

ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE



TEZE K DISERTAČNÍ PRÁCI

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

Ing. Marija Gorelova

**VČASNÉ HODNOCENÍ NOVÝCH DIAGNOSTICKÝCH
TECHNOLOGIÍ V KARDIOLOGII**

Early assessment of new diagnostic technologies in cardiology

Doktorský studijní program: Biomedicínská a klinická technika
Studijní obor: Biomedicínská a klinická technika

Teze disertace k získání akademického titulu "doktor", ve zkratce
"Ph.D."

Kladno, 2024

Disertační práce byla vypracována v kombinované formě
doktorského studia na Katedře biomedicínské techniky, Fakulty
biomedicínského inženýrství ČVUT v Praze.

Uchazeč: Ing. Marija Gorelova
Katedra biomedicínské techniky
Fakulta biomedicínského inženýrství, ČVUT v Praze
nám. Sítná 3105, 272 01 Kladno

Školitel: prof. Ing. Peter Kneppo, DrSc.
Katedra biomedicínské techniky
Fakulta biomedicínského inženýrství, ČVUT v Praze
nám. Sítná 3105, 272 01 Kladno

Školitel-specialista: Ing. Gleb Donin, Ph.D.
Katedra biomedicínské techniky
Fakulta biomedicínského inženýrství, ČVUT v Praze
nám. Sítná 3105, 272 01 Kladno

Školitel-specialista: Mgr. Ksenia Sedova, Ph.D.
Katedra biomedicínské techniky
Fakulta biomedicínského inženýrství, ČVUT v Praze
nám. Sítná 3105, 272 01 Kladno

S disertací je možno se seznámit na děkanátu Fakulty
biomedicínského inženýrství ČVUT v Praze, Referát pro doktorské
studium, nám. Sítná 3105 272 01 Kladno 2.

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. 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 reperfučních komorových fibrilací u pacientů s diagnózou akutní infarkt myokardu s elevací ST segmentu, podstupujících perkutánní koronární intervenci.

3. ÚVOD DO PROBLEMATIKY HODNOCENÍ ZDRAVOTNICKÝCH TECHNOLOGIÍ

Vyspělá společnost je založena na znalostech a moderních technologiích. 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 [1]. Podle nové regulace se výrobci budou muset, kromě jiného, více zaměřit na klinické zkoušky. 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].

Klasické HTA se pro takové případy včasného hodnocení nehodí. U nových a vyvíjejících se technologií (ZP) často není dostatek vstupních parametrů. Proto je potenciálně zajímavé využívat metod včasného hodnocení (eHTA), které umožní adekvátní následné strategické rozhodnutí výrobce zdravotnického prostředku [2–4].

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

eHTA se nejčastěji využívá jako pomocný nástroj pro zjištění ekonomických ukazatelů zdravotnických technologií, k získávání informací pro návrh a zmírnění rizik spojených s uvedením na trh a zařazením do úhradového mechanismu příslušné země [5].

Včasné hodnocení má sice menší přesnost výsledků, ale nevyžaduje velké náklady, lze ho provést již před dokončením návrhu prostředku a zjistit tak investiční potenciál nebo nezbytnost úprav [6,7].

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) [6,7].

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 [6,8–11].

Obdobné cíle měla vlastní česká studie [11], kde se původně předpokládalo, že výrobci mají nízké znalosti včasného hodnocení, 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 [11].

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 [11]. Podobné názory se objevují i ve francouzské studii Manettiové [9]. Naopak britský výzkum Cravena [8] ukazuje, že respondenti by byli ochotni využívat metody eHTA. Nizozemská studie Markiewiczové [6] naznačuje, že více než polovina respondentů provádí analýzy celospolečenského přínosu a budoucích uživatelů.

Rozdíly mezi českými [11], anglickými [8] a nizozemskými [6] výsledky mohou pramenit z odlišností ve zdravotnických systémech a větší popularitě metod HTA v západní Evropě [11].

Výsledky českého výzkumu [11] 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 známy. [11]

Výsledky českého výzkumu [11] odpovídají nálezům anglického výzkumu Cravena [8] a francouzského výzkumu Manettiové [9], zatímco nizozemská studie Markiewiczové [6] ukazuje na široké využívání metod eHTA ze strany nizozemských výrobců zdravotnických prostředků.

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 [6,12]. 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 [13].

Za použití klíčových slov a následného ručního vyhledávání ve Scopusu byla provedena citační analýza tématu early stage HTA s cílem zjištění opravdového rozsahu a specifik užívání eHTA. Období bylo zvoleno od roku 2014 do začátku roku 2024. Byly vyloučeny výsledky z oblasti chemie, farmakologie, toxikologie a farmacie. Vybrané články měly zahrnovat alespoň částečný metodický postup nebo případovou studii hodnocení zdravotnických technologií v rané fázi návrhu a vývoje.

Do studie bylo zahrnuto 18 článků, které splnily požadavky. U vybraných studií byla analyzována následující kritéria: druh zdravotnické technologie, modelovací metoda, získávání dat / elicitace, metody ekonomické analýzy.

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.

Ve dřívějších studiích, které se zabývaly podobným literárním přehledem a často používanými metodami v oblasti eHTA, se hodně diskutovala popularita Markovových modelů [6,7], nicméně je zřejmé, že v posledních letech se pro účely hodnocení zdravotnických prostředků a technologií v rané fázi vývoje častěji používají Rozhodovací modely [14–19]. 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 [9,10,20].

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 [17].

Mezi nejpoužívanější metody získávání názorů expertů patří Metoda pevných intervalů, Histogramová metoda a Hybridní metoda. U každé z uvedených metod jde o zjištění poměru pravděpodobnosti efektu (zapůsobení léčby, přání si technologii pořídit, zlepšení kvality života) k doporučnému počtu pacientů/zákroků apod. [13].

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 [19,21–23]. Grigore a kol. [19] doporučuje pro elicitace v rámci eHTA účast 6 až 12 expertů. Vlastní výzkum [23] za účasti 8 odborníků rovněž potvrdil, že to je dostačující počet pro získávání relevantních výsledků.

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. Právě

Headroom metoda získala velkou oblibu v rámci eHTA, jelikož může nabídnout praktický způsob řízení investic a odůvodnit volbu vývoje potenciálního produktu [14,15,24–29].

V České republice Státní Ústav pro Kontrolu Léčiv (SUKL) pravidelně vydává doporučení a metodiky postupů pro posuzování analýzy nákladové efektivity [30].

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 [13].

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) [31].

Zpráva “Model Transparency and Validation: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-7” [31] popisuje doporučení pro dosažení transparentnosti a validace vytvořené pracovní skupinou jmenovanou Mezinárodní společností pro výzkum ve farmakoekonomii a Společností pro lékařské rozhodování. Autoři doporučení vyvinuli iterativně.

Obecně je popsáno pět hlavních typů validace: obsahová validace (face validity), verifikace (nebo interní validace), křížová validace, externí validace a prediktivní validace. Každý typ validace má silné stránky, omezení a stanovené standardní postupy. Všechny typy validace by tedy měly být prováděny v kontextu konkrétních aplikací a jejich zprávy by měly zahrnovat zamýšlené použití [31].

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 [32], ale sama o sobě citlivost nevyhodnocuje, jak přesně model simuluje. Analýza citlivosti je důležitým doplňkem validace, nicméně není její náhradou.

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. [33]

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 [34]. V České republice se absolutní incidence AMI pohybuje kolem 25 tisíc případů ročně [35].

Doporučená léčba AMI [36] je vždy uvedena pro konkrétní případy v aktuálně vydaných doporučeních odborných společností. Hlavním cílem je včasná diagnostika, převoz pacienta do katetizačního střediska a provedení perkutánní koronární intervence (PCI), jako nejlepšího nejméně invazivního postupu pro rychlou reperfuzi.

Perkutánní koronární intervence

Akutní koronární syndrom (AKS) byl nejčastější indikací pro provedení koronární intervence, 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-STEMI (infarkt bez elevace ST segmentu a nestabilní angina pectoris) [37,38].

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. Fibrilace komor (KF/ventricular fibrillation/VF) je nejzávažnějším druhem komorových tachyarytmií, v některých případech může tato komplikace vést až k hemodynamické nestabilitě [39]. Vždy se musí přistoupit k okamžité defibrilaci, jelikož při VF dochází k zástavě oběhu a v důsledku toho komory srdce nejsou schopny krev dále přečerpávat [40].

I když tato komplikace je celkem vzácná (vyskytuje se jen u 1,9 % případů), její vznik je asociován s téměř 3krát větší mortalitou po STEMI (7,9 % vs 23,2 %) [41,42].

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. Předpoklad 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.

Základem diagnostického algoritmu pro technologii hodnocenou v této práci je princip popisovaný ve studiích Demidové [41,43], kde autoři tvrdí, že globální $T_{peak-Tend} \geq 131$ ms předpovídal ($Sp = 73$ %, $Se = 58$ %) reperfuzní VF ($OR = 3.41$; 95% CI 1.66-7.04; $p = 0.001$) a zůstal významným prediktorem reperfuzní VF v multivariabilní analýze [43].

Aktuální evropské doporučené postupy pro léčbu AMI nezahrnují postupy nebo metody pro predikci VF během PCI a doporučují pouze postupy léčby po výskytu komplikací [36]. 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-expertů. Názory expertů na problematiku predikce

VF během PCI byly zkoumány pomocí dotazníků a polostrukturovaných rozhovorů.

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. Ovšem na délku a kvalitu života pacienta po výkonu je různými odborníky nahlíženo odlišně.

Technická realizace

Z parametrů identifikovaných v předchozí kapitole vyplývá, že potřebné parametry 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 [43] by mohla mít technologie senzitivitu 58 % a specifitu 73 %.

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 doplňkového SW do počítače lékaře je snadněji realizovatelnou a přínosnější formou rozšíření diagnostických možností EKG přístrojů, která zároveň bude nejméně nákladnou.

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, který byl navržen několika studiemi pro použití při ischemických/reperfuzních stavech jako kardioprotektivní léčivo [44–47] a byly prokázány jeho antiarytmické vlastnosti [48–54].

Konkrétně vlivem Melatoninu na výskyt reperfuzních VF se zabývalo několik animálních studií [49,53–55], kde byly prokázány jeho antiarytmické vlastnosti při ischemických/reperfuzních podmínkách. Melatonin důsledně bránil vzniku reperfuzních VT/VF u hlodavců in vivo nebo na izolovaných srdečních preparátech.

Výzkum Sedové [56] kromě jiného ukázal, že mechanismy vzniku a metody predikce rVF jsou u zvířat a lidí identické. Proto se dá předpokládat také analogický rVF-ochranný účinek u lidských pacientů.

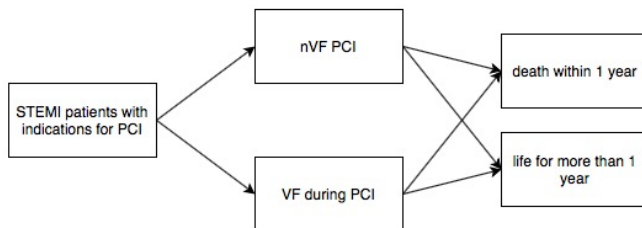
Informace a statistické údaje o klinických zkouškách nebo studiích na pacientech zatím nebyly publikovány, což je běžné pro nové vyvíjející se technologie ve zdravotnictví. A proto koncept eHTA s takovou situací počítá a je zde možnost využití elicitací expertů. Ze začátku však bylo nutné doplnit popis 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 v množství 4 mg/kg. Kromě fyziologických parametrů a informací o účincích melatoninu na lidské pacienty se v potaz brala studie na prasatech [57], kde byla používána identická dávka. V literatuře bylo popsáno podávání denních dávek až 300 mg melatoninu lidem bez vzniku klinicky významných nežádoucích účinků [58,59].

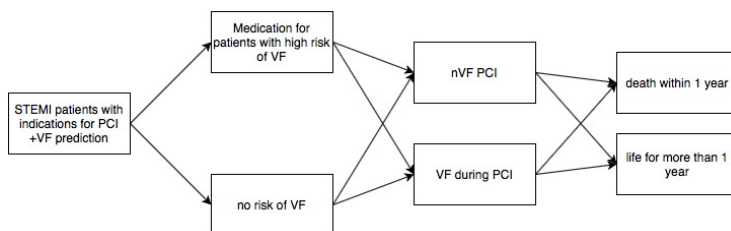
5. VČASNÉ HODNOCENÍ ZDRAVOTNICKÉ TECHNOLOGIE

Konceptuální modelování vybraného zdravotnického procesu

Na základě analýzy doporučených postupů odborných společností v oblasti kardiologie [36] 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. Na základě zjištěných diagnosticko-léčebných postupů byla provedena Gap analýza pro určení stavů a přechodů, které se budou následně modelovat (Obr. 1 a 2).



Obr. 1: Model současné praxe. (Vlastní analýza)



Obr. 2: 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 podle diagnóz [37]. 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.

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. 1).

Tab. 1: 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 [41]	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 [42]	2,69%	20,51%	25,89%
po PCI bez komplikací u STEMI pacientů	7,9%	Garcia-Garcia, 2018 [42]	0,53%	7,37%	8,43%
Predikce					
míra pravdivě pozitivních výsledků u pacientů s rizikem rVF (senzitivita)	58%	Demidova, 2019 [43]	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 (specificita)	73%	Demidova, 2019 [43]	4,50%	68,50%	77,50%
míra falešně pozitivních výsledků u pacientů bez rizika rVF	27%	vypočteno	4,50%	22,50%	31,50%

Elicitace expertů

Jediným neznámým parametrem modelu je účinnost navrhované medikace u skupiny se zjištěným rizikem, která je získávána pomocí procesu expertní elicitace, jako klasického postupu pro eHTA [6,7,17]. Pro elicitaci expertů byl připraven dotazník, 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 byla zvolena jako hlavní elicitací metoda – metoda numerická [19,23].

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.

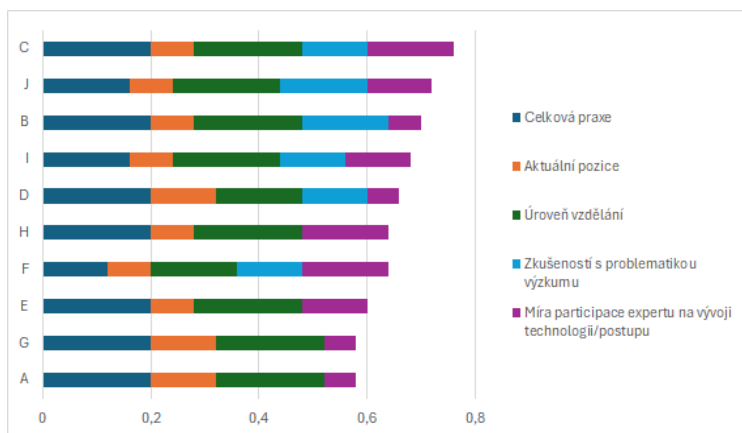
Před samotným dotazováním byli experti krátce seznámeni s problematikou, dosavadními výsledky animálních studií a přehledem navrhované technologie. Následně proběhlo vysvětlení elicitací metody a toho, jak expert může vyjádřit svůj názor. Každý z expertů bude mít přidělenou váhu, kterou bude vyvážena jeho odpověď. 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. [60], 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 [60,61].

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 [62] a zhodnocení, zda benefity převažují rizika spojená s novým navrhovaným léčebným postupem.

Výsledky elicitace

Elicitace se zúčastnilo celkem 10 odborníků. Jejich odbornost a znalosti byly zhodnoceny za účelem přidělení vah. (Obr. 3)



Obr. 3: Váhy expertů sestavené z bodů dle jednotlivých kritérií.

Výsledky odpovědí (Tab. 2) 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. 2: 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

Navržené dávkování melatoninu uznalo za vhodné 8 z 10 expertů. Dva experti, kteří s dávkováním nesouhlasili, nepředložili svoje návrhy na jeho změnu a ani nijak nekomentovali svůj názor. Většinou (80%) se experti také shodují, že navržené dávkování melatoninu může vyvolat nežádoucí účinky na úrovni Grade 1 dle stupnice CTCAE v5.0 – mírné; bez symptomů; bez nutnosti intervence. U otázky o poměru rizik a přínosů navržené rVF-protektivní medikace se projevila určitá nejistota expertů. Dva experti uvedli, že nemohou poměr posoudit, a ještě jeden se přiklání k tomu, že benefity převažují, ale není si jist. Ostatní experti odpověděli, že benefity jednoznačně převažují rizika.

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 [63].

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 [63–66].

Pro výpočet nákladů na hospitalizaci byl užít 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 mihání (fibrilace), I470 Návratná (reciproční) komorová arytmie a I472 Komorová tachykardie.

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. 3).

Tab. 3: 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. [67]. Časová dotace související s vyšetřením a následným rozhodnutím o medikaci byla stanovena po konzultaci s lékaři-kardiology na 5 minut. Osobní náklady na jeden diagnostický výkon (použití hodnoceného SW pro predikci rizik rVF) tak byly stanoveny na 38,78 Kč.

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 mediánu cen obdobných SW dostupných na trhu a využívaných ve zdravotnictví. Odhadovaná cena za jednu licenci byla 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 a jsou oprávněna vykonávat PCI [68]. Předpokladem finanční analýzy nové

navrhované koncepce péče o STEMI pacienty indikované k PCI je instalace 2 SW licencí v každém z 18 kardiocenter v České republice.

Český Národní registr kardiovaskulárních intervencí uvádí prostřednictvím Ústavu zdravotnických informací a statistiky údaje o provedených PCI. Ze zveřejněných statistik za posledních 5 let lze odvodit, že průměrně je v ČR prováděno kolem 5 910 PCI u STEMI pacientů ročně [37]. 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 [68]. Výpočet nákladů na přístrojové vybavení proto počítá se 328 STEMI pacienty 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.

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 [36,69–71], která je také v České republice z větší části hrazena pojišťovnou.

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. Pro aplikaci v modelu byl zvolen konzervativní přístup.

Validace modelů

Validace modelů byla prováděna podle doporučeného postupu – ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-7 [31] a zahrnovala obsahovou validaci (face validity) a verifikaci (nebo interní validaci). Dle jejích výsledků jsou modely 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.

Klinicko-ekonomická analýza

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 %. Zvlášť 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. [72]

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) [72].

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% [72].

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.

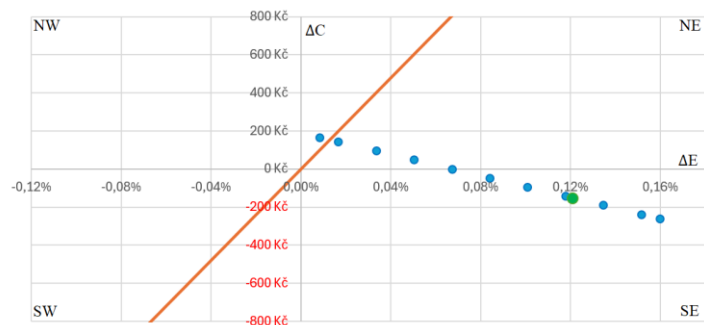
Výsledky

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. 4) a zobrazen na grafu inkrementální nákladové efektivity (Obr. 4). 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 [73]. 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 [30]. 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.

Stanovená minimální účinnost rVF-protektivní medikace pro dosažení technologické a technologické nákladové efektivity je 7,54 %, s maximální ochotou zaplatit 1,2 mil. [30]. 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 %.

Tab. 4: 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

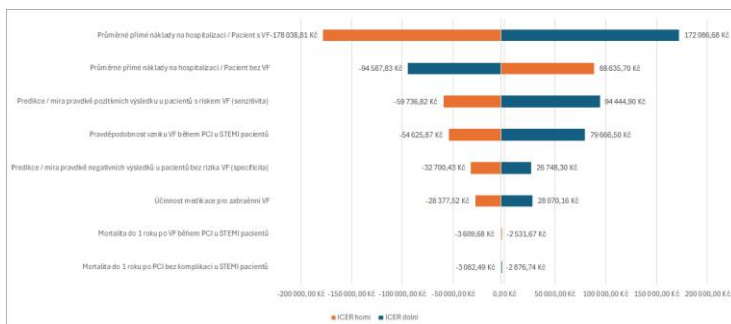


Obr. 4: Graf scénářů nákladové efektivity technologie při účinnosti medikace (míra rVF-protektce) 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 71,82%.

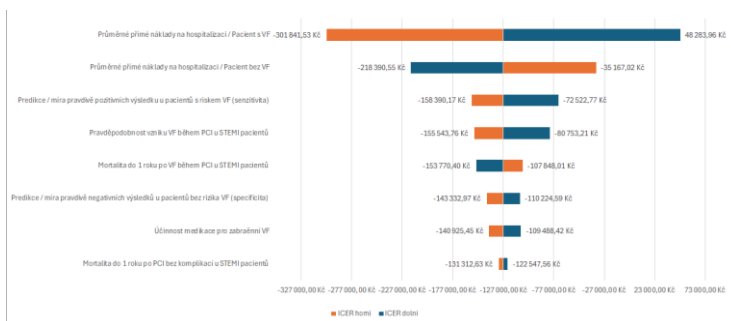
Pro analýzu citlivosti byly následně vybrány dva scénáře:

- 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. 5).

- druhý pro 71,82% účinnost rVF-protektivní medikace podle hodnoty předpokládané účinnosti melatoninu, která byla získána elicitací expertů (Obr. 6).



Obr. 5: Analýza citlivosti pro scénář 40% účinnosti rVF-protektivní medikace.



Obr. 6: Analýza citlivosti pro scénář 71,82% účinnosti rVF-protektivní medikace.

Headroom analýza

Metody

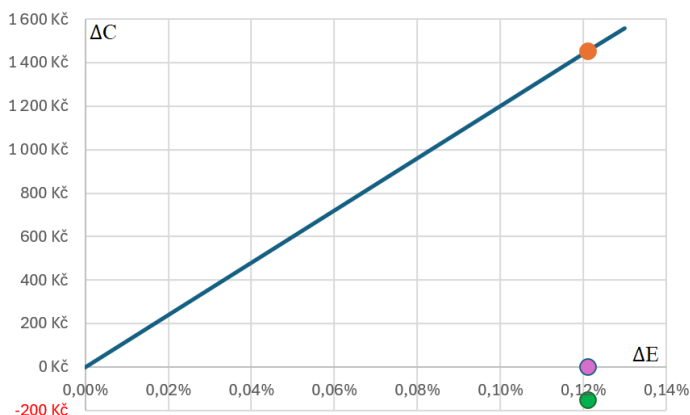
Cílem headroom analýzy je zjistit maximální přijatelnou úroveň nákladů vynaložených na navrhovanou technologii za podmínky nákladové efektivity. Z nákladů se odvodí maximální přijatelná cena technologie.

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 elicací expertů, která stanoví 71,82%.

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 (fialový bod na Obr. 7). Pro dosažení obecné minimální nákladové efektivity ve smyslu limitu ochoty platit (1,2 mil. Kč za rok života [30], modrá čára na Obr. 7), cena hodnoceného SW může dosahovat až 1 338 837 Kč za jednu licenci (oranžový bod na Obr. 7).



Obr. 7: Výsledky headroom analýzy.

6. DISKUSE A ZÁVĚR

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 [36,41,42]. Pomocí elicitacních metod byla předpokládána účinnosti 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 % [49,53–55].

Ročně v ČR rVF vznikne u 112 STEMI pacientů během PCI, 26 z nich zemře do jednoho roku [37,41,42]. Zavedení navrhované prediktivní technologie hodnocené v této studii umožní zachránit ročně 7 životů v porovnání se současným přístupem, a navíc i ušetřit plátci 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 [30] a mez přechodu do stavu „dominantní intervence“ – 39,58 %. Tyto hodnoty jsou dle odborníků reálně dosažitelné, např. aplikací i.v. melatoninu 4mg/kg [44–47,49–55,57,74,75].

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 [30]), 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 [24,26].

Interpretace výsledků

Dle našich informací se jedná o první studii zaměřenou na včasné hodnocení nákladové efektivity diagnostické kardiologické technologie

pro predikci reperfuze 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) [76,77]. Proto lze očekávat, že v budoucnu výrobci budou muset zohledňovat problematiku nákladové efektivity již v rámci fáze výzkumu a vývoje technologií.

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 elicitační proces, 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 lépe vnímané experty, ovšem u každé elicitační metody by měla být metodika vybírána také v souladu se znalostí a povoláním/vzděláním expertů [13,23].

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 [26].

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. Trendem v oblasti kardiologie je lépe predikovat rizika vzniku komplikací a včasné provést změnu léčebného postupu za účelem prevence samotného vzniku komplikace [78–82].

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 %) [41,42].

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 [36,41,42].

Biomedicínské inženýrství a eHTA

Biomedicínské inženýrství je dynamickým a transformativním oborem, který podporuje významné změny ve zdravotnictví a značně ovlivňuje výsledky léčby pacientů [78]. V současné době lze usuzovat, že právě biomedicínské inženýrství stojí v popředí transformačních inovací ve zdravotnictví a razí cestu k bezprecedentnímu pokroku [78,83]. 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 [78–80,82].

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 [78].

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 [84–86]. Z těchto důvodů je na čase aktivně využívat nástroje pro výrobce zdravotnických prostředků, které umožní zmírnění rizik a včasné hodnocení vyvíjených přístrojů a systémů [1,81,84,86].

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 [2–4]. Včasné hodnocení je ekonomickým efektivním nástrojem, který lze aplikovat již před dokončením návrhu prostředku a zjistit investiční potenciál nebo nezbytnost úprav [6,7].

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 [87]. Zástupci IFMBE prezentovali dílčí metodické doporučení pro provedení eHTA na Světovém kongresu lékařské fyziky a biomedicínského inženýrství [88–90].

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 [11].

Podobné výsledky jako český výzkum [11] o využití metod eHTA přinášejí také studie z Anglie [8] a Francie [9]. Jinou situaci ukazuje studie z Nizozemska [6], kde výrobci široce využívají metodiky eHTA [11].

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 [91], Miquel-Cases [14], Degeling [92], Khoudigian-Sinani [16], Kip [17], Brandes [18], Bojke [93], Grigore [19] a Federici [94].

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 elicací (71,82%). Tak rozsáhlá variabilita umožnila představit si 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 [15,24–29]. 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 [44–47,49–55,57,74,75].

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 integrace do vysokoškolských programů poskytne absolventům širší přehled o inovativních přístupech a zvýhodní jejich pozici na trhu práce.

Prakticky postup aplikovaný v této disertační práci může sloužit jako podklad pro vývoj a zavedení uznávaných metodik pro eHTA v ČR. Podrobně popsané 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.

Díličí 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.

Seznam v tezíh použité literatury

- [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] Rogalewicz V. Včasné hodnocení zdravotnických technologií. *Ekonomie ve Zdravotnictví a Hodnocení Zdravotnických Technologií* 2018;4:31–4.
- [3] Rogalewicz V. Nové trendy v HTA. *Ekonomie ve Zdravotnictví a Hodnocení Zdravotnických Technologií* 2017;3:20–2.
- [4] Rogalewicz V. Health technology assessment (HTA): zdroj podpůrných informací pro strategické rozhodování. *Ekonomie ve Zdravotnictví* 2015;1:12–8.
- [5] 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.
- [6] 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>.
- [7] 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>.
- [8] 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>.
- [9] 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.

- [10] Fasterholdt I, Krahm 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] 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.
- [12] John Paul Gosling. *Methods for eliciting expert opinion to inform health technology assessment*. 2014.
- [13] 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.
- [14] 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>.
- [15] 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>.
- [16] 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>.
- [17] 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>.

- [18] Brandes A, Sinner MF, Kääb 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>.
- [19] 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>.
- [20] 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>.
- [21] 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.
- [22] 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>.
- [23] 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>.
- [24] 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>.
- [25] 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.
- [26] 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>.

- [27] 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>.
- [28] 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>.
- [29] 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>.
- [30] SUKL. Postup pro posuzování analýzy nákladové efektivity. 2022.
- [31] 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>.
- [32] 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>.
- [33] 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.
- [34] Kolář J. Cardiology for intensive care nurses. 4th ed. Prague: Galén; 2009.
- [35] ÚZIS ČR. Hospitalization in hospitals in the CR 2019 2021.
- [36] 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>.
- [37] UZIS CR. Provedené kardiovaskulární intervence v období 2005–2021. 2023.

- [38] 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.
- [39] Táborský M, Kautzner J, Linhart A. Cardiology I. 2nd ed. Prague: Mladá fronta; 2018.
- [40] Bulava A. Kardiologie pro nelékařské zdravotnické obory. Praha: Grada; 2017.
- [41] 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>.
- [42] 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>.
- [43] 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>.
- [44] 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).
- [45] 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>.
- [46] 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.

- [47] 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>.
- [48] 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>.
- [49] 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>.
- [50] 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).
- [51] 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>.
- [52] 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.
- [53] 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>.
- [54] 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>.
- [55] 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>.
- [56] 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>.
 - [57] 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>.
 - [58] 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>.
 - [59] 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>.
 - [60] 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>.
 - [61] Golubkov E. *Marketing Research: Theory, Methodology and Practice*. Finpress; 2008.
 - [62] U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. 2017.
 - [63] 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>.
 - [64] 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>.
- [65] Zvolský M, Vyhnánovská P. Metodika implementace klasifikace hospitalizačních procedur (khp) integrací do seznamu zdravotních výkonů nebo číselníku DRG markerů. Prague: 2023.
- [66] 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>.
- [67] 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.
- [68] Ministry of Health of Czech republic. Seznam center vysoce specializované komplexní kardiovaskulární péče a center vysoce specializované kardiovaskulární péče. Prague: 2023.
- [69] Špinar J, Vitovec J, Špinarová L. Farmakoterapie po infarktu myokardu. *Interní Medicína pro Praxi* 2011;13:378–82.
- [70] Šimek S. Ischemická choroba srdeční – Péče o pacienta po infarktu myokardu. *Medicina Pro Praxi* 2007;4:395–9.
- [71] Přeček J, Hutýra M. Farmakoterapie po akutním koronárním syndromu – jaká je ta správná volba? *Interní Medicína pro Praxi* 2015;17:264–6.
- [72] 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>.
- [73] 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>.
- [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] 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>.
- [76] 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).
- [77] 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).
- [78] 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/ijrsra.2024.11.1.0139>.
- [79] 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>.
- [80] 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>.
- [81] 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>.
- [82] 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>.
- [83] 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>.
- [84] 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).
- [85] Selker HP, Gorman S, Kaitin KI. EFFICACY-TO-EFFECTIVENESS CLINICAL TRIALS. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2018;129:279–300.
- [86] 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>.
- [87] IFMBE. Strategic Plan. IFMBE 2023. <https://ifmbe.org/about-ifmbe/strategic-plan/> (accessed July 3, 2024).
- [88] IFMBE. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2024. <https://ifmbe.org/events/world-congress/> (accessed July 7, 2024).
- [89] 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.
- [90] 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>.

- [91] 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>.
- [92] 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>.
- [93] 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>.
- [94] 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>.

Seznam prací disertanta vztahujících se k disertaci

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.

.

SUMMARY

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 early assessment of the clinical and economic efficiency of new technology in cardiology using the example of technology for predicting reperfusion ventricular fibrillation in patients with acute myocardial infarction. The diagnostic-therapeutic process was modeled as a decision tree. 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 technologies analyze the clinical and economic potential of new products, even before the design is completed. The work, and especially its methodological part, can serve as an outline of instructions for conducting analogous eHTA research. The results of the eHTA will serve to complete the design and development. At the same time, they will help the manufacturer establish a pricing and marketing strategy, find investors or obtain state support for the project. 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 interventions.

RESUMÉ

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 nové technologie v kardiologii na příkladu systému predikce reperfučních 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. Práce, a hlavně její metodická část, může sloužit jako osnova návodu pro provedení analogických eHTA výzkumů. Výsledky eHTA poslouží pro dokončení návrhu a vývoje prostředku. Zároveň pomohou výrobcí stanovit cenovou a marketingovou strategii, najít investory nebo získat státní podporu projektu. 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 intervence.