doi.org/10.33678/cor.2009.147>.
- [115] Peichl P, Bulava A, Toman O, Kautzner J. (2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death.). *Cor Vasa* 2023;65:186–235.
<https://doi.org/10.33678/cor.2023.023>.

- [116] McHaney R. Computer Simulation: A Practical Perspective. San Diego: Academic Press; 1991.
- [117] Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJP, Komajda M, et al. Effects of Torcetrapib in Patients at High Risk for Coronary Events. *New England Journal of Medicine* 2007;357:2109–22.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706628>.
- [118] Bratley P, Fox BL, Schrage LE. A Guide to Simulation. New York, NY: Springer US; 1983. <https://doi.org/10.1007/978-1-4684-0167-7>.
- [119] Law AM, Kelton WD. Simulation Modeling and Analysis. 4th ed. New York : McGraw-Hill; 2007.
- [120] Thesen A, Travis LE. Simulation For Decision Making. An Introduction. 1989 Winter Simulation Conference Proceedings, IEEE; 1992, p. 9–18.
<https://doi.org/10.1109/WSC.1989.718656>.
- [121] Bertram MY, Lauer JA, Stenberg K, Edejer TTT. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Interventions for Priority Setting in the Health System: An Update From WHO CHOICE. *Int J Health Policy Manag* 2021.
<https://doi.org/10.34172/ijhpm.2020.244>.
- [122] Alberini A, Ščasný M. Context and the VSL: Evidence from a Stated Preference Study in Italy and the Czech Republic. *SSRN Electronic Journal* 2010. <https://doi.org/10.2139/ssrn.1627983>.
- [123] Chapman AM, Taylor CA, Girling AJ. PRM22 The Headroom Method of Early Economic Evaluation of Medical Devices: A Useful Tool for Device

Developers? Value in Health 2012;15:A463–4.

<https://doi.org/10.1016/j.jval.2012.08.1486>.

- [124] Koubová M. V lednu začne platit nová metodika VZP pro zařazování ZUM do úhrad. Přináší převratné novinky. Zdravotnický Deník 2022. <https://www.zdravotnickydenik.cz/2022/12/v-lednu-zacne-platit-nova-metodika-vzp-pro-zarazovani-zum-do-uhrad-prinasi-prevratne-novinky/> (accessed July 3, 2024).
- [125] Ulrichová P. HTA u zdravotnických prostředků je třeba zavádět postupně, na základě konsensu a v souladu se zákone. CzechMed 2020. <https://www.czechmed.cz/post/hta-u-zdravotnick%C3%BDch-prost%C5%99edk%C5%AF-je-t%C5%99eba-zav%C3%A1d%C4%9Bt-postupn%C4%9B-na-z%C3%A1klad%C4%9B-konsensu-a-v-souladu-se-z%C3%A1kone> (accessed July 3, 2024).
- [126] Evangel Chinyere Anyanwu, Femi Osasona, Opeoluwa Oluwanifemi Akomolafe, Jane Osareme Ogugua, Tolulope Olorunsogo, Ebere Rosita Daraojimba. Biomedical engineering advances: A review of innovations in healthcare and patient outcomes. International Journal of Science and Research Archive 2024;11:870–82. <https://doi.org/10.30574/ijsra.2024.11.1.0139>.
- [127] Solomon DD, Sonia, Kumar K, Kanwar K, Iyer S, Kumar M. Extensive Review on the Role of Machine Learning for Multifactorial Genetic Disorders Prediction. Archives of Computational Methods in Engineering 2024;31:623–40. <https://doi.org/10.1007/s11831-023-09996-9>.

- [128] Adebukola AA, Navya AN, Jordan FJ, Jenifer NJ, Begley RD. Cyber Security as a Threat to Health Care. *Journal of Technology and Systems* 2022;4:32–64. <https://doi.org/10.47941/jts.1149>.
- [129] Fraser AG, Byrne RA, Kautzner J, Butchart EG, Szymański P, Leggeri I, et al. Implementing the new European Regulations on medical devices — clinical responsibilities for evidence-based practice: a report from the Regulatory Affairs Committee of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2020;41:2589–96. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa382>.
- [130] Evangel Chinyere Anyanwu, Chiamaka Chinaemelum Okongwu, Tolulope O Olorunsogo, Oluwatoyin Ayo-Farai, Femi Osasona, Obinna Donald Daraojimba. ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN HEALTHCARE: A REVIEW OF ETHICAL DILEMMAS AND PRACTICAL APPLICATIONS. *International Medical Science Research Journal* 2024;4:126–40. <https://doi.org/10.51594/imsrj.v4i2.755>.
- [131] Elbarbary M. Health technology assessment (HTA) in cardiac field. *J Saudi Heart Assoc* 2010;22:77–84. <https://doi.org/10.1016/j.jsha.2010.02.012>.
- [132] Bhatia D, Paul S, Acharjee T, Ramachairy SS. Biosensors and their widespread impact on human health. *Sensors International* 2024;5:100257. <https://doi.org/10.1016/j.sintl.2023.100257>.
- [133] Climedo Health GmbH. Survey: EU MDR will cost many manufacturers more than 5% of annual turnover. Climedo Health GmbH 2020. <https://climedo.de/en/press/survey-eu-mdr-will-cost-many-manufacturers-more-than-5-of-annual-turnover/> (accessed July 3, 2024).

- [134] Selker HP, Gorman S, Kaitin KI. EFFICACY-TO-EFFECTIVENESS CLINICAL TRIALS. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2018;129:279–300.
- [135] Kearney B, McDermott O. The Challenges for Manufacturers of the Increased Clinical Evaluation in the European Medical Device Regulations: A Quantitative Study. *Ther Innov Regul Sci* 2023;57:783–96. <https://doi.org/10.1007/s43441-023-00527-z>.
- [136] IFMBE. Strategic Plan. IFMBE 2023. <https://ifmbe.org/about-ifmbe/strategic-plan/> (accessed July 3, 2024).
- [137] IFMBE. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2024. <https://ifmbe.org/events/world-congress/> (accessed July 7, 2024).
- [138] Hummel M, Pecchia L, Ni M, Borsci S, Manetti S, Kubátová I, et al. IFMBE HTAD Guidelines on eHTA. World Congress on Medical Physics & Biomedical Engineering. Book of Abstracts, Prague: 2018.
- [139] Pecchia L, Pallikarakis N, Magjarevic R, Iadanza E. Health Technology Assessment and Biomedical Engineering: Global trends, gaps and opportunities. *Med Eng Phys* 2019;72:19–26. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2019.08.008>.
- [140] Buisman LR, Rutten-van Mölken MPMH, Postmus D, Luime JJ, Uyl-de Groot CA, Redekop WK. THE EARLY BIRD CATCHES THE WORM: EARLY COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF NEW MEDICAL TESTS. *Int J Technol Assess Health Care* 2016;32:46–53. <https://doi.org/10.1017/S0266462316000064>.

- [141] Degeling K, Schivo S, Mehra N, Koffijberg H, Langerak R, de Bono JS, et al. Comparison of Timed Automata with Discrete Event Simulation for Modeling of Biomarker-Based Treatment Decisions: An Illustration for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Value in Health* 2017;20:1411–9. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.05.024>.
- [142] Khoudigian-Sinani S, Blackhouse G, Levine M, Thabane L, O'Reilly D. The premarket assessment of the cost-effectiveness of a predictive technology “Straticyte™” for the early detection of oral cancer: a decision analytic model. *Health Econ Rev* 2017;7:35. <https://doi.org/10.1186/s13561-017-0170-6>.
- [143] Bojke L, Grigore B, Jankovic D, Peters J, Soares M, Stein K. Informing Reimbursement Decisions Using Cost-Effectiveness Modelling: A Guide to the Process of Generating Elicited Priors to Capture Model Uncertainties. *Pharmacoeconomics* 2017;35:867–77. <https://doi.org/10.1007/s40273-017-0525-1>.
- [144] Federici C, Pecchia L. Early health technology assessment using the MAFEIP tool. A case study on a wearable device for fall prediction in elderly patients. *Health Technol (Berl)* 2021;11:995–1002. <https://doi.org/10.1007/s12553-021-00580-4>.
- [145] Chapman AM, Taylor CA, Girling AJ. Early HTA to Inform Medical Device Development Decisions - The Headroom Method, 2014, p. 1151–4. https://doi.org/10.1007/978-3-319-00846-2_285.
- [146] van Nimwegen KJM, Lilford RJ, van der Wilt GJ, Grutters JPC. HEADROOM BEYOND THE QUALITY- ADJUSTED LIFE-YEAR: THE

CASE OF COMPLEX PEDIATRIC NEUROLOGY. *Int J Technol Assess Health Care* 2017;33:5–10. <https://doi.org/10.1017/S0266462317000046>.

- [147] Hummelink S, Gerrits JGW, Schultze Kool LJ, Ulrich DJO, Rovers MM, Grutters JPC. The merits of decision modelling in the earliest stages of the IDEAL framework: An innovative case in DIEP flap breast reconstructions. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 2017;70:1696–701. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2017.07.011>.
- [148] de Graaf G, Postmus D, Westerink J, Buskens E. The early economic evaluation of novel biomarkers to accelerate their translation into clinical applications. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 2018;16:23. <https://doi.org/10.1186/s12962-018-0105-z>.
- [149] Cancela J, Fico G, Pastorino M, Arredondo MT. Hierarchy Definition for the Evaluation of a Telehealth System for Parkinson's Disease Management, 2015, p. 1000–3. https://doi.org/10.1007/978-3-319-11128-5_250.
- [150] Kolominsky-Rabas PL, Djanatliev A, Wahlster P, Gantner-Bär M, Hofmann B, German R, et al. Technology foresight for medical device development through hybrid simulation: The ProHTA Project. *Technol Forecast Soc Change* 2015;97:105–14. <https://doi.org/10.1016/j.techfore.2013.12.005>.

PŘÍLOHA A

Tab. A.1: Vybrané studie eHTA zdravotnických prostředků a jejich charakteristiky

Autor	Druh zdravotnické technologi	Modelovací metoda	Získávání dat / elicitace	Metody ekonomické analýzy
Chapman, 2014 [145]	Případová studie: Staplerová hemoroidektomie	-	Statistické údaje	Headroom
Cancela, 2015 [149]	Telemedicínský systém pro management Parkinsonovy choroby	-	Fokusní skupiny s AHP	-
Kolominsky-Rabas, 2015 [150]	Případová studie: Mobilní zdvihové jednotky	Hybridní simulace sestávající z modelů dynamiky systému pro makrosimulaci a agent-based modelech pro mikrosimulaci	Statistické údaje	-
Buisman, 2016 [140]	Diagnostický test k detekci časně revmatoidní artritidy (RA) a prognostický test k posouzení rizika rekurentní ischemické cévní mozkové příhody	-	-	Early-CEA
Girling, 2015 [44]	Implantovatelný kardiologický zdravotnický prostředek	-	-	Headroom

Markiewicz, 2016 [22]	Injekční léčivé náplasti (IHP), Přenosné zařízení point-of-care (POC-CKD), Prostředek pro kontinuální měření krevního tlaku (CBPM), Fotoakustický nástroj pro počítačovou tomografii pro zobrazování interfalangeálních kloubů v ruce (RAPAI), Robot pro flexibilní endoskopii (FLEX), Prostředek pro domácí monitorování mozku (HBM)	-	Elicitace a literární data bez upřesnění metod	Headroom v kombinaci s analýzou návratnosti investic (ROI)
Van Nimwegen, 2017 [146]	Technologie komplexní dětské neurologické páče	-	-	Headroom
Miquel-Cases, 2017 [29]	Prediktivní biomarkery rakoviny prsu	Rozhodovací model	AHP	Headroom a Early-CEA
Degeling, 2017 [141]	Péče založená na biomarkerech	Simulace diskrétních událostí a časově automatické modely	-	CEA
Hummelink, 2017 [147]	Bilaterální DIEP rekonstrukce laloku prsu	Rozhodovací model	Elicitace a literární data bez upřesnění metod	Headroom

Khoudigian-Sinani, 2017 [142]	Prediktivní technologie „StraticyteTM“ pro včasnou detekci rakoviny ústní dutiny	Rozhodovací analytický model	Belief elicítace, systematický přehled a metaanalýza	Early-CEA
Kip, M. M., 2018 [23]	Nový trojitý test biomarkerů	Model rozhodovacího stromu	Elicítace bez upřesnění metod. Možnosti odpovědí na otázky byly v intervalech s rozsahem 25%, včetně 0% a 100%.	CEA
De Graaf, 2018 [148]	Biomarkry	-	-	Headroom
Brandes, 2015 [32]	Hypotetický prostředek pro cévní uzavírání	Model rozhodovacího stromu	Metaanalýza	CEA
Grigore, 2016 [36]	Alternativní léčba rakoviny prostaty	Rozhodovací model	Elicitační metody – histogramová a hybridní	CEA
De Vos, 2022 [30]	Nástroj zahrnující strojové učení, který umí abranit předčasněmu propuštění z jednotky intenzivní péče	7stavový Markovův model	literatura, expertní názory a data z Amsterdam University Medical Center	Early CUA, ICER
Gorelova, 2023 [18]	Umělý brzlík	-	Elicitační metody – histogramová a metoda 4 pevných intervalů	-
Federici, 2021[144]	Nositelné zařízení pro předikci pádu u starších pacientů	3stavový Markovův model	Odvozené z publikované literatury a formální elicítace (bez upřesnění metod)	CEA

PŘÍLOHA B

Dotazník pro průzkum odborných názorů na problematiku predikce rVF

Jak vážnou komplikací je podle Vás rVF v průběhu PCI u pacientů s AMI?

Jaká je prognóza (důsledky) u pacientů s rVF v průběhu PCI?

- komplikace
- zvláštní léčebné postupy
- délka života

Změní se Vaše léčebná strategie, pokud zjistíte, že pacient s AMI má vysoké riziko rVF v průběhu PCI? Jak?

Víte o jakýchkoli elektrokardiografických kritériích pro predikci rVF během PCI u pacientů s AMI?

Používáte pro predikci rVF u pacientů s indikací PCI některý z následujících parametrů nebo jejich kombinací?

- interval Tpeak-Tend,
- přítomnost J-vlny,
- hodnocení stupně elevace ST segmentu,
- hodnocení morfologie a amplitudy T-vlny (např. terminální inverze T-vlny)
- délka QRS komplexu.

Umožňuje EKG přístroj, který používáte, automatickou detekci níže uvedených parametrů?

- interval Tpeak-Tend,
- přítomnost J-vlny,
- hodnocení stupně elevace ST segmentu,
- hodnocení morfologie a amplitudy T-vlny (např. terminální inverze T-vlny)
- délka QRS komplexu.

Jsou žádoucí školení pro praktikující kardiology k rozšíření znalostí o nových technologiích založených na EKG, které by mohly např. efektivně předpovídat rizika rVF během PCI u pacientů s AMI?

PŘÍLOHA C

Dotazník

Dobrý den,

dostal se Vám do rukou dotazník k výzkumu na téma včasné hodnocení nových technologií v kardiologii. Formou tohoto dotazníku bych Vás ráda požádala o odborné názory k vybrané problematice, která je popsána níže.

Jakékoli odpovědi, názory nebo komentáře získané v této studii budou anonymizovány.

Problematika

Cílem tohoto dotazníku je pomocí metody elicitace expertních názorů získat informace o předpokládané účinnosti nové technologie v oblasti kardiologie. Jinými slovy se jedná o metody získávání názorů odborníků ve formě pravděpodobnostního rozdělení, které probíhá v rámci včasného hodnocení zdravotnických technologií (eHTA – early stage health technology assessment).

Vzhledem k vysokým nákladům klinického hodnocení zdravotnických prostředků, lze včasným hodnocením těmto nákladům předcházet. Hodnocení ve včasné fázi může sloužit k získání informací pro řízení návrhu a vývoje nových zdravotnických technologií a postupů a pro zmírnění rizik spojených s praktickým použitím nových technologií a postupů.

Získávání expertních názorů v rámci eHTA je primárně určeno k doplnění neznámých parametrů nové technologie/léčebného postupu. Pro tento výzkum je hodnocenou technologií nový postup při léčbě STEMI pomocí PCI, který by na rozdíl od dosavadních postupů zahrnoval predikci rizika vzniku reperfuzní komorové fibrilaci (ventricular fibrillation, VF) a podání melatoninu 4 mg/kg před / během PCI jako antiarytmika u pacientů s vysokým rizikem reperfuzních VF.

Melatonin byl navržen pro použití při ischemických/reperfuzních stavech jako kardioprotektivní léčivo [78–81] a byly prokázány jeho antiarytmické vlastnosti [82–88]. Bylo prokázáno, že melatonin vyvolává řadu elektrofyziologických účinků v myokardu. Konkrétně tlumí zkrácení doby trvání akčního potenciálu v ischemické oblasti [87] a zvyšuje expresi konexinu 43, čím přispívá k zlepšení rychlosti vedení vzruchu

v ischemickém myokardu [89]. Oba účinky mohou souviset s antiarytmickým působením melatoninu.[90,91]

Konkrétně vlivem Melatoninu na výskyt reperfuzních VF se zabývalo několik animálních studií.

V práci Sedové a kol. [90], se předpokládalo, že melatonin poskytuje kardioprotektivní účinek prostřednictvím antioxidačních vlastností. Hodnotily se souvislosti mezi výskytem komorové tachykardie a/nebo ventrikulární fibrilace (VT/VF), oxidativním stresem a elektrofyziologickými parametry myokardu u experimentální ischemie/reperfuze při léčbě melatoninem. Melatonin byl podáván 28 potkanům (10 mg/kg/den, orálně, po dobu 7 dnů) a 13 zvířatům bylo podáváno placebo. U zvířat v anestezii byla indukována okluze levé přední sestupné tepny po dobu 5 minut s následnou reperfuzí se záznamem unipolárních elektrogramů z komorového epikardu pomocí 64svodové matice. Celkem 17 potkanů zažilo epizody VT/VF během prvních minut reperfuze (skupina VT/VF) a dalších 24 zvířat nikoliv (skupina bez VT/VF). Skupina s melatoninem vykazovala nižší výskyt VT/VF ve srovnání s kontrolní skupinou (29 %, versus 69 %; $p = 0,020$). Léčba melatoninem byla také spojována s kratšími základními aktivačními časy (AT). In vitro vedl melatonin k úplnější obnově trvání akčního potenciálu a klidových membránových potenciálů při reoxygenaci ($p < 0,05$). Antioxidační vlastnosti melatoninu tedy byly spojovány s jeho vlivem na dobu trvání repolarizace, zatímco antiarytmický účinek související s melatoninem byl spojován dle autorů s jeho působením na komorovou aktivaci nezávislou na oxidativním stresu. [90]

Ve studii Tan a kol. [83] autoři předpokládali, že srdeční arytmie během ischemie/reperfuze souvisí s volnými radikály generovanými v srdci, zejména během období reperfuze. A protože melatonin funguje jako lapač volných radikálů a antioxidant, byla zkoumána schopnost této molekuly ovlivňovat srdeční arytmie. Melatonin snižoval výskyt a závažnost arytmií vyvolaných ischemií/reperfuzí v důsledku podvázání přední sestupné koronární arterie v izolovaném srdci potkana. Melatonin byl podáván buď v infuzi během období ischemie a reperfuze, nebo pouze během reperfuze. Bylo zaznamenáno procento případů, u kterých se vyvinuly ventrikulární fibrilace (VF) během reperfuze. [83]

Skupina	Období infuze	Počet probandů (n)	Míra výskytu VF během reperfuze (%)
Kontrolní	-	10	90
Melatonin 1 μM	ischemie a reperfuze	10	50
Melatonin 10 μM		10	20
Melatonin 50 μM		10	30
Melatonin 10 μM	reperfuze	10	40

Autoři došli k závěru, že kromě funkce melatoninu jako širokospektrálního lapače volných radikálů může melatonin také snižovat srdeční arytmie díky své regulaci intracelulárních hladin vápníku, tj. tím, že brání přetížení vápníkem, nebo díky své schopnosti potlačovat funkci sympatických nervů a snižovat funkci adrenergických receptorů myokardu. A také uvádí, že nízká toxicita melatoninu může přiblížit perspektivu jeho použití u jedinců s ischemickou chorobou srdeční a arytmiemi. Také považují za vhodné testovat melatonin v klinických studiích pro prevenci možných ischemií/reperfuzí indukovaných arytmií během bypassových operací, vaskulárních spazmů koronárních tepen nebo pacientů s trombolytickým onemocněním. [83]

Studie Diez a kol. [87] uvádí, že reperfuze po krátkém období srdeční ischemie spouští ventrikulární arytmie, které lze připsat iontové nerovnováze a oxidačnímu stresu. Melatonin nabízí určitý stupeň ochrany, ale jeho účinky na elektrický potenciál kardiomyocytů nejsou známy. Hodnotily se účinky 5, 10, 20 a 50 μM melatoninu v izolovaných perfundovaných srdcích potkanů podrobených 10minutové regionální ischemii. Melatonin snížil výskyt reperfuzních arytmií ze 100 % u kontrolní skupiny (n=11) na 50 % u skupin 5 μM (n=10) a 10 μM (n=10), na 40 % u 20 μM (n=10) a 30 % u 50 μM (n=10). Autoři došli k závěru, že melatonin snížil výskyt reperfuzních arytmií díky svým antioxidačním účinkům. Navíc při podávání 20 a 50 μM melatoninu bylo zaznamenáno prodloužení trvání akčního potenciálu, což dle autorů podporuje zlepšenou ochranu. Tento druhý účinek by měl být brán v potaz, když se zvažuje aplikace melatoninu in vivo. [87]

Studie Diez a kol. [88] vychází z toho, že sice melatonin prokazatelně snižuje výskyt reperfuzních arytmií, když je podáván před koronární okluzí, ale v klinickém kontextu akutních koronárních syndromů je většina terapií podávána až v době reperfuze. Zároveň pacienti mají často fyziologické odlišnosti, které mohou snížit odpověď na terapeutické intervence. Práce byla zaměřena na výzkum, zda podávání melatoninu počínaje

okamžikem reperfuze chrání před ventrikulárními arytmiemi u Langendorffových perfundovaných srdcí izolovaných z fruktózou krmených potkanů (FFR), dietního modelu metabolického syndromu a ze spontánních hypertenzních krys (SHR). [88]

V obou experimentálních modelech autoři potvrdili metabolické změny, snížení celkové antioxidační kapacity myokardu a zvýšení arteriálního tlaku a aktivity NADPH oxidázy. U FFR skupiny byl také zjištěn pokles aktivity eNOS. Podání Melatoninu (50 μ M) zahájené při reperfuzi po 15minutové regionální ischemii snížilo výskyt komorové fibrilace z 83 % na 33 % u kmene Wistar Kyoto (WKY), z 92 % na 25 % u FFR a ze 100 % na 33 % u SHR ($P = 0,0361$, $P = 0,0028$, $P = 0,0013$ podle Fisherova exaktního testu, každá skupina $n = 12$). Ačkoli výskyt komorové tachykardie byl na začátku reperfuze vysoký, závažnost arytmií u srdcí léčených melatoninem postupně klesala. Melatonin vyvolal zkrácení doby trvání akčního potenciálu na začátku reperfuze a ve skupině SHR také rychlejší obnovu amplitudy akčního potenciálu. Autoři tak dospěli k závěru, že melatonin chrání před fibrilací komor, když je podáván při reperfuzi, a tyto účinky jsou zachovány v srdečních potkanů vystavených hlavním kardiovaskulárním rizikovým faktorům. Tyto výsledky dle autorů podporují pokračující převod této látky do klinických studií. [88]

Melatonin ve výše uvedených studiích prokázal antiarytmické vlastnosti při ischemických/reperfuzních podmínkách a důsledně bránil před vznikem reperfuzních VT/VF u hlodavců in vivo nebo na izolovaných srdečních preparátech.

Informace a statistické údaje o klinických zkouškách nebo studiích na pacientech zatím nebyly publikovány, což je běžné pro nové vyvíjející se technologie ve zdravotnictví. A proto koncept eHTA s takovou situací počítá a je zde možnost využití elicitační expertů. Ze začátku však bylo nutné doplnit popis předpokládané technologie a postupů o dávkování melatoninu pro lidské pacienty.

Pro stanovení předpokládaného množství léčiva, podávaného lidským pacientům byla zvolena forma brainstormingu za účasti jedné z výzkumných skupin, která se zabývá vlivem melatoninu na snížení rizika vzniku reperfuzních VF. Závěrem byl stanoven předpoklad, že by se lidským pacientům se STEMI indikovaným k PCI před reperfuzí podával melatonin ve množství 4 mg/kg. Kromě fyziologických parametrů a informací o

účincích melatoninu na lidské pacienty se v potaz brala studie na prasatech [92], kde byla používána identická dávka. Její autoři si kladli za cíl zhodnotit účinky léčby melatoninem na parametry elektrokardiogramu (EKG) odrážející hlavní arytmogenní faktory a otestovat souvislost těchto parametrů s výskytem fibrilace komor (VF). Ischemie myokardu byla indukována 40minutovou okluzí koronární arterie u 25 anestetizovaných prasat. Po indukci ischemie zvířatům ve skupině s melatoninem ($n = 12$) byl podáván melatonin (4 mg/kg, intravenózně) v první minutě ischemie. Kontrolní zvířata ($n = 13$) dostávala fyziologický roztok v množství odpovídajícím objemu tekutiny podávané zvířatům v intervenční skupině.

Bylo zaznamenáváno 12svodové EKG a byla měřena délka QRS, QT, Tpeak-Tend intervalů a extrasystolická zátěž na začátku a během okluze. [92]

VF vznikly v 9 případech ze 13 prasat v kontrolní skupině a ve 4 případech z 12 prasat ve skupině s melatoninem. Případy VF byly seskupeny do dvou podmnožin. Časné epizody byly pozorovány během prvních 5 minut okluze, zatímco opožděné epizody se objevily později (17.–40. minuta) po „tiché“ periodě (6.–16. minuta). Časné epizody VF zcela chyběly u zvířat léčených melatoninem (0 z 12 ve skupině s melatoninem vs. 5 z 13 v kontrolních skupinách, $p = 0,016$). Incidence opožděných epizod VF však byla podobná ve skupině léčené melatoninem (4 z 12 zvířat) a kontrolní skupině (4 z 8 zvířat) ($p = 0,456$). Extrasystolická zátěž (ESB) měla dvě maxima po 10 a 25 minutách a byla významně spojena s incidencí VF v logistické regresní analýze ($\beta = 1,092$, 95% CI 1,027–1,160, $p = 0,005$). ESB měla tendenci být nižší ve skupině s melatoninem během prvních 10 minut okluze než u kontrolní skupiny, i když se mezi skupinami významně nelišila. Když byly testovány asociace QRS a intervalů Tpeak-Tend s incidencí VF, byla s VF spojována pouze délka QRS ($\beta = 1,071$, 95% CI 1,025–1,118, $p = 0,002$). Analýza ROC křivky také prokázala významnou souvislost mezi délkou QRS a incidencí VF (AUC 0,774, $p = 0,001$) a optimální cut-off byl stanoven na $QRS > 83$ ms, kde se předpovídal rozvoj VF se senzitivitou 0,77 a specificitou 0,73. [92]

Prosíme Vás, jako odborníky, doplnit Vaši představu o hodnotách vybraných neznámých parametrů nové technologie na základě Vašich praktických a odborných znalostí a zkušeností s konvenčními metody terapie pacientů se STEMI podstupujících PCI.

Instrukce

Elicite je formální způsob, jak transformovat znalosti a názory expertů do statistické podoby. Důležité je odpovědět na všechny otázky. Odpovědi budou reprezentovat Vaše subjektivní názory na problematiku.

Otázky Vás vyzvou k doplnění číselné hodnoty nebo výběru konkrétní varianty odpovědi. Výběr prosíme zakroužkujte. Dále je u každé z otázek prostor pro komentář, ovšem je na Vás, zda ho chcete zanechat.

Otázky k problematice

1. Máme 100 pacientů. Všichni mají STEMI a pomocí nové diagnostické metody bylo zjištěno, že všech 100 pacientů dostane VF během reperfuze (PCI), pokud nedostanou terapii. Všech 100 pacientů dostane terapii – melatonin 4mg/kg před/v průběhu PCI. Kolik z nich nakonec stejně VF během PCI dostane?

Prosíme o číselnou odpověď, např. „10”

Zde můžete doplnit komentář (nepovinné)

2. Považujete dávkování melatoninu 4mg/kg za vhodné, pokud se podává jako antiarytmikum před / během PCI u STEMI pacientů s vysokým rizikem reperfuzních VF?

a. ANO

b. NE

Pokud NE, laskavě prosíme o doplnění své odpovědi o komentář nebo návrh na změnu dávkování.

Zde můžete doplnit komentář (nepovinné)

3. Jak byste definovali míru závažnosti nežádoucích účinků dle CTCAE v5.0 zvoleného dávkování melatoninu 4mg/kg, za předpokladu, že se podává před / během PCI jako antiarytmikum u STEMI pacientů s vysokým rizikem reperfuzních VF?

- a. Grade 1 mírné; bez symptomů; bez nutnosti intervence
- b. Grade 2 střední; s mírnými symptomy; nutnost minimální intervence; limituje instrumentální ADL*
- c. Grade 3 vážné; nutnost hospitalizace; limituje personální ADL*
- d. Grade 4 život ohrožující; nutná urgentní intervence
- e. Grade 5 Úmrtí

*ADL – Activities of Daily Living, aktivity denního života

Zde můžete doplnit komentář (nepovinné)

4. Převažují benefity rizika spojená s podáním melatoninu 4 mg/kg, za předpokladu, že se podává před / během PCI jako antiarytmikum u STEMI pacientů s vysokým rizikem reperfuzních VF?

- a. ANO, benefity převažují rizika
- b. Spíše ano (zde můžete doplnit o komentář)
- c. Nevím
- d. Spíše ne
- e. NE, benefity nepřevažují rizika

Zde můžete doplnit komentář (nepovinné)

Doplňující otázky

Tato část dotazníku je zaměřena na doplňující otázky k této studii a na Vaše názory.

- 1) Jaká je Vaše celková odborná praxe?
 - a. >10 let
 - b. 5-10 let
 - c. <5 let
 - d. 0 let
- 2) Jaká je Vaše aktuální pracovní pozice?
 - a. Vedoucí organizace
 - b. Zástupce vedoucího
 - c. Vedoucí oddělení
 - d. Zástupce vedoucího oddělení
- 3) Jaká je Vaše úroveň vzdělání?
 - a. Ph.D.
 - b. MUDr.
 - c. Ing. / Mgr.
 - d. Bc.
- 4) Jaké jsou Vaše zkušenosti s problematikou reperfučních komorových fibrilací u STEMI pacientů s indikací k PCI?
 - a. >10 let
 - b. 5-10 let
 - c. <5 let
 - d. 0 let
- 5) Jaká je Vaše míra participace na vývoji technologií/postupů spojených s problematikou reperfučních komorových fibrilací u STEMI pacientů s indikací k PCI?
 - a. specializují se na danou problematiku
 - b. účastním se praktických prací na řešení problému, ale problematika nespadá do mé uvedené specializace
 - c. problematika spadá do mé specializace
 - d. problematika nespadá do mé specializace

V závěru tohoto dotazníku bych Vám rádi poděkovali za Váš čas.

Zde můžete doplnit komentář/hodnocení/poznámky/návrhy/příležitosti (nepovinné)

PŘÍLOHA D

Validační protokol modelů stávajícího postupu a postupu s použitím nové technologie

Validace modelů byla prováděna podle doporučeného postupu – ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-7 [51] a zahrnovala:

- obsahovou validaci (face validity) a
- verifikaci (nebo interní validaci)

Obsahová validace

Obsahová validace byla uskutečněna za účasti 4 expertů, u kterých nebyl zjištěn střet zájmů. Do skupiny expertů patřil biomedicinský inženýr, elektrofyzikolog, kardiolog a zdravotní ekonom.

Dle doporučení [51] struktura a formulace problému byly posouzeny, aniž by byly známy výsledky.

Výsledky obsahové validace jsou shrnuty v tabulce D.1.

Tab. D.1: Výsledky obsahové validace.

Otázka	Expert 1	Expert 2	Expert 3	Expert 4
zda model zahrnuje všechny aspekty reality, které odborníci považují za důležité,	Ano	Ano	Ano	Ano
zda stavy modelu spolu souvisí způsobem, který je v souladu s lékařskou praxí;	Ano	Ano	Ano	Ano
zda byly použity relevantní a důvěryhodné zdroje dat;	Ano	Ano	Ano	Ano
zda parametry modelu, populace, intervence a časové horizonty jsou relevantní	Ano	Ano	Ano	Ano

Verifikace

Tento typ validace (nazývaný také vnitřní validace, vnitřní konzistence nebo technická platnost) [116,118–120] zkoumal, do jaké míry byly matematické výpočty prováděny správně a jestli jsou v souladu se specifikacemi modelu.

Výsledky verifikace jsou uvedeny v tabulce D.2.

Tab. D.2: Výsledky verifikace modelů

Proces verifikace	Výsledek
Ověření jednotlivých rovnic a parametrů	Rovnice a parametry odpovídají návrhu.
Implementace rovnic v kódu.	Rovnice byly korektně implementovány.
Porovnání výsledků modelu s ručními výpočty	Výsledky se shodují.
Zda se směr a velikost výstupů modelu chovají podle očekávání	Ano, chovají se podle očekávání.

Závěr:

Modely jsou plně validní, zahrnují nezbytné stavy, jsou navrženy v souladu s reálnou lékařskou praxí a naplněny relevantními daty. Rovnice a parametry přechodů mezi stavy modelu byly korektně implementovány a směr a velikost výstupů modelu se chovají podle očekávání.