



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ
Katedra biomedicínské techniky

Porovnání metod získávání expertních názorů v rámci eHTA

Comparing of methods for expert elicitation in early stage HTA

Diplomová práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika
Studijní obor: Systémová integrace procesů ve zdravotnictví
Vedoucí diplomové práce: Ing. Mariia Simonová

Bc. Karolina Ryšánková

Kladno 2020

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Ryšáňková** Jméno: **Karolína** Osobní číslo: **484325**
Fakulta: **Fakulta biomedicínského inženýrství**
Garantující katedra: **Katedra biomedicínské techniky**
Studijní program: **Biomedicínská a klinická technika**
Studijní obor: **Systémové integrace procesů ve zdravotnictví**

II. ÚDAJE K DIPLOMOVÉ PRÁCI

Název diplomové práce:

Porovnání metod získávání expertních názorů (elicitace) v rámci eHTA

Název diplomové práce anglicky:

Comparing of methods for expert elicitation in early stage HTA

Pokyny pro vypracování:

Cílem diplomové práce je analyzovat možnosti a způsoby získávání expertních názorů (elicitace) v rámci eHTA. Analyzujte současný stav problematiky elicítace v rámci eHTA. Vyhledejte možné metody v odborné literatuře, porovnejte je a zjistěte jejich užitečnost. Zjistěte subjektivní rozdělení pravděpodobnosti charakterizující nejistotu parametru v kontextu posouzení zdravotnických technologií v rané fázi vývoje. Srovnajte možné způsoby elicítace tím, že budou zjišťovány stejné parametry různými metodami. Analyzujte subjektivní preference odborníků pro jednotlivé elicitační metody.

Seznam doporučené literatury:

- [1] Bogdan Grigore, Jaime Peters, Christopher Hyde and Ken Stein, A comparison of two methods for expert elicitation in health technology assessments, BMC Medical Research Methodology, ročník 16, číslo 1, 2016
- [2] Markiewicz K., Early Assessment of Medical Devices in Development for Company Decision Making: An Exploration of Best Practices, Journal of Commercial Biotechnology, ročník 23, číslo 2, 2017, 15-30 s., doi: 10.5912/jcb780
- [3] Ijzerman M., Steuten L.M.G., Early Assessment of Medical Technologies to Inform Product Development and Market Access, Appl Health Econ Health Policy, ročník 9, číslo 5, 2011, 331-347 s., DOI: 10.2165/11593380-000000000-00000

Jméno a příjmení vedouc(ho) diplomové práce:

Ing. Marie Simonova

Jméno a příjmení konzultanta(ky) diplomové práce:

doc. Vladimír Rogalewicz, CSc.

Datum zadání diplomové práce: **10.02.2020**

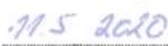
Platnost zadání diplomové práce: **19.09.2021**


prof. Ing. Peter Kneppo, DrSc., dr.h.c.
podpis vedouc(ho) katedry


prof. MUDr. Ivan Dylevský, DrSc.
podpis děkana(ky)

III. PŘEVZETÍ ZADÁNÍ

Student(ka) bere na vědomí, že je povinnen(a) vypracovat diplomovou práci samostatně, bez cizí pomoci, s výjimkou poskytnutých konzultací. Seznam použité literatury, jiných pramenů a jmen konzultantů je třeba uvést v diplomové práci.


Datum převzetí zadání


Podpis studenta(ky)

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci s názvem Porovnání metod získávání expertních názorů v rámci eHTA vypracovala samostatně a použila k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v seznamu diplomové práce.

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

V Kladně 20. 05. 2020

.....

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala své vedoucí této diplomové práce paní Ing. Mariii Simonové za odborné vedení, pomoc, trpělivost a veškerý čas, který mi poskytla. Dále děkuji panu doc. Vladimíru Rogalewiczovi CSc. za odborné konzultace, cenné rady a připomínky k mé diplomové práci.

ABSTRAKT

Tato diplomová práce je zaměřena na výzkum v oblasti elicitace expertních názorů, jako součástí včasného hodnocení zdravotnických technologií. V rámci studie je analyzována problematika elicitace expertních názorů a jsou porovnávány dvě elicitací metody: metoda pevných intervalů a histogramová metoda. Pro názornou ukázkou elicitacích metod je zvolena zdravotnická technologie ve fázi vývoje – umělý thymus při onemocnění kompletním DiGeorgovým syndromem v porovnání s konvenční metodou klasické transplantace. K aplikaci elicitacích metod a určení pravděpodobnosti přechodu mezi stavy nové technologie je sestaven dotazník se čtyřmi odbornými otázkami. Na tyto otázky odpovídá osm vybraných odborníků oběma elicitacními metodami. Podle těchto odpovědí jsou elicitací metody porovnány – vizuálně a statistickým testováním. Dále jsou pro porovnání obou metod v dotazníku zařazeny otázky o subjektivních preferencích jednotlivých odborníků. Závěrem jsou obě metody zhodnoceny a jednotlivě doporučeny pro odborníky dle svého oboru.

Klíčová slova

Elicitace, expertní názory, včasné hodnocení zdravotnických technologií, metody elicitace, eHTA

ABSTRACT

The thesis is focused on research in the field of expert elicitation, as a part of the early stage Health Technologies Assessment. Within the framework of this study is analyzed the current state of the issue and compares two elicitation methods: the method of fixed intervals and the histogram method. For applied research of elicitation methods, health technology in the phase of development is chosen - artificial thymus in the case of complete DiGeorg's syndrome in comparison with the conventional method of classical transplantation. A survey with four questions on the issue was compiled to apply elicitation methods and determine the probability of changes between conditions of the new technology. Eight experts answered these questions using both elicitation methods. These methods are compared visually and statistically according to experts' answers. Furthermore, to compare the two methods, the survey includes questions about the subjective preferences of experts. Finally, both methods are evaluated and recommended for experts according to their field of knowledge.

Key words

Elicitation, experts opinion, early stage Health Technology Assessment, elicitation methods, eHTA

Obsah

Seznam symbolů a zkratek.....	3
Seznam obrázků.....	5
1 Úvod	7
2 Přehled současného stavu.....	8
2.1 HTA.....	8
2.1.1 Early Stage HTA (eHTA) – včasné stádium	8
2.1.2 Metody elicitace expertních názorů.....	9
3 Cíle práce.....	16
4 Vybrání zdravotnické technologie.....	17
4.1 Thymus.....	17
4.2 Onemocnění spojená s funkcí T-lymfocytů	18
4.2.1 Leukémie	18
4.2.2 Autoimunitní onemocnění	18
4.2.3 AIDS.....	18
4.2.4 DiGeorgův syndrom	18
4.3 Léčby onemocnění způsobené nedostatečnou funkcí thymu	19
4.3.1 Transplantace thymu	19
4.3.2 Umělý thymus	19
5 Metodika.....	21
5.1 Fáze eHTA	21
5.1.1 Model stavu	22
5.1.2 Parametry modelu.....	22
5.1.3 Kritéria výběrů odborníků	22
5.1.4 Seznámení odborníků s problematikou	23
5.2 Tvorba dotazníku.....	23
5.3 Popis metod elicitace.....	23
5.3.1 Histogramová metoda.....	23
5.3.2 Ukázka histogramové metody	23
5.3.3 Metoda pevných intervalů	26
5.3.4 Ukázka metody pevných intervalů	26

5.3.5	Otázky k problematice.....	26
5.3.6	Otázky k subjektivním preferencím odborníků.....	27
5.4	Zpracování otázek	27
5.5	Statistické zpracování.....	27
6	Výsledky.....	29
6.1	Vlastní dotazník.....	30
6.1.1	Problematika.....	30
6.1.2	Instruktážní část.....	31
6.1.3	Otázky k problematice.....	31
6.1.4	Otázky o subjektivních preferencích	33
6.2	Výběr odborníků	34
6.2.1	Proškolení	35
6.3	Výsledky z dotazníku	35
6.3.1	Výsledky k odborné problematice.....	36
6.4	Statistické zpracování odpovědí na odborné otázky	40
6.4.1	Statistické testování odpovědí na první otázku	40
6.4.2	Statistické testování odpovědí na druhou otázku	40
6.4.3	Statistické testování odpovědí na třetí otázku	41
6.4.4	Statistické testování odpovědí na čtvrtou otázku	42
6.5	Výsledky odpovědí na otázky o subjektivních preferencích.....	42
6.6	Souhrn výsledků.....	44
7	Diskuze.....	48
8	Závěr	52
	Seznam použité literatury	53
	Příloha A: Dotazník	57
	Příloha B: Tabulky odpovědí.....	68
	Příloha C: komentáře odborníků	74

Seznam symbolů a zkrate

Seznam symbolů

Symbol	Jednotka	Význam
H		Maximální proporční počet pacientů
M		Medián – nejpravděpodobnější počet pacientů
L		Minimální proporční počet pacientů
CD4		Označení povrchových glykoproteinů
α		Hladina významnosti
Σ		Sumační znak
χ^2		Znak chí-kvadrát testu
$O_{i,j}$		Pozorovaná hodnota
$E_{i,j}$		Očekávaná hodnota
r		Počet buněk v řádku tabulky
c		Počet buněk ve sloupci tabulky
p		Pravděpodobnost
H0		Nulová hypotéza
H1		Alternativní hypotéza

Seznam zkratk

Zkratka	Význam
AHP	Analytický hierarchický proces
CW	Category weight – váha kategorie
DF	Degree of freedom – stupeň volnosti
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
eHTA	Včasné hodnocení zdravotnických technologií
HIV	Human Immunodeficiency Virus – virus lidské imunitní nedostatečnosti
HTA	Hodnocení zdravotnických technologií
LW	Local weight – lokální váha
MATCH	Multidisciplinární centrum pro hodnocení zdravotnických technologií
POCT	Point-of care testing, testování in vitro v místě péče o pacienta
TEC	Thymic epithelial cells – thymické epiteliální buňky
TESC	Thymic epithelial stem cell – thymické epiteliální kmenové buňky
UV	Ultrafialové záření

Seznam obrázků

Obrázek 2.1: Ukázka zpracování pravděpodobnosti histogramovou technikou

Obrázek 2.2: Ukázka zpracování pravděpodobnosti histogramovou technikou

Obrázek 2.3: Ukázka použití histogramové a hybridní metody

Obrázek 2.4: Schéma metodiky v této studii

Obrázek 2.5: Další ukázka histogramové metody

Obrázek 5.1: Fáze eHTA

Obrázek 5.2: Ukázka možného rozdělení pravděpodobnosti

Obrázek 5.3: Ukázka dalšího možného rozdělení pravděpodobnosti

Obrázek 5.4: Ukázka dalšího možného rozdělení pravděpodobnosti

Obrázek 5.5: Ukázka dalšího možného rozdělení pravděpodobnosti

Obrázek 5.6: Ukázka rozdělení pravděpodobnosti

Obrázek 6.1: Konceptuální rozhodovací model

Obrázek 6.2: Konceptuální rozhodovací model

Obrázek 6.3: Návrh tabulky histogramové metody

Obrázek 6.4: Návrh tabulky metody pevných intervalů

Obrázek 6.5: Graf odpovědí histogramovou metodou na otázku o množství vhodných kandidátů pro umělý thymus.

Obrázek 6.6: Graf odpovědí metodou pevných intervalů na otázku o množství vhodných kandidátů pro umělý thymus.

Obrázek 6.7: Graf odpovědí histogramovou metodou na otázku o zlepšení stavu po aplikaci umělého thymu.

Obrázek 6.8: Graf odpovědí metodou pevných intervalů na otázku o zlepšení stavu po aplikaci umělého thymu.

Obrázek 6.9: Graf odpovědí histogramovou metodou na otázku k úmrtí po aplikaci umělého thymu

Obrázek 6.10: Graf odpovědí metodou pevných intervalů na otázku k úmrtí po aplikaci umělého thymu.

Obrázek 6.11: Graf odpovědí histogramovou metodou na otázku míry přežití pro transplantaci.

Obrázek 6.12: Graf odpovědí metodou pevných intervalů na otázku míry přežití po transplantaci

Obrázek 6.13: Procentuální podíl odpovědí na otázku účasti výzkumů.

Obrázek 6.14: Procentuální podíl odpovědí na otázku úrovně statistických znalostí.

Obrázek 6.15: Procentuální podíl odpovědí na otázku obtížnosti tohoto výzkumu.

Obrázek 6.16: Procentuální podíl odpovědí na otázku důvěryhodnosti metod.

1 Úvod

HTA v překladu Health Technology Assessment je proces hodnocení zdravotnických, sociálních, etických a ekonomických dopadů ve zdravotnictví. Při tomto hodnocení se uplatňují metodologické procesy, jako je systémovost, transparentnost, nezájatost, odbornost a spolehlivost. Hodnocení technologií zahrnuje jak lékařské přístroje a zdravotnické prostředky, tak i léky, metody a organizace zdravotnictví. Hodnocení zdravotnických technologií se tak snaží najít nejlepší postupy ve zdravotnictví a tím zvyšovat bezpečnost, zlepšovat kvalitu a šetřit náklady. [1, 2]

HTA se skládá ze tří částí, a to je hodnocení, schvalování a rozhodování. Proces hodnocení je vědecká činnost, která je sestavena z údajů z literatury a vlastních experimentů. Druhá část schvalování kontroluje správný postup studie hodnocení a třetí část rozhodování je základě politický proces, ve kterém studie hodnocení hraje jen jednu z rolí. [1, 3]

Jelikož je životní cyklus zdravotnických prostředků krátký, je výzkum v poslední době věnován tomu, aby byly hodnoceny již v časně fázi vývoje. Takové hodnocení je nazýváno „včasné hodnocení“. Toto hodnocení je složeno ze tří fází. První fází je modelování. Tato fáze se využívá, když u nového zdravotnického prostředku nejsou známá data (ekonomické ukazatele), které by se daly vygenerovat. Data se nasimulují z dat starších zdravotnických prostředků, které jsou podobné. Pokud ovšem i přes to některá data potřebná pro hodnocení chybí (nově vyvinutý přípravek), přistupuje se k druhé fázi včasného hodnocení a tou jsou expertní názory. Expertní názory jsou názory odborníků, kteří dokáží zhodnotit, zda by byl nový zdravotnický prostředek lepší než ten současný, jestli by snížil náklady a zároveň zvýšil celkovou efektivnost. Ovšem i expertní názory musejí být vyhodnoceny, proto je v této fázi hodnocení zaveden pojem elicítace. Elicítace je technika, kterou lze použít k získání pravděpodobnostního rozdělení neznámých veličin expertními názory. To znamená, že jde o zjištění poměru pravděpodobnosti efektu (zapůsobení léčby, přání pořídit si technologii, zlepšení kvality života) ku doporučenému počtu pacientů/zároku. Jedná se o proces formálního získávání odborných posudků pro použití v rozhodovacích analytických modelech ve zdravotnictví. [4, 5, 6]

2 Přehled současného stavu

2.1 HTA

HTA se typicky používá v komparativních studiích pro rozhodnutí regulátora, jestli nová technologie (např. léčivý přípravek) má nahradit stávající (tzv. komparátor). Ve většině případů je nová technologie účinnější, ale také dražší. Pomocí HTA se stanoví, zda se vyplatí platit onu vyšší cenu. V České republice se hodnocení zdravotnických technologií využívá v oblasti farmakologie, které je zákonem předepsané (Zákon č. 378/2007 Sb.). U ostatních zdravotnických technologií se používá nesystematicky, spíše náhodně, dle okamžitého zájmu. [2]

Zdravotnické technologie jsou definovány, jako jakékoliv metody používané k podpoře zdraví. Klíčovou funkcí při tvorbě politiky veřejného zdraví je posouzení účinnosti a nákladové efektivity nových zdravotnických technologií. Při posuzování nových (nebo dokonce existujících) technologií často existují mezery v důkazech, které by pomohly posoudit účinnost a nákladovou efektivitu jedné technologie oproti druhé. [1]. Zdravotnické prostředky jsou jedním z nejrychleji rostoucích a technologicky stále náročnějším trhem, který je ovlivněn především rostoucí populací pacientů, legislativními požadavky a zdravotnickou politikou. Principy HTA se snaží stanovit mnoho akademických publikací. [1, 2, 4]

Hlavními zásadami pro správné hodnocení je založení na klinických důkazech, transparentnost s ohledem na zdroje důkazů, reprodukovatelnost, použití analytických metod, které jsou metodicky správné a komplexní zhodnocení nejistoty. [1, 2]

Pro vstup na trh musí výrobce zařízení prokázat, že je zařízení bezpečné, účinné pro budoucí pacienty, má potenciál přinést značné úspory do systému zdravotní péče, a že rizika spojené s jeho použitím jsou přijatelná v porovnání s přínosy. [1]

2.1.1 Early Stage HTA (eHTA) – včasné stádium

Jedná se o hodnocení zdravotnických technologií ještě před vlastním klinickým testováním. Tím by se měl zlepšit vývoj a využití lékařských technologií již na počátku a ušetřit tak po případné náklady za klinické testování, kterým by tyto technologie pravděpodobně neprošly. Výsledky tohoto procesu jsou užitečné pro rozhodování

o dalším směru vývoje, pro stanovení minimálních hranic efektivity, podporu cenotvorby a nastavení úhrad. Jedná se o nástroj ekonomických ukazatelů zdravotnických technologií. [5]

Vzhledem k vysokým nákladům klinického testování zdravotnických prostředků, lze raným hodnocením těmto nákladům předcházet. Hodnocení ve včasné fázi může sloužit k získání informací pro návrh řízení nových zdravotnických technologií a pro zmírnění rizik spojených s umístěním technologie na trh. [4, 5]

2.1.2 Metody elicítace expertních názorů

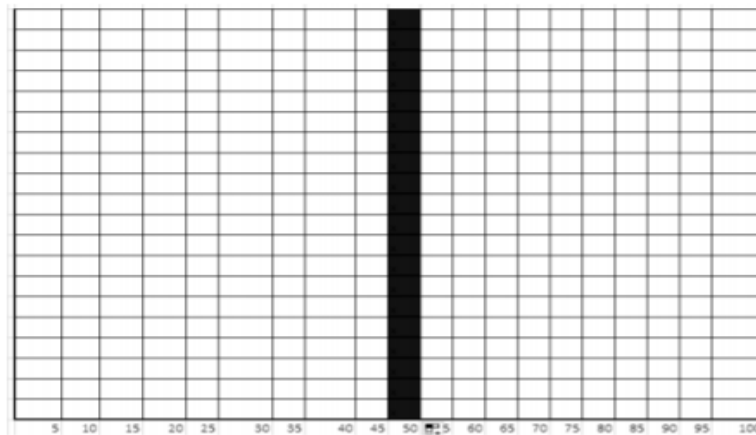
Ekonomická hodnocení založená na modelování prováděná v rámci hodnocení zdravotnických technologií (HTA) se spoléhají na syntézu různých typů vědeckých důkazů a ekonomických údajů. Pokud nejsou k dispozici výzkumná data potřebná pro rozhodování o nákladové efektivnosti, přichází na řadu názor expertů navzdory tomu, že se jedná o odborný názor jako nejméně spolehlivou formu vědeckých důkazů. Nedávný vývoj ve zdravotnickém výzkumu potvrzuje užitečnost elicítace, jako znaleckého posudku v pravděpodobnostní formě. [5, 6]

Metody elicítace expertních názorů se využívají, když chybí potřebná data v modelování nové technologie. Tyto metody lze použít k charakterizaci parametrů nejistoty. Nejčastějšími metodami jsou metoda pevných intervalů, histogramová a hybridní metoda.[4]

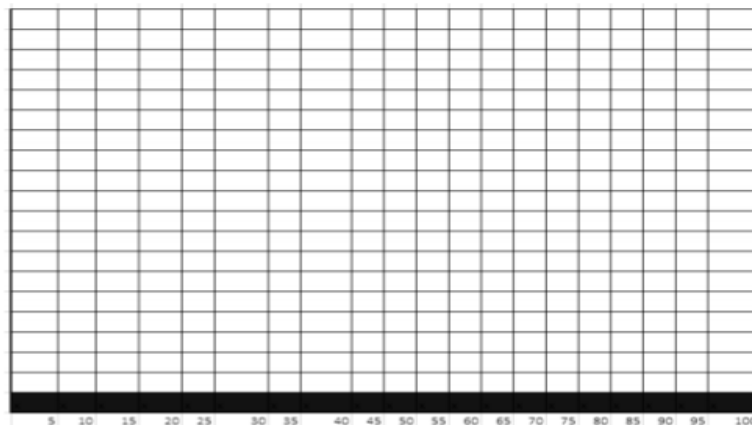
Grigore et al. [7] se zabývají přehledem několika metod elicítace expertních názorů a jejich porovnáním. Jako hlavní prioritou uvádějí výběr odborníků. V ideálním případě by se mělo jednat o odborníky, kteří mají největší odborné znalosti. Je velmi málo studií, které by se zabývaly počtem expertů, od nichž se mají názory získávat, ale výzkum v jiných oblastech naznačuje, že šest až dvanáct odborníků by mělo pokrývat většinu případů použití. V této studii byli účastníci – převážně lékaři z oboru onkologie a urologie, požádáni, aby své úsudky vyjádřili rozdělením pravděpodobnosti, a to použitím metody histogramu a hybridní metody. Odborníci tak posuzovali efektivitu alternativního způsobu léčby rakoviny prostaty.

Metoda histogramu, kterou tato studie uvádí je jednou z nejběžnějších metod. Tato metoda umožňuje grafickou elicítaci. Jedná se o diskrétní formu hustoty pravděpodobnosti, kde je odborníkovi předložen diagram a je vyzván, aby na něj umístil

pevný počet křížků, dle svého expertního názoru. Umístění všech křížků do jednoho sloupce (viz. obrázek 2.1) by představovalo úplnou jistotu - efektivitu, pokud by došlo k umístění všech křížků na spodní řádek (viz. obrázek 2.2), jednalo by se o úplnou nejistotu ohledně skutečné hodnoty. Výsledkem této metody je histogram – realizace hustoty pravděpodobnosti. [7]



Obrázek 2.1: Ukázka zpracování pravděpodobnosti histogramovou technikou. [7]

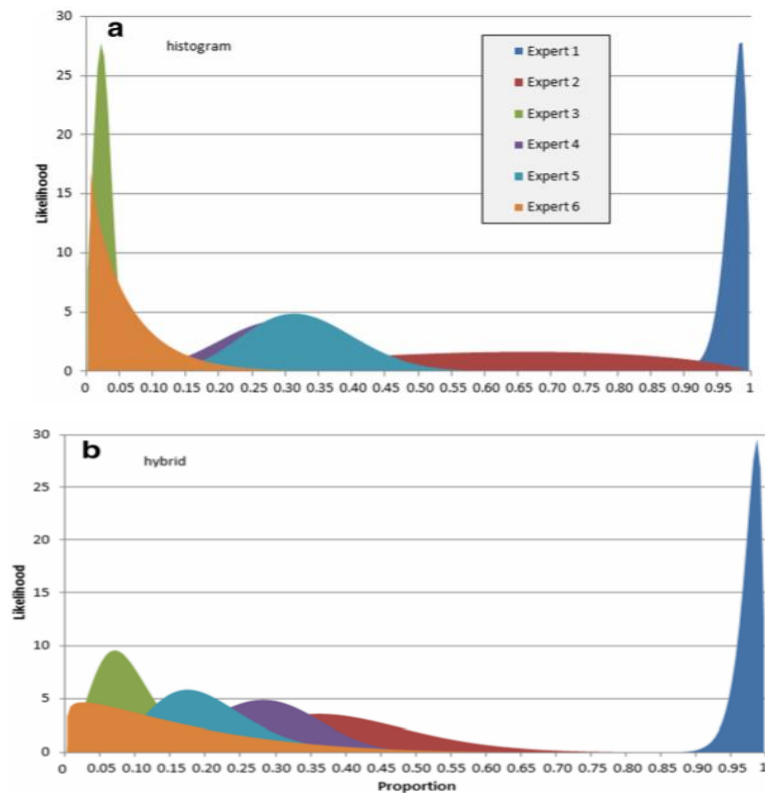


Obrázek 2.2: Ukázka zpracování pravděpodobnosti histogramovou technikou. [7]

Další populární metodou, kterou autoři zahrnuli do své práce, je hybridní metoda. V ní se nejprve určí minimum (L), maximum (H) a nejpravděpodobnější hodnotu – medián (M). Dále jsou určeny intervaly pomocí vzorce 2.1 pro rozdělení vzdálenosti mezi jednotlivými extrémy (L a H) a M. Odborníci jsou pak vyzváni k zadání pravděpodobnosti hodnot dovnitř každého intervalu. [7]

$$\begin{aligned}
 &[(L+M)/2, M] \\
 &[M, (M+H)/2] \\
 &[(M+H)/2, H]
 \end{aligned}
 \tag{2.1}$$

Dále Grigore et al. [7] popisují metodu bisekce – půlení intervalu. Jedná se o metodu variabilního intervalu založenou na kumulativní distribuční funkci, která zahrnuje posloupnost otázek k volbě střední hodnoty, dolního a horního kvartilu.

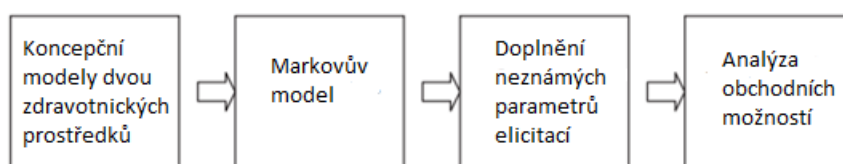


Obrázek 2.3 : Ukázka použití histogramové a hybridní metody. [7]

Výsledky byly zpracovány všemi metodami a na závěr porovnány. Obě metody (viz. obrázek 2.3) jsou podle autorů stejně přínosné a nelze jednoznačně určit, která by byla lepší. Experti však označují použití histogramové metody jako jednodušší. Tato studie v závěru uvádí relativně malý počet studií, které se zabývaly metodou elicitace expertních názorů. Některé studie vynechávají příslušné údaje, podle čeho došlo k výběru odborníků. [7]

Pecchia a Craven [8] se zabývají včasným hodnocením pro biomedicínské zařízení. Celá studie poukazuje na výzkum v rámci projektu MATCH (Multidisciplinární centrum pro hodnocení zdravotnických technologií). Práce je rozdělena do tří částí: stručný přehled standardních metod HTA; limity těchto metod pro biomedicínské přístroje a pro rané stadium HTA; dvě metody MATCH: včasná ekonomická hodnocení založená na Markovových modelech a na analytickém hierarchickém procesu (AHP) k elicitaci potřeb uživatelů. Použitá metoda AHP je metoda rozhodování, jejímž cílem je řešení multifaktoriálních a vícerozměrných problémů. Tato metoda je zvláště efektivní při kvantifikaci názorů uživatelů na základě osobních zkušeností. AHP spočívá v definování hierarchie. Prvním krokem metody AHP je předkládání dotazníků, v nichž každý respondent prostřednictvím vzájemného srovnání posuzuje relativní význam prvků. Uplatněním této metody je možné každou potřebu kategorizovat dle důležitosti (lokální váhy, LW), dle významu (hmotnost kategorie, CW) a srovnávat s ostatními. V závěru je uvedeno, že metoda AHP je pro hodnocení biomedicínských přístrojů opravdu nejvhodnější na rozdíl od ostatních metod.

Qi Cao et al. [9] se zabývají včasným hodnocením a pravděpodobnostní elicitací expertních názorů v oblasti kardiologie. Jedná se o lékařskou technologii – aplikace testování POCT u pacientů se srdečním selháním. Nejprve byl vytvořen Markovův model pro reprezentaci pacientů s progresivním onemocněním s ohledem na současnou péči. Schéma metodiky použité v této práci je uvedeno na obrázku 2.4.

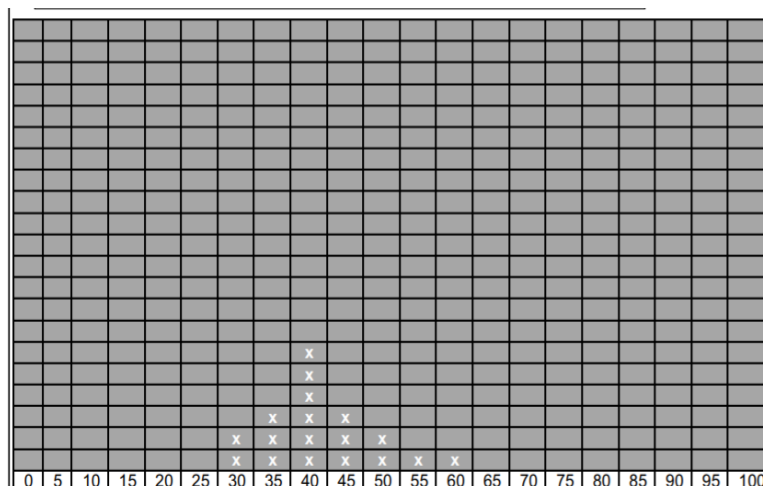


Dále byly identifikovány parametry modelu při změnách. Nedostatek klinických důkazů, které vedou ke zvýšení nejistot v modelových vstupech je řešen odbornými názory, ke kterým byli vyzváni tři kliničtí kardiologové. Tato studie skončila tím, že jeden kardiolog nebyl schopen dokončit výzkum, protože zjistil, že není možné poskytnout žádné spolehlivé kvantitativní úsudky týkající se této nové aplikace zařízení. Další dva

experti se domnívali, že zavedení zařízení POCT by nemělo hluboký dopad na počet úmrtostí pacientů, ale měli různé názory na to, jak by používání tohoto zařízení ovlivnilo počet hospitalizací.[9]

Soaresová et al.[10] provedli studii na téma metody elicitace expertních názorů nejistých veličin -aplikace modelu nákladové efektivity v terapii pod tlakem k léčbě vředů. Terapie podtlakem je zdravotnický prostředek schopný léčit rány větších rozměrů, jako jsou těžké dekubity. Tvrdí se, že tato terapie urychluje hojení a snižuje míru infekce a pomáhá při praktickém zvládnutí ran; existuje však jen velmi málo skutečných důkazů o její klinické nebo nákladové účinnosti. Ovšem tato terapie je velmi nákladná a působí značnou zátěž pro zdroje zdravotní péče. Proto je třeba vyhodnotit nákladovou efektivnost alternativní léčby pro různé indikace, včetně závažných dekubitů. Kliničtí experti v tomto případě identifikovali alternativní způsoby léčby. Požadavky na metodu pro vyhodnocení dat je, že musí být jasná, stručná a komplexní. Vzhledem k nematematické odbornosti dotazovaných expertů je zvolena metoda histogramu. Je to metoda založená na hustotě pravděpodobnosti. Experti připisovali hodnotu pravděpodobnosti do mřížky - histogramu. Tato metoda již byla popsána výše v rámci výsledků Grigoreho et al. [7]. Metoda umožnila, aby samotná realizace byla rychlá a pro odborníky poměrně snadno proveditelná. Výsledkem studie je srovnání expertních názorů s ostatními dostupnými údaji (např. o klinické zkušenosti). V závěru je elicitace expertních názorů označena za vysoce subjektivní metodu, kterou nelze plně nahradit experimentálními důkazy, ovšem v rámci pro doplnění parametrů modelu v rámci eHTA je tato metoda dostačující. [10]

Bojke et al. [11] popisují obecně téma modelování nákladové efektivity a s tím také spojené elicitace expertních názorů. Elicitaci popisují jako proces transformace znalostí odborníků. Autoři přirovnávají elicitaci k experimentálním důkazům, oproti kterým je elicitace velmi levným zdrojem důkazů. Snaží se zde také popsat definici experta, jehož názory by měly být použity. Obecně souhlasí, že každý účastník by měl být podstatným odborníkem v dané oblasti. Jedna z metod, kterou autorka uvádí a rozebírá je metoda pevných intervalů. Metoda pevných intervalů spočívá v tom, že intervaly jsou pevně zadány a odborník dosazuje hodnotu pravděpodobnosti do uvedených intervalů. Další z metod, která je uvedena, je histogramová metoda (viz. obrázek 2.5). V závěru dotazování experti uvádějí, že histogramová metoda je velmi jednoduchá i pro netechnické odborníky, ovšem metoda pevných intervalů je podle nich daleko přesnější.



Obrázek 2.5 : Další ukázka histogramové metody. [11]

Kipová et al. [12] se zaměřují opět na dopad nákladové efektivity ve spojení s vyšetřením trojitého biomarkerů po přijetí pacienta do nemocnice s infarktem myokardu a jeho dobou pobytu v nemocnici. I zde byli přizváni experti – lékaři pro vyjádření svých odborných názorů. Zde vyplňovali tabulky pravděpodobnosti v procentuálním rozsahu 0 – 100 % podle možnosti účinku daného vyšetření. I zde sehrála elicitace významnou roli a opravdu se dokázalo, že vyšetřením trojitého biomarkeru se výrazně zkrátí doba hospitalizace, a tudíž se se sníží i nákladovost.

Další studie zabývající se elicitací expertních názorů v rámci eHTA, je práce Leala et al. [13]. Expertními názory řeší opět nedostatek klinických důkazů v modelování nové technologie. Zde se jedná o ekonomický model vyhodnocující testování DNA a je použita hybridní metoda s intervaly L, M, H uvedenými výše. Tento článek představil výsledky metodologické studie, která navrhla jednoduchý nástroj pro elicitaci expertních názorů založený na dotaznících pomocí excelové tabulky. Software zahrnuje grafiku a zpětnou vazbu, aby odborníci mohli být okamžitě informováni o svých odhadech.

Dallowl et al. [14] popisují využití elicitace expertních názorů při hodnocení vývoje léčiv. Považují je za klíčový zdroj při odhadu pravděpodobnosti úspěchu či neúspěchu, zda do nového léku investovat atd. je uveden také postup, jak vybrat a oslovit odborníky, a hlavně jak formulovat otázky na které by odborníci měli odpovídat. Za elicitaci metodu jsou opět zvolené histogramová metoda a metoda pevných intervalů.

Veškeré studie, které jsou zde uvedeny, používají pro elicitaci nejčastěji histogramovou metodu, hybridní metodu a metodu pevných intervalů [7, 10, 11, 12, 14]. Tyto metody jsou nejefektivnější a přehledné, jak pro odborníky, tak pro tazatele, který je následovně bude zpracovávat. Všechny tyto metody elicitace představují jedno z finančně nenáročných a efektivních řešení pro včasné hodnocení zdravotnických technologií oproti nákladným klinickým studiím. Tato problematika je v České republice aplikována pouze na akademickém poli a v praxi dosud nebyla použita. Další část práce se tedy bude zabývat aplikací metod elicitace na praktickém příkladu zdravotnické technologie.

3 Cíle práce

Hlavním cílem diplomové práce je analýza a porovnání metod elicitace expertních názorů v rámci eHTA na jednom konkrétním příkladu. V první řadě je tedy nutné vybrat si nejnovější zdravotnickou technologii ve včasné fázi vývoje, ke které ještě nejsou dostupná veškerá data. Dále budou zjišťovány stavy, ve kterých se budou určovat pravděpodobnosti přechodu pro neznámé parametry.

Na základě těchto informací bude vytvořen seznam otázek pro vybranou skupinu odborníků. Těmito otázkami se subjektivně doplní neznámá data v porovnání s již používanou podobnou technologií. Odborníci na dané otázky budou odpovídat rozdělením pravděpodobnosti, a to za použití histogramové metody a metody pevných intervalů.

V závěru budou obě metody porovnány. Metody budou porovnávány i ze strany odborníků. Budou odpovídat, která metoda je pro ně přehlednější, efektivnější a lepší k pochopení. Výsledkem by měla být studie o použitelnosti elicitacních metod v rámci eHTA a možná aplikace pro české studie.

4 Vybrání zdravotnické technologie

Pro tuto diplomovou práci je vybrána zdravotnická technologie z odvětví tkáňového inženýrství. Tkáňového inženýrství je v dnešní době velmi přínosným oborem, ovšem jakékoliv testování je nákladné a výsledky ne vždy vyhovující. [15]

Elicitací expertními názory v rané fázi vývoje a výzkumu by se mohlo těmto nákladům předcházet. Pokud by vývoj daného prostředku byl na základě expertních názorů zastaven, ušetřilo by se za další nákladné klinické studie. Nejnovější technologie, kterou se zabývá právě tkáňové inženýrství je vytvoření umělého thymu. [15, 16]

Další část práce se bude zabývat vysvětlením důležitosti této technologie a její budoucnost na léčbu závažných onemocnění.

4.1 Thymus

Brzlík nebo-li thymus je lymfatický orgán, který tvoří základ imunitního systému, a to díky produkci bílých krvinek T-lymfocytů – ty zodpovídají za imunitní odpověď proti různým patogenům a nádorovým buňkám. Tyto lymfocyty migrují z kostní dřeně do brzlíku, zde dozrávají, vyselektují se a následovně osídlují mízní uzliny a slezinu. Pokud brzlík nefunguje správně, dozraje pouze velmi malé množství T-lymfocytů, vzniká takzvaně imunodeficience. Popřípadě mohou dozrát takové T-lymfocyty, které rozpoznávají jako cizí vlastní buňky – autoimunita. [17]

Vrchol aktivity thymu je v raném dětství, poté dochází vlivem stárnutí k postupnému snižování produkce T-lymfocytů, brzlík se postupně zmenšuje, až téměř zanikne. Ke degeneraci brzlíku přispívá kromě přirozeného stárnutí hned několik dalších faktorů. Mezi ty nejvýznamnější patří virové infekce, chemoterapie a radioterapie.

Dysfunkce brzlíku způsobené těmito faktory činí člověka náchylného na virová a onkologická onemocnění. To znamená, že brzlík v pozdějším věku již není schopný produkovat nové T-lymfocyty. [15]

4.2 Onemocnění spojená s funkcí T-lymfocytů

4.2.1 Leukémie

Při tomto onemocnění dochází vinou chemoterapie k úbytku zdravých T-lymfocytů a také k poškození thymu. Vzniká imunodeficience a pacienti jsou náchylní na jakoukoliv infekci. [18, 19]

4.2.2 Autoimunitní onemocnění

Při těchto onemocnění napadají T-lymfocyty vlastní buňky, organismus tedy není schopný rozpoznat cizorodé látky. Některá z těchto onemocnění vznikají na základě genové mutace, ovšem většina je způsobená vinou nějaké prodělané infekce, UV zářením či chemoterapií. Mezi nejvážnější onemocnění tohoto typu patří diabetes, roztroušená skleróza, revmatoidní artritida či lupus. [18, 19, 20]

4.2.3 AIDS

Jedná se o onemocnění způsobené virem HIV. Tento virus napadá CD4 T-lymfocyty, množí se v nich, dochází k likvidaci a snižuje jejich počet v těle. Tím dojde k rapidnímu snížení imunity. Dochází k nasedání infekcí, objevují se nádorová ložiska, až dojde k celkovému selhání organismu. [18]

4.2.4 DiGeorgův syndrom

DiGeorgův syndrom je vrozená genetická porucha. Při tomto syndromu dochází ke špatnému či dokonce žádnému vývoji thymu a příštítných tělísek. K tomuto onemocnění nasedají další onemocnění, jako například rozštěp patra, mentální retardace, srdeční vady a omezená funkčnost ledvin. Pokud se dítě narodí bez kompletní přítomnosti thymu, nazývá se toto onemocnění kompletní DiGeorgův syndrom. Díky absenci thymu dochází k celkové imunodeficienci a tím pádem je pacient ohrožen jakoukoliv banální infekcí. [20, 21]

4.3 Léčby onemocnění způsobené nedostatečnou funkcí thymu

V dnešní době se u většiny těchto nemocí jedná pouze o potlačení příznaků, nejedná se ovšem o léčbu, kterou by se tato onemocnění dala vyléčit. Autoimunitní onemocnění jsou řešena aplikací protizánětlivých léků a imunosupresiv – např. kortikoidy. Užívání těchto léků s sebou nese řadu nežádoucích účinků. Při léčbě leukémie je jako léčebná metoda aplikována chemoterapie, která sice zlikviduje veškeré nádorové buňky, také však zničí i kompletní imunitní systém pacienta. Náhradou je pak transplantace krvetvorných buněk. Jde však o velmi náročnou, a ne vždy úspěšnou metodu. U onemocnění virem HIV jsou podávána antiretrovirotika, které pozastaví množení viru, dojde k prodloužení života. K úplnému vyléčení, ale nedojde. [18, 20]

4.3.1 Transplantace thymu

Jediná metoda léčby je transplantace thymu. Ta se využívá při genetické absenci thymu (DeGeorgův syndrom) či absenci T-lymfocytu. Při této metodě jsou pacientovi transplantovány pouze segmenty thymu od dárce. Tyto segmenty jsou nazývány aloštěpy. To znamená štěp, že od dárce je ze stejného druhu jako příjemce. Jako dárci jsou nejvhodnější velmi mladí pacienti, jejichž počet je omezen. Největším problémem ovšem u této metody je imunitní tolerance. Pokud by došlo k transplantaci u pacientů, kteří thymus mají, došlo by okamžitě k odmítnutí. Tento problém neřeší ani nasazení imunosupresivní léčby, která do určité míry dokáže zabránit odmítnutí, ale její účinnost je omezená a spojená s vážnými vedlejšími účinky [17, 20, 27].

4.3.2 Umělý thymus

Naděje pro výše uvedená onemocnění je vývoj umělého thymu. Ten by měl mít schopnost produkce nových T-lymfocytů a tím obnovit imunitní systém. Thymus je anatomicky uspořádán do dvou oddělených kortikálních a medulárních oblastí, obsahujících odlišné thymické epiteliální buňky (TEC). Unikátní architektura thymické tkáně je nezbytná pro vývoj a fungování TEC, jakož i pro zrání a selekci T-lymfocytů. Na rozdíl od epitelu jiných orgánů je thymické mikroprostředí strukturováno jako tří- rozměrná (3D) síť. Vzhledem k omezeným možnostem získat takovou strukturu od dárců a následné decelurizace, vyvinulo tkáňové inženýrství tzv. scaffoldy - nosiče

z biokompatibilního polymerního materiálu. Ty představují právě 3D struktury thymického mikroprostředí. Následovně jsou tyto struktury osázeny vlastními pluripotentními kmenovými buňkami (TESC) a je vypěstován in vitro nový organoid. Organoid je aplikován subkutánně laboratorním myším, které thymus nemají. Výsledkem je, že po dvou týdnech byl organoid kolonizován novými cévami, dokáže přitahovat prekurzory T- buněk a následovně dochází k jejich dozrání. Vědci dále zkoumali účinek umělého thymu po aplikaci nádorových buněk na myších. Po třech týdnech zde dochází ke zpomalení růstu nádoru [15, 16, 24, 25].

Po vybrání technologie umělého thymu, bylo nastudováno několik studií na toto téma. Studie byly vyhledány dle klíčových slov artificial thymus, thymus organoid a thymus scaffold. Studie problematiky transplantace thymu od dárců pro porovnání s novou metodou byly vyhledávány podle klíčových slov thymus transplantation a complete DiGeorge syndrom. Následovalo pročtení abstraktu a jednotlivý výběr vhodných studií. Závěrem těchto studií je pouze testování umělého brzlíku na laboratorních myších s pozitivními výsledky. Pro porovnání a následovnou elicitaci nové technologie umělého thymu je nutné vybrat již dnes používanou technologii, a to je klasická transplantace od dárců. [15, 16, 24, 17, 27].

Metoda klasické transplantace je nejen velmi nákladná, ale také omezená nedostatkem dárců, a to z důvodu, že dárci nesmějí být starší dvou let. Dalším problémem této metody je riziko odmítnutí orgánu příjemcem. [16, 17, 23, 25, 26, 27]. Veškerou uvedenou problematiku by měl vyřešit právě umělý thymus.

Technologie umělého thymu je vybrána z toho důvodu, že ještě nebyla klinicky hodnocena a tím pádem nejsou známy veškeré účinky. Neznámé parametry těchto účinků by měli doplnit právě názory odborníků metodami elicitace.

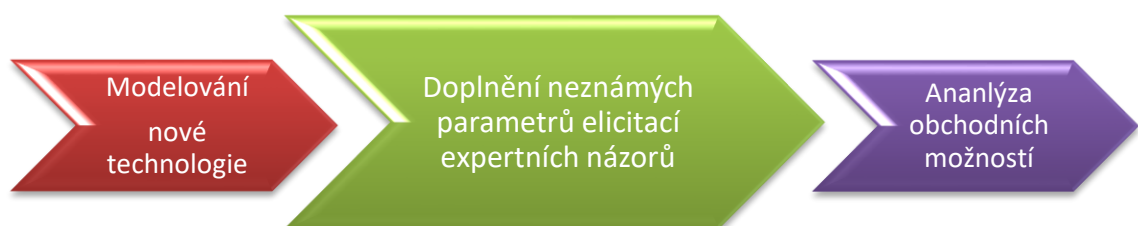
5 Metodika

V této části jsou popsány postupy a metody práce. První část práce se bude zabývat sestavením konceptuálních modelů, na základě kterých se určí, jaké neznámé parametry budou svými subjektivními názory odborníci doplňovat pomocí elicitacních metod. Tyto odborníky je však důležité správně vybrat a zaměřit se na kritéria podle čeho budou zvoleni. Další část se bude zaměřovat na tvorbu dotazníku, který bude odborníkům předložen, na vybrané metody elicitace a jejich aplikace.

5.1 Fáze eHTA

Včasné hodnocení zdravotnických technologií se skládá ze tří fází, které jsou spolu úzce spjaté. Tento systém vyšel z rozsáhlých teoretických studií [4, 5]. Každou z těchto fází je možno řešit použitím několika metod.

V první fázi modelování jde o stanovení pravděpodobností přechodu mezi jednotlivými stavy nové metody v porovnání s již aplikovanou metodou. Na základě první fáze se určí neznámé parametry, které by v porovnání s konvenční metodou mohly pomoci určit zda-li bude nová metoda přínosná. K určení neznámých parametrů budou přizváni odborníci, od kterých budou zjišťovány jejich názory metodami elicitace. [28]



Obrázek 5.1: Fáze eHTA. [28]

5.1.1 Model stavu

Pro rozhodnutí, které neznámé parametry u nové metody budou odborníky hodnoceny, je důležité určení pravděpodobnosti přechodu mezi stavy. Proto bude nejprve vytvořen konceptuální model nejdůležitějších stavů pro konvenční metodu a na základě tohoto modelu bude vytvořen konceptuální model stavů nové metody.

5.1.2 Parametry modelu

U vytváření modelu metody klasické transplantace jsou z prostudovaných zahraničních studií vybrány nejdůležitější parametry. Na základě tohoto výběru se zvolí parametry nové metody a ty budou zjišťovány pomocí elicitacních metod.

5.1.3 Kritéria výběrů odborníků

Pro objektivní zodpovězení otázek, je důležitá volba vhodných odborníků – expertů v daném oboru. Tito odborníci by měli být, vzhledem ke zvolené problematice, experti z oblasti imunologie. Zkušenosti takovýchto odborníků by měly vést k objektivnímu posouzení a porovnání vybraných metod. Těmto požadavkům odpovídají nejlépe lékaři – imunologové. Hlavním kritériem pro výběr odborníků byla délka praxe. Vzhledem k tomu, že po absolvování lékařské fakulty musí lékař projít ještě atestací v daném oboru je zvolená hranice minimální délky praxe dvanáct let. Dalším kritériem, podle čeho se dá usoudit, že se lékař dostatečně zajímá o svůj obor je absolvování alespoň dvou zahraničních stáží a vzhledem k rychlému pokroku v oblasti imunologie je i kritériem pravidelná účast na mezinárodních konferencích.

Nejen lékaři však mohou být uznávanými odborníky v oboru imunologie, proto budou do studie zahrnuti také imunologičtí laboranti. Všichni tyto odborníci musí splňovat úplné vysokoškolské vzdělání v přírodovědném oboru imunologie. Dále se musí věnovat výzkumné činnosti a musí mít přehled v problematice onemocnění DiGeorgova syndromu. Obě tyto skupiny by měly přinést odborný názor v dané problematice, ovšem ze dvou úhlů pohledu.

5.1.4 Seznámení odborníků s problematikou

Ještě před vlastním dotazováním je důležité odborníky řádně seznámit s celou problematikou této práce. V první části budou odborníci ústně zaškoleni a dále pak pomocí instruktážní části dotazníku, která bude obsahovat ukázkové odpovědi i tréninkovou otázku, budou odpovídat pomocí elictačních metod na vybrané otázky

5.2 Tvorba dotazníku

Dalším krokem k doplnění neznámých parametrů expertními názory je potřeba vytvořit dotazník s vhodně zvolenými otázkami k dané problematice.

5.3 Popis metod elicitace

Na základě strukturované rešerše (viz kapitola 2.1.2) bylo zjištěno, že nejlepšími metodami pro pravděpodobnostní elicitaci expertních názorů jsou metoda pevných intervalů, histogramová metoda a hybridní metoda. Pro tuto diplomovou práci jsou zvoleny metoda pevných intervalů a histogramová metoda. Obě tyto metody jsou vybrány z důvodu přehledné a efektivní interpretace subjektivních expertních názorů k dané problematice umělého thymu. Následující část práce popisuje jednotlivé metody elicitace pro převedení odborných názorů do statistické podoby.

5.3.1 Histogramová metoda

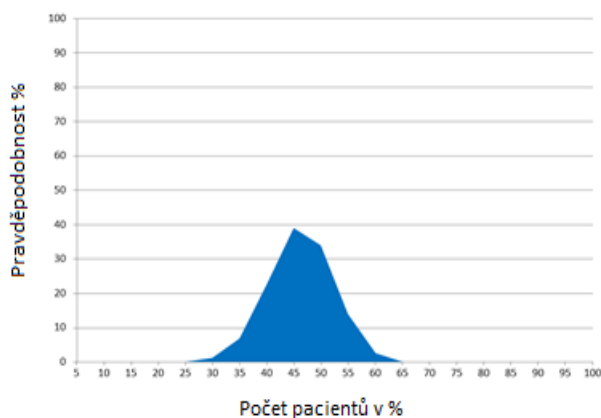
Tato metoda umožňuje grafickou elicitaci ve formě hustoty pravděpodobnosti. Odborníkovi je zde předložen diagram a je vyzván, aby na něj dle svého expertního názoru umístil určitý počet křížků. Umístění všech křížků do jednoho sloupce by představovalo úplnou jistotu - efektivitu, pokud by došlo k umístění všech křížků na spodní řádek, jednalo by se o úplnou nejistotu ohledně skutečné hodnoty. Výsledkem této metody je histogram.

5.3.2 Ukázka histogramové metody

Ukázka histogramové metody je zde pro představu, jak vyšetřování histogramovou metodou může probíhat. Tato ukázka pomůže odborníkům orientovat se v problematice pravděpodobnosti a získat představu o tom, jak by formy odpovědi měly vypadat.

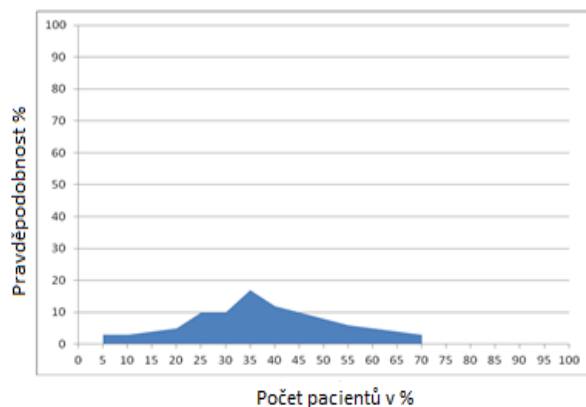
Zároveň umožní natrénovat rozdělení pravděpodobnosti na jednoduchých a lehce pochopitelných otázkách. Tím by se mělo předcházet tomu, že by odborník dotazník nedokončil či otázky nepochopil, jak bylo zjištěno v případě jiných studií.

Zamyslete se nad tím, kolik pacientů a jakých pacientů, jste v tomto roce viděli. Nyní odpovězte na tuto otázku: kolik těchto pacientů má domácí zvíře? Jedna z možných odpovědí (viz. obrázek 5.2) je například: domnívám se, že 30 % až 55 % vlastní domácí zvíře, ale je daleko pravděpodobnější, že domácí zvíře vlastní 45 % pacientů.



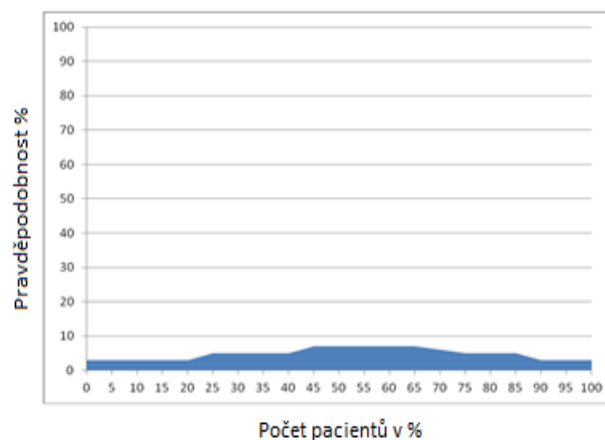
Obrázek 5.2: Ukázka možného rozdělení pravděpodobnosti.

Další možná odpověď (viz. Obrázek 5.3) může vypadat takto: domnívám se, že 5 % až 70 % pacientů by mohlo vlastnit domácí zvíře, ale o trošku větší pravděpodobnost je, že 35 % pacientů opravdu domácí zvíře vlastní.



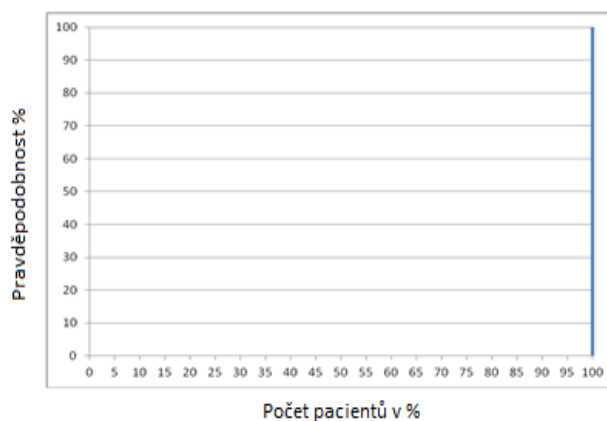
Obrázek 5.3: Ukázka dalšího možného rozdělení pravděpodobnosti.

I takto může vypadat odpověď (viz. obrázek 5.4): nejsem si jist kolik pacientů vlastní domácí zvíře, i když je o něco pravděpodobnější, že jej vlastní 45 % až 65 % pacientů.



Obrázek 5.4: Ukázka dalšího možného rozdělení pravděpodobnosti.

Extrémní forma rozdělení by vypadala takto (viz. obrázek 5.5): jsem si úplně jist, že 100 % pacientů vlastní domácí zvíře.



Obrázek 5.5: Ukázka dalšího možného rozdělení pravděpodobnosti.

5.3.3 Metoda pevných intervalů

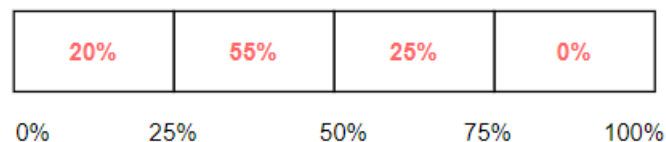
V této metodě elicítace jsou intervaly předem pevně určeny. Oblast, ve které se bude odhadovat hodnota je rozdělena do několika intervalů. Expert pro každý interval vyplní hodnotu pravděpodobnosti. Jednotlivým intervalům musí být přidělena hodnota pravděpodobnosti vyšší nebo rovná 0 % a jejich součet se musí rovnat 100 %.

5.3.4 Ukázka metody pevných intervalů

Jak již bylo uvedeno u histogramové metody i tato ukázka by měla pomoci odborníkům v orientaci s rozdělením pravděpodobnosti, pouze metodou pevných intervalů. Odborníci budou odpovídat na stejné otázky, jako u histogramové metody, měli by však odpovídat nezávisle na histogramové metodě. Součet hodnot rozdělení pravděpodobnosti přes všechny intervaly se musí rovnat 100 %.

Otázka opět zní: zamyslete se nad tím, kolik a jakých pacientů, jste v tomto roce viděli. Nyní odpovězte na tuto otázku: kolik z těchto pacientů má domácí zvíře?

Jednou z možností, jak odpovědět bude: myslím si, že největší pravděpodobnost, že pacienti vlastní domácí zvíře je 55 % a to u 25 % až 50 % pacientů. Naopak si myslím, že je nulová pravděpodobnost, že by domácí zvíře vlastnilo 75 % až 100 % pacientů.



Obrázek 5.6: Ukázka rozdělení pravděpodobnosti.

Všechny další možnosti odpovědí metodou pevných intervalů jsou založeny na stejném principu.

5.3.5 Otázky k problematice

Otázky, na které budou uvedení odborníci odpovídat a které by měly vystihovat subjektivní odpovědi pravděpodobnostním rozdělením, jsou vytvořeny na základě konceptuálního modelu, jehož tvorba je popsána v kapitole 5.1.1. Odborníci budou

na tyto otázky odpovídat již uvedenými metodami elicitace. Poslední otázkou v dotazníku bude referenční otázka. Tato otázka bude vytvořena, z již známých údajů a umožní zjistit preference a odbornost jednotlivých odborníků.

5.3.6 Otázky k subjektivním preferencím odborníků

Pro porovnání obou elicitacních metod budou v druhé části dotazníku sestaveny otázky k subjektivním preferencím jednotlivých odborníků. Tyto otázky by měli pomoci zjistit, která z metod je lépe pochopitelná a jednoduše zpracovatelná.

5.4 Zpracování otázek

Sesbírané odpovědi v papírové formě dotazníku budou dále zpracovány do elektronické podoby pomocí programu MS Excel. Data budou sjednocena do tabulek pro každou otázku zvlášť.

5.5 Statistické zpracování

Všechny odpovědi k problematice budou zpracovány pomocí Pearsonova chí-kvadrát testu homogenity. Tímto testem se testuje shodnost rozdělení výsledků z dotazníků, které budou zjišťovány metodami elicitace. Testování bude provedeno pro každou otázku zvlášť pomocí programu MS Excel. Nulová a alternativní hypotéza jsou ohodnoceny hodnotou p , test je proveden na hladině významnosti $\alpha = 0,05$. Hodnota p je pravděpodobnost, s jakou pozorovaná data pochází ze základních souborů, pro které platí nulová hypotéza. Pokud je hodnota $p > \alpha$, nelze nulovou hypotézu o shodnosti rozdělení zamítnout. V případě, že $p < \alpha$, zamítáme nulovou hypotézu (a tedy přijímáme alternativní hypotézu) na hladině významnosti α .

Všechna data získaná z dotazníků pro metodu pevných intervalů a histogramovou metodu bude nutné upravit pro vytvoření kontingenční tabulky. Vzhledem k tomu, že každý z expertů bude v rámci histogramové metody rozdělovat pravděpodobnost po 5%, bude pětiprocentní pravděpodobnosti přiřazen jeden hlas odborníka. Dále dojde k úpravě i počtu intervalů, a to v důsledku právě použité metody pevných intervalů. U obou metod pro statistické zpracování se použijí čtyři intervaly. Pravděpodobnostní rozdělení budou sečtena v rámci počtu hlasů pro jednotlivé intervaly pro každou metodu.

Hodnoty obou metod z této tabulky budou přirovnávány k průměrným hodnotám (tzv. očekávaným hodnotám), které budou vypočítány v dalším kroku.

Vzorec pro výpočet očekávaných hodnot:

$$\text{Očekávaná hodnota} = \text{součet v sloupci} / \text{celkový počet} * \text{součet v řádku} \quad (5.1)$$

Obecný vzorec pro výpočet chí-kvadrát testu:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(O_{i,j} - E_{i,j})^2}{E_{i,j}} \quad (5.2)$$

Kde χ^2 je hodnota chí-kvadrát testu

$O_{i,j}$ jsou pozorované hodnoty

$E_{i,j}$ jsou očekávané hodnoty

Hodnotu chí-kvadrát testu je možné převést na pravděpodobnost. Pro dopočítání hodnoty p, je nutné vypočítat stupeň volnosti:

$$DF = (r - 1) * (c - 1) = (4 - 1) * (2 - 1) = 3 \quad (5.3)$$

Kde DF je z anglické zkratky (Degree of freedom) stupeň volnosti

r je počet buněk v řádku tabulky

c je počet buněk ve sloupci tabulky

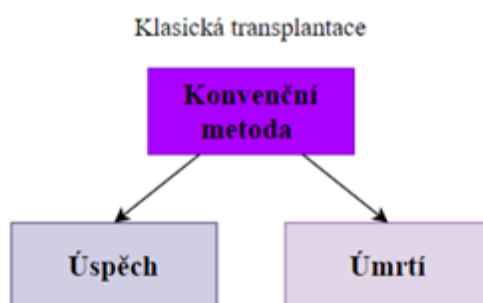
Odpovědi získané k otázkám subjektivních preferencí odborníků, budou zpracovány do tabulek. Jednotlivé tabulky budou dále graficky znázorněny pomocí koláčového grafu, kde počty odpovědí budou převedeny na procenta.

6 Výsledky

Pro dosažení cíle této diplomové práce, kterými je porovnání elicitacních metod, byly nejprve sestaveny konceptuální rozhodovací modely. Z prozkoumaných studií je jasné, že bez potřebné transplantace se děti při kompletním DiGeorgovém syndromu dožívají velmi nízkého věku. [17, 20, 27]

Z 67 pacientů, jich 18 zemřelo po transplantaci z důsledku virové infekce, to je téměř 20 %. Další tři pacienti zemřeli po transplantaci, kdy nedošlo k přijetí dárcovského orgánu. U 95 % pacientů bylo nutné při transplantaci aplikovat imunosupresiva, a to z důvodu snížení pravděpodobnostního odmítnutí tělem pacienta dárcovský orgán. Celkem je po transplantaci míra přežití 73 % a to v rozmezí čtyř měsíců až devatenácti let. [17, 27]

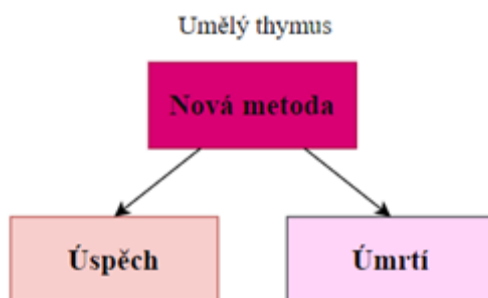
Na základě těchto údajů byl v první řadě vytvořen konceptuální rozhodovací model konvenční metody (viz. obrázek 6.1). Tento model graficky znázorňuje stavy, které nastávají u atymických pacientů při použití metody klasické transplantace. Studie, které se problematikou transplantace thymu zabývají, uvádějí jako základní hodnotící parametr této metody úspěšnost – tedy přežití po transplantaci a úmrtnost. [17, 27]



Obrázek 6.1: Konceptuální rozhodovací model.

Všechny zjištěné údaje u konvenční metody sloužily k vytvoření konceptuálního modelu nové metody – tj. metody umělého thymu.

Z předchozích studií vyplývá, že aplikace umělého thymu byla použita pouze na laboratorních myších s omezenými výsledky, nejsou známy výsledky úspěšné intervence ani úmrtnosti po aplikaci umělého thymu na lidském pacientovi. [15, 16, 24, 25]



Obrázek 6.2: Konceptuální rozhodovací model.

Z těchto údajů jsou určeny neznámé parametry, které jsou zjišťovány metodami elicitace – úspěch a úmrtí. Úspěch metody by měl vypovědět o pravděpodobnosti přežití pacienta po aplikaci umělého thymu. Úmrtí vypovídá o neúspěšnosti této metody. Tyto neznámé parametry nové metody jsou dále odhadovány metodami elicitace.

6.1 Vlastní dotazník

Z výše uvedených principů, je složen dotazník v příloze A, který je předložen odborníkům z oblasti imunologie. Dotazník se skládá z části, která popisuje hodnocenou problematiku a z instruktáže, která odborníkům jednoduše vysvětlí princip odpovědi pomocí rozdělení pravděpodobnosti. V této části si odborníci vyzkouší metody elicitace na jednoduché otázce. Další částí jsou vlastní otázky k problematice a na konci dotazníku pak otázky, kde je zjišťován názor odborníků na použité metody elicitace.

6.1.1 Problematika

První část dotazníku popisuje problematiku celé práce. Je zde uveden cíl práce, kterým je zjišťování a porovnání metod elicitace a současný stav z prostudovaných studií. Dále popis nové technologie umělého thymu a popis konvenční metody (klasické transplantace).

6.1.2 Instruktažní část

Zde jsou uvedeny a vysvětleny elicitací metody, kterými odborníci odpovídají na vybrané otázky. Obě metody jsou důkladně rozebrány a popsány, aby je pochopili i odborníci bez statistických znalostí.

U histogramové metody jsou veškeré odpovědi vyjádřeny grafickou formou rozdělení pravděpodobnosti do tabulek. Horizontální směr tabulky popisuje rozsah populace - šířka rozsahu by měla odrážet jistotu: čím menší je jistota, tím širší je interval. Vertikální směr popisuje pravděpodobnost – výška určité hodnoty by měla odrážet pravděpodobnost odpovědi – čím je hodnota pravděpodobnější, tím vyšší je plocha nad ní. K této metodě bylo důležité vybrat hodnoty intervalu pro tabulku. Hodnoty intervalu jsou určeny po 5 %, a to od 0 % do 100 % pro horizontální i vertikální směr tabulky. Do každé tabulky je umístěno dvacet křížků na základě odpovědí odborníků. Jednotlivé křížky představují 5 % pravděpodobnost, že skutečná hodnota bude v odpovídajícím intervalu. Umístění křížků tedy vyjadřuje přesvědčení o pravděpodobnosti a jistotě ohledně konkrétní otázky.

Obdobně to bylo u metody pevných intervalů. Tato metoda je o trochu rychlejší způsob, jak získat expertní názor. Nejedná se o grafické znázornění, jak tomu bylo u histogramové metody, ale pouze o číselný údaj. I tady bylo nutné zvolit hodnoty intervalů, ve kterých odborníci budou přiřazovat konkrétní hodnotu pravděpodobnosti. Intervaly jsou zvoleny ve čtyřech rozsazích 0–25 %, 25–50 %, 5–75 %, 75–100 %.

Vzhledem k tomu, že na některé otázky může být komplikované odpovědět, je tato část určena k tomu, aby byl proces elicitace trochu snazší a poskytl přehled toho, co lze očekávat. U každé z metod je vytvořena ukázka pomocí triviální otázky a k ní i dvě možné formy extrémní odpovědi pomocí pravděpodobnostního rozdělení. Obě metody elicitace si pak na stejné otázce mohou odborníci vyzkoušet.

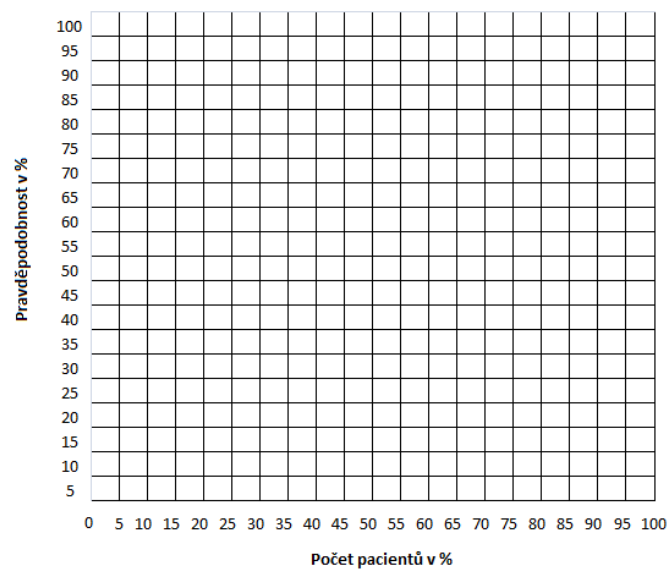
6.1.3 Otázky k problematice

Na základě konceptuálního modelu byly určeny neznámé parametry. Těmito neznámými parametry jsou úspěch a úmrtnost při použití metody léčby umělým thymem. Ke zjištění těchto parametrů byly vytvořeny tři otázky, na které odborníci odpovídají za použití elicitacích metod. Vzhledem k zaměření této práce – to je hlavně použití a porovnání elicitacích metod, jsou otázky zvoleny jednoduchým způsobem,

a to z důvodu, aby aplikace elicitálních metod nebyla pro odborníky bez statistických zkušeností nepochopitelná. Na každou otázku odborníci odpovídají histogramovou metodou a metodou pevných intervalů. U histogramové metody je vytvořena tabulka 20 x 20, kdy každé políčko představuje 5% pravděpodobnost.

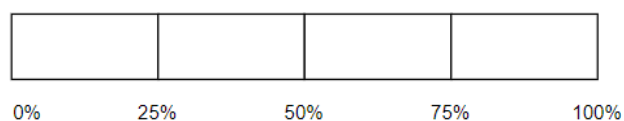
Otázky, které byly zvoleny:

1. Jaké množství pacientů s kompletním DiGeorgovým syndromem by bylo vhodnými kandidáty k léčbě právě umělým thymem?
2. U kolika pacientů s kompletním DiGeorgovým syndromem si myslíte, že by mohlo dojít ke zlepšení zdravotního stavu po aplikaci umělého thymu?
3. V kolika případech si myslíte, že by mohlo dojít k úmrtí díky aplikaci umělého thymu?



Obrázek 6.3: Návrh tabulky histogramové metody.

Pro metodu pevných intervalů je vytvořena jednoduchá tabulka s vybranými intervaly.



Obrázek 6.4: Návrh tabulky metody pevných intervalů.

Poslední otázkou je tzv. referenční otázka. Na tuto otázku díky prozkoumaným studiím, je již známá odpověď. Odborníci svou odpovědí dokazují, zda se v problematice opravdu orientují. Tato otázka zní: Jaká je současná míra přežití u pacientů s kompletním DiGeorgovým syndromem po transplantaci? Z prozkoumaných studií je známo, že tato míra přežití je 73 % pacientů. [17, 27]

6.1.4 Otázky o subjektivních preferencích

Poslední část dotazníku je zaměřená na otázky subjektivních preferencí jednotlivých odborníků k této studii a na názory na použité elicitací metody. Tyto názory pomohou porovnat jednotlivé metody elicitace a to z pohledu náročnosti a pochopitelnosti. První otázka se týká toho, zda se odborníci již dříve setkali s elicitacími metodami s možnými odpověďmi ANO a NE. Další otázka se zaměřuje na subjektivní názor na statistické vědomosti každého odborníka, kterou by měly ohodnotit jako Základní, Dobrá, Výborná. Otázkou číslo tři odborníci hodnotí obtížnost elicitacími metod na stupnici od jedné do pěti, kde 1 znamená „velmi obtížné dokončit“ a 5 znamená „velmi snadné dokončit“. Poslední dvě otázky se týkají subjektivního hodnocení jednotlivých elicitacími metod z hlediska přehlednosti a důvěryhodnosti. V závěru je zařazen prostor pro slovní komentáře respondentů.

6.2 Výběr odborníků

Po zhodnocení kritérií uvedených v kapitole 5.1 byli vybráni čtyři lékaři z oddělení imunologie a čtyři laboranti s úplným vysokoškolským vzděláním pracující v oblasti imunologie. První vybraný odborník absolvoval lékařskou fakultu v oboru všeobecné lékařství. Po promoci v roce 2000 působil jako asistent Ústavu imunologie, během té doby absolvoval atestaci v oboru alergologie a klinická imunologie. Během studia absolvoval odborné stáže v oblasti imunologie, biotechnologie a vakcinace ve Švýcarsku a Kanadě. Do dnešního dne působí jako lékař ve fakultní nemocnici v Ústavu klinické imunologie, působí jako člen České imunologické společnosti.

Druhý odborník také absolvoval lékařskou fakultu v oboru všeobecné lékařství v roce 2004. Po splnění atestačních zkoušek v oboru alergologie a klinická imunologie pokračoval v doktorandském studiu v oboru molekulární biologie. Kromě více jak patnáctileté praxe v nemocničním prostředí, vyučuje na lékařské fakultě a působí i jako imunolog v soukromé ambulanci.

Poslední dva lékaři vybraní pro tuto studii absolvovali lékařskou fakultu v oboru všeobecné lékařství a splnili atestační zkoušky v oboru alergologie a klinická epidemiologie. Jeden z těchto lékařů má praxi pět let ve fakultní nemocni, sedmým rokem pracuje ve vědeckém ústavu. Jeho studie se zaměřují právě na problematiku DiGeorgova syndromu. Poslední lékař pracuje 20 let ve fakultní nemocnici také v Ústavu klinické imunologie.

Ze zastoupení imunologických laborantů byla jako první vybrána vrchní laborantka z fakultní nemocnice, která vystudovala lékařskou fakultu v oboru zdravotnický laborant. Z tohoto studia získala magisterský titul. V dalších letech úspěšně splnila atestační zkoušky z alergologie a imunologie. Tato laborantka má ve svém oboru praxi třináct let. V rámci postgraduálního studia se věnuje výzkumu onemocnění spojená s funkcí thymu.

Další tři laboranti mají také magisterské vzdělání a atestace v oboru imunologie. Dva z nich pracují ve fakultní nemocnici jako vědečtí pracovníci Univerzity Karlovy. Poslední laborant má stejné vzdělání jako předešní laboranti, pracuje ovšem v soukromém výzkumu pro farmaceutickou společnost na vývoji léků k léčbě imunologických onemocnění.

6.2.1 Proškolení

Ještě před předložením dotazníku, byli odborníci proškoleni ústní formou. V této části byli odborníci seznámeni s celou problematikou, byly jim vysvětleny metody elicitace a celkový cíl této diplomové práce. Jedno školení zabralo 15 minut. Po tomto školení byl předložen dotazník, jehož skladba byla popsána v kapitole 5.1. Během vyplňování měli odborníci možnost se informovat, pokud jim některá část nepřišla dostatečně srozumitelná. Průměrná doba vyplnění dotazníku byla 30 minut.

6.3 Výsledky z dotazníku

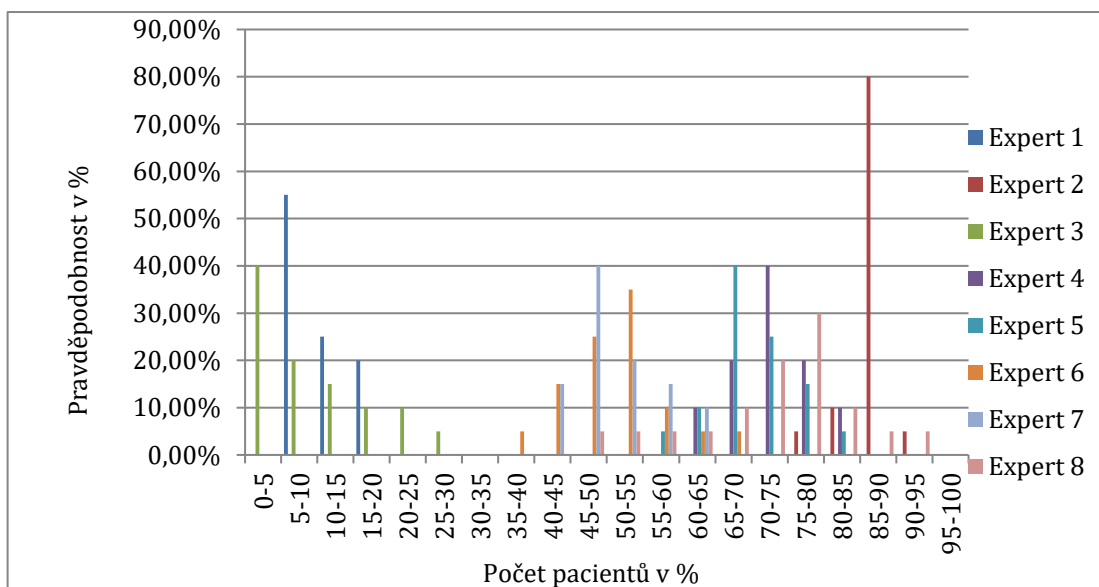
Všichni oslovení odborníci z řad lékařů a laborantů odpověděli na všechny otázky v uvedené dotazníku v papírové formě, a to v souladu s metodikou uvedenou v kapitole 5. Odpovědi každého experta na otázky k problematice jsou převedeny do elektronické podoby ve formě jednotlivých tabulek v prostředí MS Excel. Zvýrazněné hodnoty v tabulkách pro histogramovou metodu jsou pravděpodobnostní odpovědi expertů.

Tabulky pro histogramovou metodu jsou sestaveny z dvaceti intervalů a označením jednotlivých odborníků. Každý odborník rozdělval 100% pravděpodobnost do dvaceti intervalů. Možnost rozdělení byla určena v minimální velikosti pět procent. Pro metodu pevných intervalů jsou sestaveny podobné tabulky se čtyřmi intervaly. Při metodě pevných intervalů nebyli odborníci limitováni omezením minimální hodnotou pravděpodobnosti, jak to bylo u metody histogramové. Následně byla data použita pro vytvoření grafického znázornění.

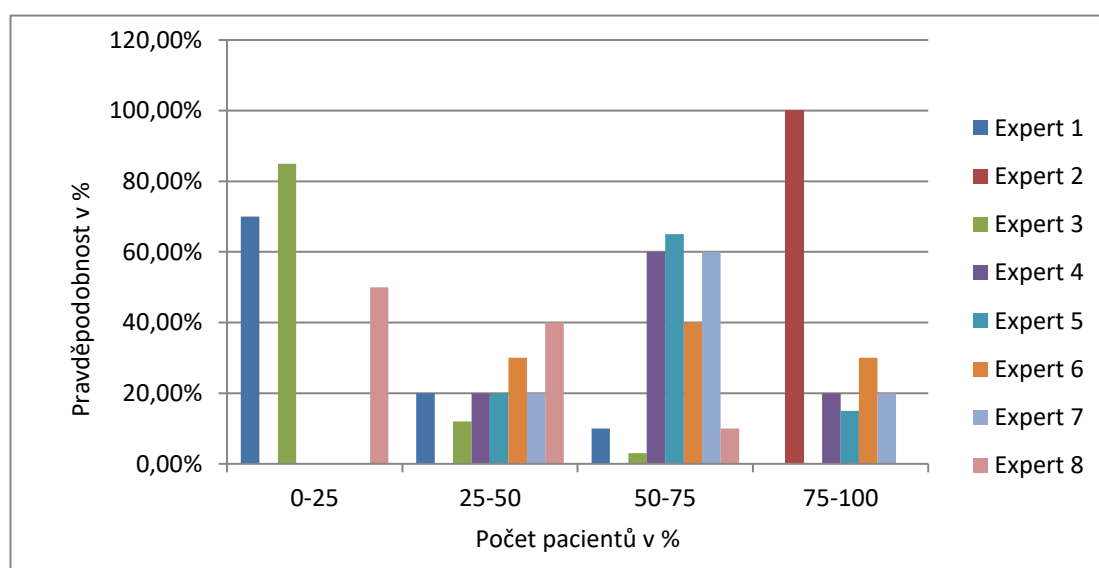
Otázky k subjektivním preferencím byly zpracovány podobně jako u otázek k problematice umělého thymu do tabulek v MS Excel. Pro každou otázku a možnou odpověď byly sečteny hlasy všech odborníků a následovně převedeny do tabulky. Část dotazníku určenou pro komentář odborníků, vyplnili čtyři odborníci, jeden využil e-mailové korespondence.

6.3.1 Výsledky k odborné problematice

Pravděpodobnostní odpovědi k první otázce (Jaké množství pacientů s kompletním DiGeorgovým syndromem by bylo vhodnými kandidáty k léčbě právě umělým thymem?) histogramovou metodou jsou uvedeny v tabulce 1 přílohy B. Odpovědi metodou pevných intervalů jsou uvedeny v tabulce 2 přílohy B. Grafické zpracování obou metod je znázorněno na obrázcích 6.5 a 6.6.

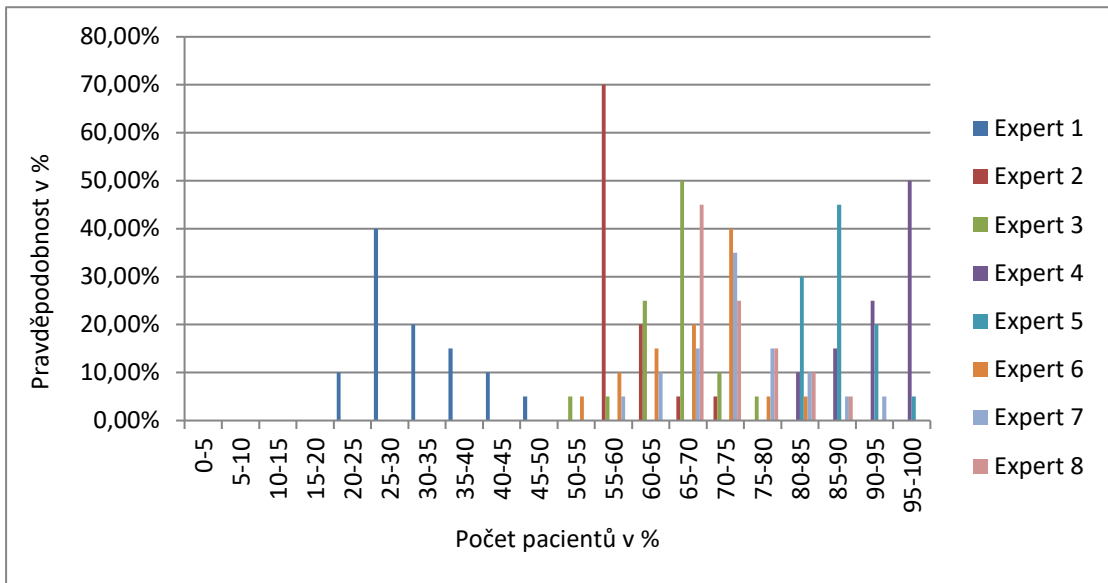


Obrázek 6.5: Graf odpovědí histogramovou metodou na otázku o množství vhodných kandidátů pro umělý thymus.

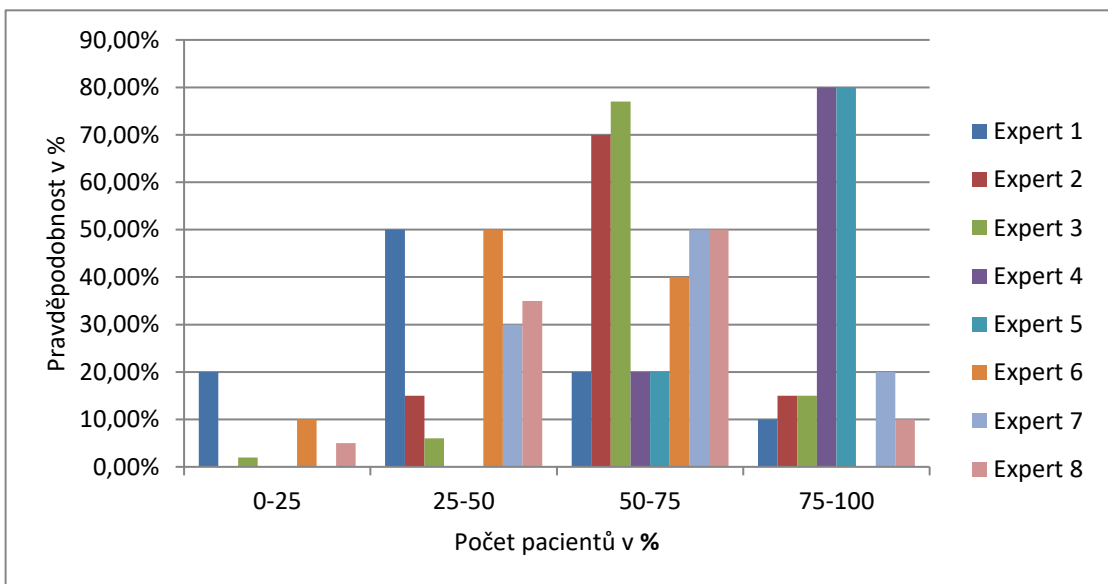


Obrázek 6.6: Graf odpovědí metodou pevných intervalů na otázku o množství vhodných kandidátů pro umělý thymus.

Pravděpodobnostní odpovědi ke druhé otázce (U kolika pacientů s kompletním DiGeorgovým syndromem si myslíte, že by mohlo dojít ke zlepšení zdravotního stavu po aplikaci umělého thymu?) histogramovou metodou jsou uvedeny v tabulce 3 přílohy B. Odpovědi metodou pevných intervalů jsou uvedeny v tabulce 4 přílohy B. Grafické zpracování obou metod je znázorněno na obrázcích 6.7 a 6.8.

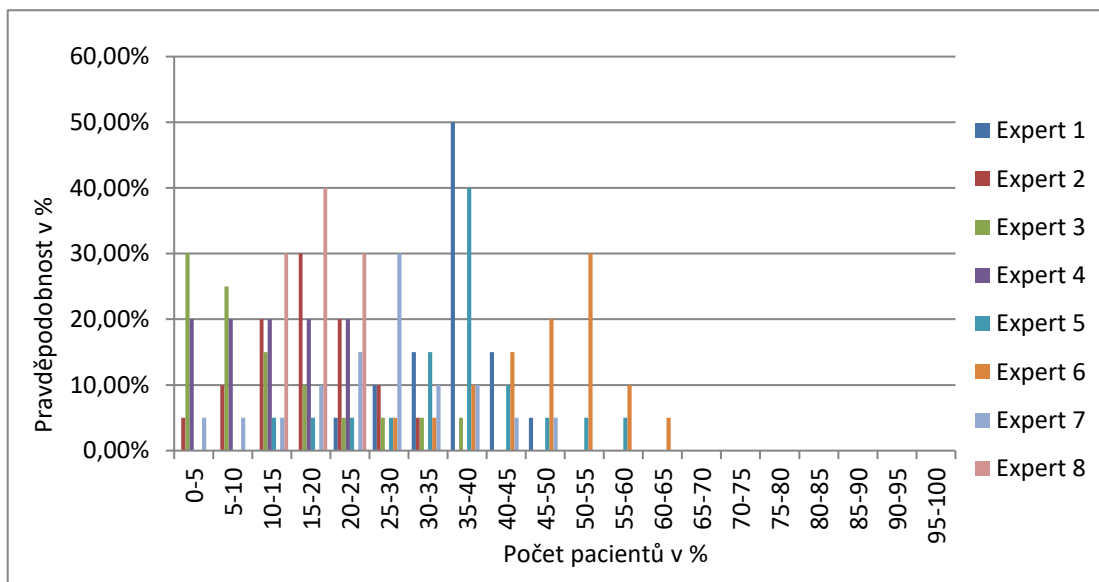


Obrázek 6.7: Graf odpovědí histogramovou metodou na otázku o zlepšení stavu po aplikaci umělého thymu.

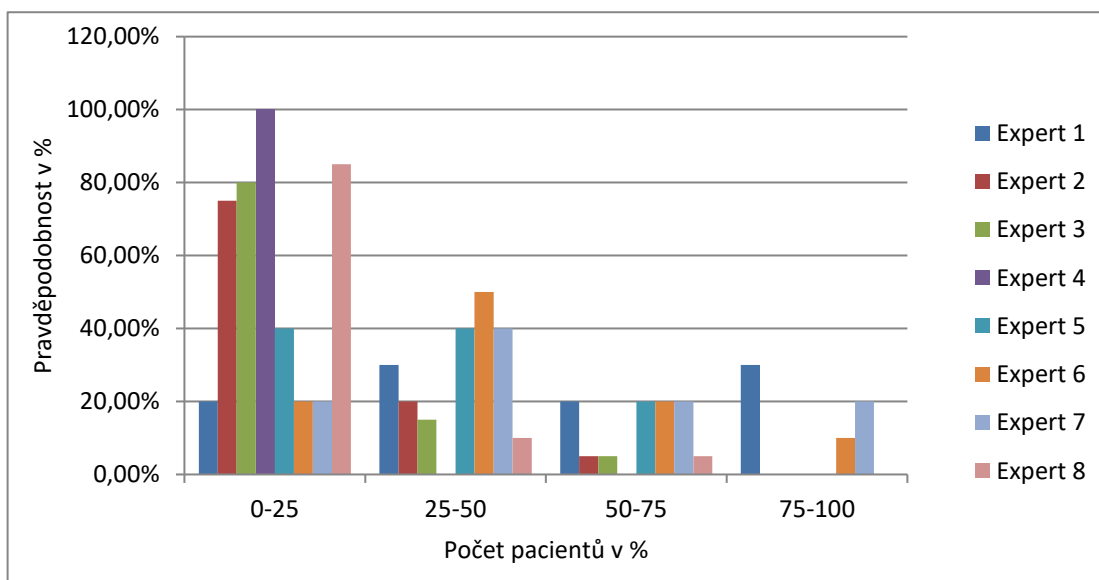


Obrázek 6.8: Graf odpovědí metodou pevných intervalů na otázku o zlepšení stavu po aplikaci umělého thymu.

Pravděpodobnostní odpovědi ke třetí otázce (V kolika případech si myslíte, že by mohlo dojít k úmrtí kvůli aplikaci umělého thymu?) histogramovou metodou jsou uvedeny v tabulce 5 přílohy B. Odpovědi metodou pevných intervalů jsou uvedeny v tabulce 6 přílohy B. Grafické zpracování obou metod je znázorněno na obrázcích 6.9 a 6.10.

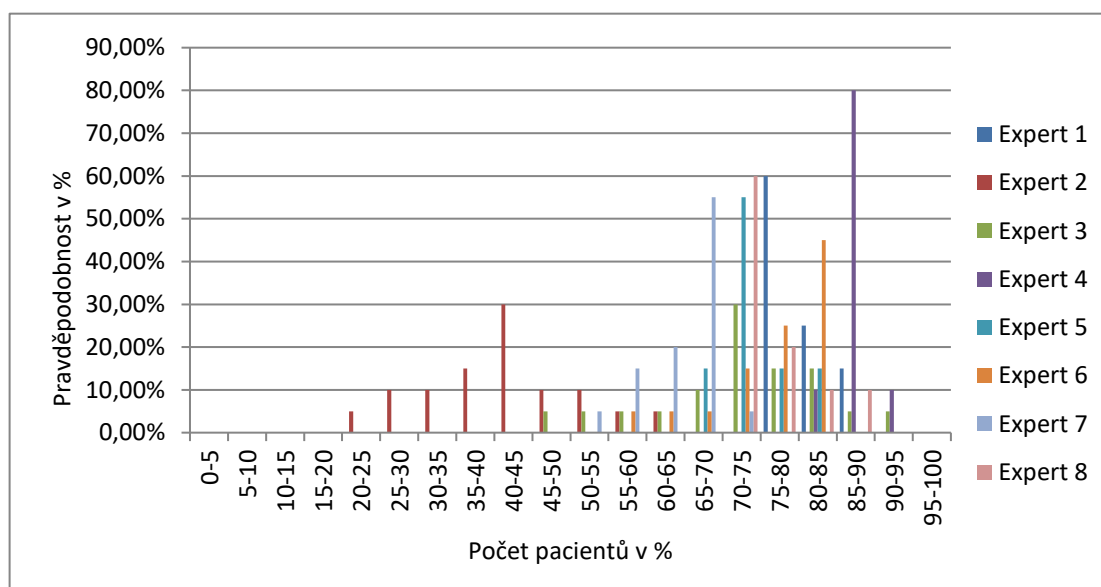


Obrázek 6.9: Graf odpovědí histogramovou metodou na otázku k úmrtí po aplikaci umělého thymu.

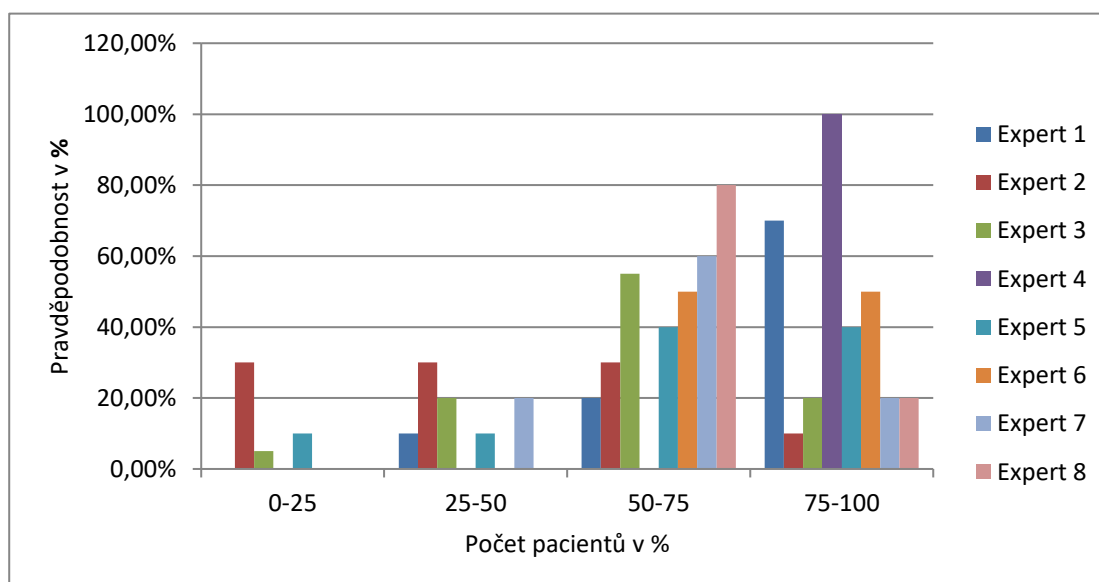


Obrázek 6.10: Graf odpovědí metodou pevných intervalů na otázku k úmrtí po aplikaci umělého thymu.

Pravděpodobnostní odpovědi ke čtvrté otázce (Jaká je současná míra přežití u pacientů s kompletním DiGeorgovým syndromem po transplantaci?) histogramovou metodou jsou uvedeny v tabulce 7 přílohy B. Odpovědi metodou pevných intervalů jsou uvedeny v tabulce 8 přílohy B. Grafické zpracování obou metod je znázorněno na obrázcích 6.11 a 6.12.



Obrázek 6.11: Graf odpovědí histogramovou metodou na otázku míry přežití po transplantaci.



Obrázek 6.12: Graf odpovědí metodou pevných intervalů na otázku míry přežití po transplantaci.

6.4 Statistické zpracování odpovědí na odborné otázky

Úprava získaných dat z dotazníkových otázek a statistické testování proběhlo podle popisu v kapitole 5.4 v programu MS Excel. Testování Pearsonovým chí-kvadrát testem homogenity bylo provedeno pro každou otázku zvlášť. Rozdílnost či podobnost obou elicitacních metod je posouzena na základě nulové hypotézy H_0 : rozdělení pravděpodobnosti je u obou testů elicitace shodné a alternativní hypotézy H_1 : tato rozdělení se liší.

6.4.1 Statistické testování odpovědí na první otázku

Příslušný test pro první otázku je uveden v tabulce 6.1. Výsledná testová hodnota je $\chi^2 = 2,969$, čemuž odpovídá p-hodnota $p = 0,396$. Nulovou hypotézu H_0 o shodnosti rozdělení při obou metodách tedy nemůžeme na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ zamítnout.

Tabulka 6.1: Pozorované hodnoty jednotlivých hlasů k otázce ohledně množství vhodných kandidátů pro umělý thymus.

Interval	0–25	25–50	50–75	75–100	Celkem počet
Histogramová metoda	39	22	59	40	160
Metoda pevných intervalů	41	32,4	49,6	37	160
Celkem počet	80	54,4	108,6	77	320

6.4.2 Statistické testování odpovědí na druhou otázku

Příslušný test pro druhou otázku je uveden v tabulce 6.2. Výsledná testová hodnota je $\chi^2 = 12,1504$, čemuž odpovídá p-hodnota $p = 0,0068$. Nulovou hypotézu H_0 o shodnosti rozdělení při obou metodách tedy na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ zamítáme a přijímáme alternativní hypotézu H_1 o rozdílnosti rozdělení.

Tabulka 6.2: Pozorované hodnoty jednotlivých hlasů k otázce o zlepšení stavu po aplikaci umělého thymu.

Interval	0–25	25–50	50–75	75–100	Celkem počet
Histogramová metoda	2	18	84	56	160
Metoda pevných intervalů	7,4	37,2	69,4	46	160
Celkem počet	9,4	55,2	153,4	102	320

6.4.3 Statistické testování odpovědí na třetí otázku

Příslušný test pro třetí otázku je uveden v tabulce 6.3. Výsledná testová hodnota je $\chi^2 = 18,8102$ čemuž odpovídá p-hodnota $p = 0,00021$. Nulovou hypotézu H_0 o shodnosti rozdělení při obou metodách tedy nemůžeme na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ zamítnout

Tabulka 6.3: Pozorované hodnoty jednotlivých hlasů k otázce ohledně úmrtí po aplikaci umělého thymu.

Interval	0–25	25–50	50–75	75–100	Celkem počet
Histogramová metoda	86	63	11	0	160
Metoda pevných intervalů	88	41	19	12	160
Celkem počet	174	104	30	12	320

6.4.4 Statistické testování odpovědí na čtvrtou otázku

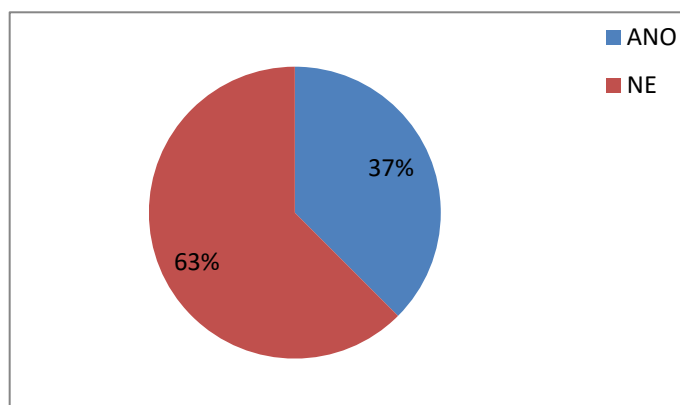
Příslušný test pro čtvrtou otázku je uveden v tabulce 6.4. Výsledná testová hodnota je $\chi^2 = 7,2219$ čemuž odpovídá p-hodnota $p = 0,065$. Nulovou hypotézu H_0 o shodnosti rozdělení při obou metodách tedy nemůžeme na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ zamítnout.

Tabulka 6.4: Pozorované hodnoty jednotlivých hlasů k otázce míry přežití.

Interval	0–25	25–50	50–75	75–100	Celkem počet
Histogramová metoda	1	16	67	76	160
Metoda pevných intervalů	9	18	67	66	160
Celkem počet	10	34	134	142	320

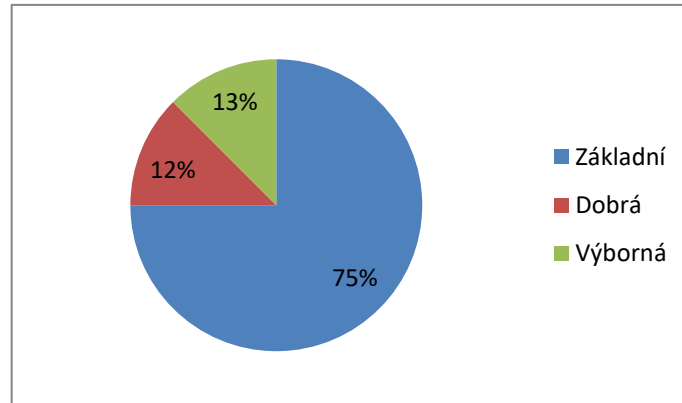
6.5 Výsledky odpovědí na otázky o subjektivních preferencích

Součty hlasů pro první otázku (Zúčastnili jste se dříve nějakého výzkumu, který formálně zachycoval odborný názor?) jsou uvedeny v tabulce 9 přílohy B. Výšečový graf s výsledky je znázorněn na obrázku 6.13.



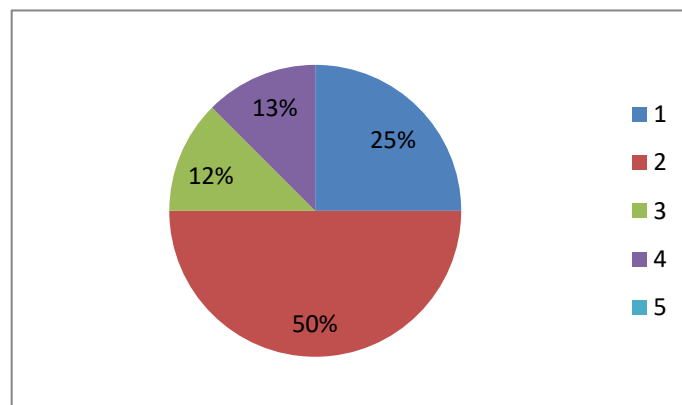
Obrázek 6.13: Procentuální podíl odpovědí na otázku účasti výzkumu.

Součty hlasů pro druhou otázku o subjektivních názorech na své znalosti (Na jaké úrovni hodnotíte své statistické znalosti?) jsou uvedeny v tabulce 10 přílohy B. Výšečový graf s výsledky je znázorněn na obrázku 6.14.



Obrázek 6.14: Procentuální podíl odpovědí na otázku úrovně statistických znalostí.

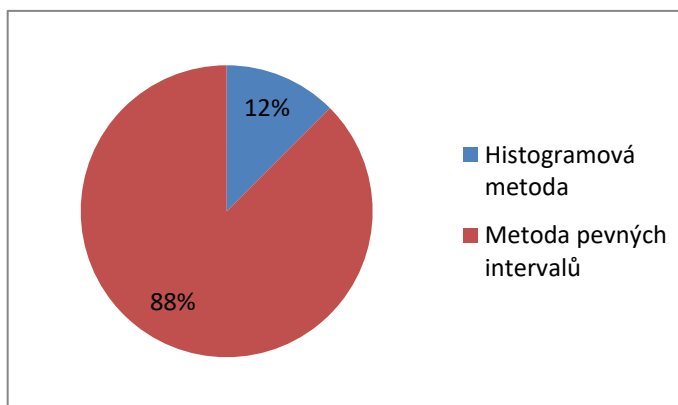
Součty hlasů pro třetí otázku o subjektivních preferencích (Jak moc pro Vás bylo obtížné dokončit tento výzkum?) jsou uvedeny v tabulce 11 přílohy B, kdy 1 znamená „velmi obtížné dokončit“ a 5 znamená „velmi snadné dokončit“. Výšečový graf s výsledky je znázorněn na obrázku 6.15. Ani jeden z odborníků zde neuvedl možnost 5.



Obrázek 6.15: Procentuální podíl odpovědí na otázku obtížnosti tohoto výzkumu.

Součty hlasů pro čtvrtou otázku o subjektivních preferencích (Která z metod byla pro Vás pochopitelnější?) jsou uvedeny v tabulce 12 přílohy B. Odborníci na tuto otázku jednoznačně odpověděli, že metoda pevných intervalů je snadněji pochopitelná.

Součty hlasů pro pátou otázku o subjektivních preferencích (Jaká metoda je podle Vás důvěryhodnější?) jsou uvedeny v tabulce 13 přílohy B. Výšečový graf s výsledky je znázorněn na obrázku 6.16.



Obrázek 6.16: Procentuální podíl odpovědí na otázku důvěryhodnosti metod.

6.6 Souhrn výsledků

Z tabulky 1 přílohy B k první otázce (Jaké množství pacientů s kompletním DiGeorgovým syndromem by bylo vhodnými kandidáty k léčbě právě umělým thymem?) s odpověďmi histogramovou metodou, jednoznačně vyplývá, že Expert 1 a Expert 3 se v odpovědích neshodují s ostatními experty. Jak již bylo řečeno v kapitole 4.3, rozsah rozdělení pravděpodobnostních odpovědí představuje jistotu. Čím je interval rozsahu populace v procentech užší, tím vyjadřuje odborník větší jistotu přesvědčení ohledně svého názoru na danou otázku. Expert 1 si je dle rozsahu své odpovědi velmi jistý v odpovědi na první otázku, sto procent pravděpodobnosti rozdělil pouze mezi tři intervaly nízkých hodnot. Svou odpověď říká, že pouze malý počet pacientů s DiGeorgovým syndromem by s vysokou pravděpodobností byli vhodnými kandidáty k léčbě umělým thymem. Podobně odpověděl i Expert 3, pouze s menší jistotou, svůj názor rozdělil do šesti intervalů. Opakem těchto dvou odborníků jsou Experti 2, 4, 5, 6,

7, 8. Jejich odpovědi jsou situovány k vyššímu podílu pacientů. Podle rozsahu odpovědi si je v tomto případě nejvíce jistý Expert 2. Názor s nejmenší jistotou vyplývá z odpovědi Experta 8, jehož rozsah je největší. Vzhledem k tomu, že se jedná o subjektivní odpovědi, nelze jednoznačně určit, kdo z odborníků má pravdu, ovšem z pohledu elicitacních metod lze předpokládat, že pravdivá odpověď je v intervalech, kde se kumuluje nejvíce procent přiřazené pravděpodobnosti.

Odpovědi na stejnou otázku metodou pevných intervalů jsou uvedeny v tabulce 2 přílohy B. Princip je velmi podobný histogramové metodě, pouze s rozdílem, že rozsah odpovědi neodráží jistotu, odborníci ihned nevidí grafické uspořádání odpovědí a rozsah intervalů je omezen. Při pohledu na obrázky 6.5 a 6.6 s grafickým znázorněním obou metod lze říct, že přiřazení pravděpodobností k intervalům se ve většině případů shoduje s odpověďmi histogramovou metodou. Pouze Expert 8 rozdělil svou odpověď opačně než u histogramové metody, největší pravděpodobnost určil v intervalu 0 % až 25 %. Tento rozdíl v názoru mohl být způsoben nepochopením elicitacních metod, toto se v dalších otázkách ovšem nepotvrdilo.

Kromě vizuálního a slovního porovnání výsledků z dotazování na otázky problematiky, bylo porovnání provedeno také statistickým testem. Výsledkem testování u první otázky (Jaké množství pacientů s kompletním DiGeorgovým syndromem by bylo vhodnými kandidáty k léčbě právě umělým thymem?) je, že nulová hypotéza H_0 se nezamítá. Nezamítnutí nulové hypotézy vypovídá o tom, že odpovědi elicitacními metodami nejsou rozdílné. Na hladině významnosti alfa lze říct, že odpovědi oběma metodami elicitace nevykazují rozdílnost. Vizuální porovnání odpovědí oběma elicitacními metodami se tedy potvrdilo se statistickým testem.

V tabulce 3 přílohy B jsou znázorněny odpovědi histogramovou metodou na druhou otázku (U kolika pacientů s kompletním DiGeorgovým syndromem si myslíte, že by mohlo dojít ke zlepšení zdravotního stavu po aplikaci umělého thymu?). Zde se opět svým názorem nejvíce odlišuje Expert 1. Svou odpovědí vyjadřuje na rozdíl od ostatních odborníků velmi skeptický názor. Jeho odpověď lze parafrázovat takto: „Myslím si, že největší pravděpodobnost zlepšení stavu u 25 % až 30 % pacientů s kompletním DiGeorgovým syndromem je 40 %“. Největšími optimisty v této otázce jsou Expert 4 a Expert 5, rozdělili pravděpodobnost k posledním čtyřem intervalům s rozsahem hodnot 80–100 %. Experti 2, 3, 6, 7, 8 rozdělili pravděpodobnost s různými rozsahy jistoty v podobných intervalech od 50 % do 90 %.

Na stejnou otázku zpracovanou metodou pevných intervalů, jsou odpovědi znázorněny v tabulce 4 v přílohy B. Zde lze vidět odlišnosti odpovědí v porovnání s histogramovou metodou. Z grafického znázornění na obrázku 6.7 a 6.8 je jasné, že odborníci metodou pevných intervalů odpověděli jinak. I přes tyto odpovědi, lze předpokládat, že největší pravděpodobnost zlepšení stavu po aplikaci umělého thymu dle subjektivních názorů by mohla být u 65 % až 100 % pacientů.

Provedením statistického testu uvedeným v kapitole 5.4 u této otázky, se nulová hypotéza H_0 o podobnosti odpovědí oběma metodami zamítá. Platnost H_0 se neprokázala a je nutné přijmout alternativní hypotézu, ta vypovídá o tom, že odpovědi elicitacími metodami se liší (stejně jako u vizuálního zhodnocení). Odlišnosti mohou být způsobeny tím, že si odborníci po zodpovězení otázky histogramovou metodou více otázku promysleli a rozhodli se svůj názor v odpovědi metodou pevných intervalů změnit.

S rostoucím číslem otázky se odpovědi odborníků začaly sjednocovat. V tabulce 5 přílohy B jsou uvedeny odpovědi histogramovou metodou pro třetí otázku (V kolika případech si myslíte, že by mohlo dojít k úmrtí kvůli aplikaci umělého thymu?). Většina odborníků odpověděla s výraznou nejistotou. Tato nejistota může být způsobená tím, že úmrtí je obecně svázáno s mnoha faktory a u technologie umělého thymu si nechtějí odborníci dělat předčasné závěry. I přes to, je pravděpodobnost u většiny odpovědí rozdělena do první poloviny rozsahu intervalů.

Odpovědi na stejnou otázku metodou pevných intervalů znázorněny v tabulce 6 přílohy B, se opět částečně neshodují s odpověďmi histogramovou metodou, a to převážně u Experta 1, 6, 7. Tito experti rozdělili pravděpodobnost do intervalu vyšších hodnot. Důvod není jednoznačný. Znázornění obou metod je uvedeno na obrázcích 6.9 a 6.10.

Statistické testování pro třetí otázku (V kolika případech si myslíte, že by mohlo dojít k úmrtí kvůli aplikaci umělého thymu?), vyšlo stejně jako u předchozí druhé otázky. Opět se nulová hypotéza H_0 zamítá a je přijímána alternativní hypotéza H_1 , podle které se odpovědi elicitacími metodami odlišují. Tato odlišnost byla zjištěná již při vizuálním zpracování.

Čtvrtá otázka (Jaká je současná míra přežití u pacientů s kompletním DiGeorgovým syndromem po transplantaci?) je referenční, odpovědi jsou známy a pro jednotlivé metody jsou uvedeny v tabulkách 7 a 8 přílohy B. Z této otázky lze vyčíst, kdo by opravdu mohl být odborníkem s přehledem o problematice DiGeorgova syndromu. Z vědeckých

studií, které byly prostudovány k této diplomové práci vyplývá, že správná odpověď míry přežití je u 73 % pacientů s kompletním DiGeorgovým syndromem [24, 27]. Při pohledu na tabulku 7 přílohy B k histogramové metodě je jasné, že nejbližší k hodnotě 73 % pacientů odpověděl Expert 5. Jako další se k této hodnotě přiblížili Experti 8, 7, 1, 3, 6 a Expert 4. Expert 2 by podle své odpovědi mohl být označen, jako nevhodně vybraný odborník. Metodou pevných intervalů odpovědělo pět odborníků podobně jako u histogramové metody, další rozdílně. Porovnání je možné i z obrázků 6.11 a 6.12, kde jsou znázorněny odpovědi v grafické podobě.

Poslední statistické testování čtvrté otázky určilo, že nulová hypotéza se nezamítá. Odpovědi dle testování nevykazují rozdílnost, i když z vizuální kontroly vyplývá, že se některé odpovědi liší.

Následující část dotazníků je zacílená na otázky subjektivních preferencí odborníků. Odpovědi pro každou otázku byly sečteny a převedeny do tabulkové a grafické podoby. Na první otázku, jestli se již někdy odborníci setkali s výzkumem zachycující odborný názor, odpovědělo pět odborníků, že NE a tři ANO (viz. tabulka 10 přílohy B). Na další otázku (viz. tabulka 11 přílohy B), která je zaměřená na statistické znalosti odpovědělo šest odborníků možnost Základní, jeden odborník Výborné a jeden Dobré. Odpovědi na třetí otázku (viz. tabulka 12 přílohy B) na náročnost této studie odpověděli dva odborníci možnost 1 – velmi obtížné dokončit, další čtyři odborníci se shodli na odpovědi 2 – obtížné dokončit. Pouze jeden odborník označil možnost 3 a jeden možnost 4. Na otázku čtyři (viz. tabulka 12 přílohy B) k pochopitelnosti elicitacních metod odpovědělo osm odborníků Metoda pevných intervalů, důvěryhodnější označili také metodu pevných intervalů, pouze jeden odborník označil za důvěryhodnější histogramovou metodu.

V závěru dotazníku, byl vymezen prostor pro komentář odborníků. Této možnosti využili čtyři odborníci, jejich odpovědi jsou uvedeny na obrázcích 1 až 4 přílohy C.

7 Diskuze

Hodnocení zdravotnických technologií je v dnešní době velmi aktuálním tématem, a to z důvodu rychlého medicínského pokroku, snahy zlepšovat celkovou zdravotní péči, ale taky ze snahy udržení celkových nákladů v rozumných mezích. Hodnocení zdravotnických technologií probíhá převážně v době samotného klinického hodnocení, které je velmi nákladné, a ne vždy je závěr klinického hodnocení zdravotnického prostředku kladný. Z tohoto důvodu se v poslední době zavádí termín včasné hodnocení zdravotnických technologií takzvaně eHTA. Jedná se o hodnocení zdravotnických technologií ještě před zahájením klinického hodnocení. Díky tomu by se mohlo těmto vysokým nákladům předcházet. Obecně je eHTA zatím nepříliš probádanou oblastí, ale do budoucna představuje perspektivní nástroj zdravotnictví. [1, 3, 4]

Včasné hodnocení je složeno ze tří fází: modelování nové technologie, doplnění neznámých parametrů elicitací expertních názorů a analýza obchodních příležitostí. Tato diplomová práce se zabývá druhou fází, tj. elicitací expertních názorů. V České republice zatím nebyly publikovány žádné plnohodnotné studie z oblasti eHTA, z toho důvodu nejsou informace o využití elicitacních metod pro účely včasného hodnocení v ČR. Pouze několik málo vědeckých pracovníků na akademickém poli se v Česku touto problematikou zabývá. [4, 5, 6]

Elicitace expertních názorů neboli získávání expertních názorů je metoda sloužící k doplnění chybějících informací k nové technologii na základě porovnání s podobnou konvenční technologií. Získávání odborných názorů je založeno na principu kvantitativních odpovědí s využitím pravděpodobnostních rozdělení. [5, 6]

Nejčastěji uváděnými metodami elicitace ve vědeckých studiích jsou metody pevných intervalů, histogramová a hybridní metoda. Na základě těchto studií byly pro tento výzkum vybrány histogramová metoda a metoda pevných intervalů, a to zejména z důvodu přehledné a efektivní interpretace subjektivních názorů (odpovědí). Výhodou histogramové metody je grafické znázornění viditelné ihned bez použití softwarových technologií, metoda pevných intervalů vyniká jednoduchostí a srozumitelností. Obě metody si jsou velmi podobné v intervalovém rozdělení, bylo tedy snažší je statisticky zpracovat a vyhodnotit. Porovnáním právě histogramové metody a metody pevných intervalů se prozatím žádný odborník nezabýval, pouze práce Grigoreho et al. [7] porovnávala hybridní a histogramovou metodu.

Pro dosažení cílů této práce - porovnání elicitacních metod, bylo vhodné provést názornou aplikaci na aktuální problematiku vybraného procesu ve zdravotnictví. Pro tento účel byla zvolena jedna z nejnovějších zdravotnických technologií, která je prozatím ve fázi vývoje a tou je umělý thymus. Význam umělého thymu je přirovnáván ke konvenční technologii, kterou je klasická transplantace při onemocnění kompletním DiGeorgovým syndromem. Toto onemocnění vzniká již při vývoji, kdy se dítě narodí úplně bez thymu. V dnešní době je léčba možná pouze metodou klasické transplantace od dárce, která s sebou nese mnoho rizik a úspěšnost a prodloužení života není stoprocentní [16, 17]. Mnoho vědců se proto zabývá vývojem umělého thymu. V dnešní době je prozatím tento umělý orgán testován na myších s pozitivními, avšak omezenými výsledky [15, 16, 24, 27]. Vzhledem k výrazným nákladům na vývoj tohoto umělého orgánu a dosud velmi málo známým informacím, je tato technologie pro včasné hodnocení a aplikaci elicitacních metod ideálním kandidátem.

Po seznámení s metodikou elicitacních metod bylo nutné určit, co vše se k vybrané problematice umělého thymu bude od odborníků zjišťovat. Neznámé informace k nové technologii byly zjišťovány s pomocí poznatků konvenční technologie – metody klasické transplantace. Prostudované studie uvádějí, že nejdůležitějšími ukazateli vhodnosti a úspěšnosti lékařských metod je přežití a úmrtnost [17, 27]. K tomu byl jak pro klasickou transplantaci, tak pro metodu umělého thymu vytvořen zjednodušený konceptuální model uvedeny na obrázcích 6.1 a 6.2 v kapitole 6, který ukazuje, jaké neznámé parametry budou zkoumány. Podle těchto parametrů byly vytvořeny vystihující otázky k problematice.

Na základě kritérií výběru uvedených v kapitole 5.1 byli osobně osloveni odborníci s žádostí o vyplnění tohoto dotazníku, kdy jim nejprve bylo jednoduše vysvětleno téma diplomové práce. Po tomto oslovení se odborníci rozhodli, zda dotazník vyplní a pokud ano, byl s nimi stanoven termín předání dotazníků a proškolení. Proškolení bylo provedeno třikrát, prvního školení se zúčastnili tři laboranti, druhého dva lékaři a třetího dva lékaři a jeden laborant. Následně začali odborníci vyplňovat odpovědi, časový limit jim nebyl určen, průměrně ale celá odpověď včetně proškolení trvala do 45 minut. Dotazník se podařilo vyplnit všem vybraným odborníkům oproti studii Grigoreho et al. [7] a studii Qi Cao et al. [9]. Zde autoři uvádějí, že dotazník se podařilo vyplnit pouze části vybraných odborníků. To mohlo být zapříčiněno jak výběrem odborníků bez statistických zkušeností a dostatečné kvalifikace, tak formulací konkrétních otázek. Pro tento výzkum

byly stanoveny čtyři stručné otázky k problematice umělého thymu. Nízký počet otázek byl zvolen z toho důvodu, aby dotazník zvládli vyplnit opravdu všichni odborníci.

Část dotazníků zaměřená na otázky subjektivních preferencí odborníků se zabývá porovnáním jednotlivých metod z pohledu odborníků, ke kterým se metody elicitace vážou. Z odpovědí na první otázku, jestli se někdy odborníci setkali s výzkumem zachycující odborný názor je zřejmé, proč se odpovědi některých odborníků při použití obou elicitacních metod lišili. Je tedy možné usuzovat, že by to mohlo být právě nezkušeností s tímto druhem výzkumu zachycující odborný názor. Vzhledem ke vzdělání lékařského a laboratorního směru, byl k této nezkušenosti částečný předpoklad. Proto byl dotazník formulován v části vysvětlující elicitacní metody, tak aby byl těmto odborníkům pochopitelný. Ze zvolených odpovědí odborníků na otázku „Na jaké úrovni považujete své statistické znalosti?“, lze přisuzovat rozdílnost odpovědí na otázky k problematice důvodu nepochopení elicitacních metod. Na otázku zaměřenou na náročnost dotazníku odpověděla většina, že byl náročný. Poslední dvě otázky byly určeny k posouzení, která z elicitacních metod byla lépe pochopitelná a důvěryhodná. Na obě odpověděli odborníci téměř jednoznačně, že metoda pevných intervalů. Podle předešlých odpovědí, je to dáno nezkušeností s dotazováním pomocí pravděpodobnostního rozdělení a slabými statistickými znalostmi, kdy metoda pevných intervalů je rychlejší na zodpovězení a nezkušeným odborníkům nekomplikuje odpovědi grafickým znázorněním jako histogramová metoda.

Konec dotazníku byl věnován prostoru pro komentář – odpovědi jsou uvedeny na obrázcích 1 až 4 v příloze C. Jeden odborník se vyjádřil formou e-mailu. Jedná se o odborníka, který jako jediný odpověděl, že jsou jeho statistické znalosti výborné. Zde uvedl, že úvod dotazníku je dlouhý a histogramy jsou neintuitivní. Dále doplnil, že histogramovou metodu by vytvářel jiným způsobem, a to takovým, že jednodušší by bylo nechat odborníky zakreslit křížků kolik chtějí a následovně přepočítat na výslednou pravděpodobnost. Odborník svým komentářem navrhuje úplně novou metodu, kterou lze do budoucích studií zvážit. Další čtyři odborníci se vyjádřili o něco stručněji. Shodli se, že metoda pevných intervalů sice graficky neznázornila rozdělení pravděpodobnosti, ale na rozdíl od histogramové metody byla, srozumitelná a jednoduše zpracovatelná i pro ty co uvedli nezkušenost s formou tohoto dotazování. Ostatní tři odborníci se v komentáři nevyjádřili.

Z vizuálního a statistického porovnání obou elicitacních metod, nelze jednoznačně určit, která by byla lepší. Pro důkladnější posouzení by musela být provedena daleko rozsáhlejší studie s větším množstvím konkrétních otázek. Dle práce Grigoreho et al. [7], kde je uveden doporučující počet odborníků (6 až 12 osob) pro použití elicitacních metod, byl ovšem výběr osmi odborníků pro tuto studii dostačující.

Spíše lze soudit, za jakých podmínek a pro jaké odborníky by jednotlivé metody mohly být aplikovány. Dle subjektivních preferencí odborníků, kteří byli vybráni pro tuto práci, je možné pro lékařské i nelékařské pracovníky ve zdravotnictví a výzkumu doporučit spíše metodu pevných intervalů, která je i pro odborníky bez statistických znalostí jednoduše pochopitelná a aplikovatelná.

Oproti tomu je histogramová metoda složitější na pochopení z důvodu zatížení odpovědi nejen grafickým znázorněním, ale i rozsahem jistoty svého názoru. Množstvím rozdělení intervalů se zdá být ovšem přesnější. Tato metoda je spíše vhodná pro nelékařské odborníky technického zaměření, kteří mají předpoklad statistických znalostí. Pokud by nešlo podle vzdělání jednoznačně poznat statistické znalosti, bylo by možné ještě před samotným provedením elicítace, sestavit krátký dotazník právě na statistické znalosti a tím zajistit správný výběr odborníků a až poté zvolit vhodnou elicitacní metodu.

Před aplikací elicitacních metod v praxi, je tedy důležité zvážit, jakou konkrétní technologii se bude studie zaměřovat, a tedy kteří odborníci budou přizváni k vyjádření svého názoru.

8 Závěr

Cílem této diplomové práce bylo porovnání metod získávání expertních názorů v rámci včasného hodnocení zdravotnických technologií. Na základě zjištěných informací byly vybrány dvě metody elicitace, a to metoda pevných intervalů a histogramová metoda. Obě metody představují kvantitativní formu odborné odpovědi subjektivním rozdělením pravděpodobnosti k posouzení zdravotnické technologie ve včasné fázi vývoje.

Pro porovnání metod, byla vybrána zdravotnická technologie umělý thymus a byl sestaven dotazník s otázkami, na které odborníci odpovídali oběma metodami. Vizualní i statistické porovnání odpovědí na otázky k problematice se shodují ve výsledcích. Odpovědi ke dvěma otázkám za použití elicitacních metod nevykazují rozdílnost, ve dvou případech ano. Z odpovědí na otázky o subjektivních preferencích vyplývá v závěru, že pro vybrané odborníky byla jednoznačně pochopitelnější metoda pevných intervalů. Na rozdíl od některých zde uváděných studií, byl elicitacní výzkum úspěšný v tom, že jej dokončili všichni oslovení odborníci.

Po zhodnocení obou elicitacních metod, nelze jednoznačně říct, která z metod je přínosnější a lepší, lze pouze doporučit pro jaké odborníky je vhodná metoda pevných intervalů a pro které histogramová metoda. Metoda pevných intervalů je podle tohoto výzkumu vhodnější pro experty bez statistických znalostí. Histogramové metodě by mohli lépe porozumět odborníci technického zaměření. Z tohoto důvodu, by do budoucna při aplikaci elicitacních metod v rámci eHTA bylo vhodné předložit vybraným odborníkům, nejprve dotazník pro zjištění obecných statistických znalostí a na základě tohoto pak zvolit vhodnou elicitacní metodu.

Seznam použité literatury

- [1] Goodman CS. HTA 101: Introduction to Health Technology Assessment. Bethesda, MD: National Library of Medicine (US); 2014.
- [2] ROGALEWICZ, Vladimír. Health technology assessment (HTA): zdroj podpůrných informací pro strategické rozhodování. *Ekonomie ve zdravotnictví* [online]. December 2015[cit.2020-05-17].
- [3] IJzerman, M. J., Koffijberg, H., Fenwick, E., & Krahn, M. (2017). Emerging Use of Early Health Technology Assessment in Medical Product Development: A Scoping Review of the Literature. *PharmacoEconomics*, 35(7), 727–740. doi:10.1007/s40273-017-0509-1
- [4] Markiewicz K., Early Assessment of Medical Devices in Development for Company Decision Making: An Exploration of Best Practices, *Journal of Commercial Biotechnology*, ročník 23, číslo 2, 2017, 15-30 s., doi: 10.5912/jcb780
- [5] GOSLING, John Paul. Methods for eliciting expert opinion to inform health technology assessment. , 23.
- [6] Smith, V., Warty, R., Nair, A., Krishnan, S., Sursas, J. A., da Silva Costa, F., ... Wallace, E. M. (2019). Defining the clinician's role in early health technology assessment during medical device innovation – a systematic review. *BMC Health Services Research*, 19(1). doi:10.1186/s12913-019-4305-9
- [7] Bogdan Grigore, Jaime Peters, Christopher Hyde and Ken Stein, A comparison of two methods for expert elicitation in health technology assessments, *BMC Medical Research Methodology*, ročník 16, číslo 1, 2016
- [8] PECCHIA, L. a M. P. CRAVEN. Early stage Health Technology Assessment (HTA) of biomedical devices. The MATCH experience. LONG, Mian, ed. *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering May 26-31, 2012, Beijing, China* [online]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2013, 2013, s. 1525-1528 [cit. 2019-05-26]. IFMBE Proceedings. DOI: 10.1007/978-3-642-29305-4_401. ISBN 978-3-642-29304-7
- [9] Cao, Q., Postmus, D., Hillege, H. L., & Buskens, E. (2013). Probability Elicitation to Inform Early Health Economic Evaluations of New Medical Technologies: A Case Study

in Heart Failure Disease Management. *Value in Health*, 16(4), 529–535. doi:10.1016/j.jval.2013.02.008

[10] Soares, M. O., Bojke, L., Dumville, J., Iglesias, C., Cullum, N., & Claxton, K. (2011). Methods to elicit experts' beliefs over uncertain quantities: application to a cost effectiveness transition model of negative pressure wound therapy for severe pressure ulceration. *Statistics in Medicine*, 30(19), 2363–2380. doi:10.1002/sim.4288

[11] Bojke, L., Grigore, B., Jankovic, D., Peters, J., Soares, M., & Stein, K. (2017). Informing Reimbursement Decisions Using Cost-Effectiveness Modelling: A Guide to the Process of Generating Elicited Priors to Capture Model Uncertainties. *PharmacoEconomics*, 35(9), 867–877. doi:10.1007/s40273-017-0525-1

[12] Kip, M. M., Steuten, L. M., Koffijberg, H., IJzerman, M. J., & Kusters, R. (2016). 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. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 24(1), 31–41. doi:10.1111/jep.12626

[13] Leal, J., Wordsworth, S., Legood, R., & Blair, E. (2007). Eliciting Expert Opinion for Economic Models: An Applied Example. *Value in Health*, 10(3), 195–203. doi:10.1111/j.1524-4733.2007.00169.x

[14] Dallow, N., Best, N., & Montague, T. H. (2018). Better decision making in drug development through adoption of formal prior elicitation. *Pharmaceutical Statistics*, 17(4), 301–316. doi:10.1002/pst.1854

[15] Bortolomai, I., Sandri, M., Draghici, E., Fontana, E., Campodoni, E., Marcovecchio, G. E., ... Bosticardo, M. (2019). Gene Modification and Three-Dimensional Scaffolds as Novel Tools to Allow the Use of Postnatal Thymic Epithelial Cells for Thymus Regeneration Approaches. *STEM CELLS Translational Medicine*. doi:10.1002/sctm.18-0218

[16] Fan, Y., Tajima, A., Goh, S. K., Geng, X., Gualtierotti, G., Grupillo, M., ... Trucco, M. (2015). Bioengineering Thymus Organoids to Restore Thymic Function and Induce Donor-Specific Immune Tolerance to Allografts. *Molecular Therapy*, 23(7), 1262–1277. doi:10.1038/mt.2015.77

- [17] Markert, M. L., Devlin, B. H., & McCarthy, E. A. (2010). Thymus transplantation. *Clinical Immunology*, 135(2), 236–246. doi:10.1016/j.clim.2010.02.007
- [18] Broux, B., Markovic-Plese, S., Stinissen, P., & Hellings, N. (2012). Pathogenic features of CD4+CD28– T cells in immune disorders. *Trends in Molecular Medicine*, 18(8), 446–453. doi:10.1016/j.molmed.2012.06.003
- [19] Buckner, J. H. (2010). Mechanisms of impaired regulation by CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells in human autoimmune diseases. *Nature Reviews Immunology*, 10(12), 849–859. doi:10.1038/nri2889
- [20] Grant, C. R., Liberal, R., Mieli-Vergani, G., Vergani, D., & Longhi, M. S. (2015). Regulatory T-cells in autoimmune diseases: Challenges, controversies and—yet—unanswered questions. *Autoimmunity Reviews*, 14(2), 105–116. doi:10.1016/j.autrev.2014.10.012
- [21] Stone, C. A., Markert, M. L., Abraham, R. S., & Norton, A. (2017). A case of atypical, complete DiGeorge syndrome without 22q11 mutation. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 118(5), 640–642.e2. doi:10.1016/j.anai.2017.02.025
- [22] Golden, E. B., & Apetoh, L. (2015). Radiotherapy and Immunogenic Cell Death. *Seminars in Radiation Oncology*, 25(1), 11–17. doi:10.1016/j.semradonc.2014.07.005
- [23] <https://cordis.europa.eu/project/rcn/110175/reporting/en> [online]. [cit. 2019-11-30].
- [24] Montel-Hagen, A., Seet, C. S., Li, S., Chick, B., Zhu, Y., Chang, P., ... Crooks, G. M. (2019). Organoid-Induced Differentiation of Conventional T Cells from Human Pluripotent Stem Cells. *Cell Stem Cell*. doi:10.1016/j.stem.2018.12.011
- [25] McCarthy, M. (2000). Artificial thymus can produce T-cells. *The Lancet*, 356(9223), 48. doi:10.1016/s0140-6736(05)73382-1
- [26] Tajima, A., Pradhan, I., Trucco, M., & Fan, Y. (2016). Restoration of Thymus Function with Bioengineered Thymus Organoids. *Current Stem Cell Reports*, 2(2), 128–139. doi:10.1007/s40778-016-0040-x
- [27] Louise Markert, M. (2014). Thymus Transplantation. *Stiehm's Immune Deficiencies*, 1059–1067. doi:10.1016/b978-0-12-405546-9.00060-1
- [28] SIMONOVA, Mariia, Vladimír ROGALEWICZ, Gleb DONIN a Peter KNEPPO. Practical Use of Early Stage Health Technology Assessment of Medical Devices:

Systematic Literature Review. HENRIQUES, Jorge, Nuno NEVES a Paulo DE CARVALHO, ed. XV Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing – MEDICON 2019 [online]. Cham: Springer International Publishing, 2020, 2020-09-25, s. 1047-1056 [cit. 2020-03-19]. IFMBE Proceedings. DOI: 10.1007/978-3-030-31635-8_127. ISBN 978-3-030-31634-1.

Příloha A: Dotazník

Dobrý den,

dostal se Vám do rukou dotazník k diplomové práci na téma porovnání metod získávání expertních názorů v rámci eHTA. Formou tohoto dotazníku bych Vás ráda požádala o odborné názory k vybrané problematice, která je popsána níže.

Jakékoli názory nebo komentáře získané v této studii budou anonymizovány. Všechny informace, budou použity pouze ke studiu aplikace metod získávání odborného posudku pravděpodobnostním rozdělením v rámci této diplomové práce.

Problematika

Cílem tohoto dotazníku je zjistit a porovnat metody elicitace expertních názorů. 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 návrh řízení nových zdravotnických technologií a pro zmírnění rizik spojených s umístěním technologie na trh.

Získávání expertních názorů je založeno na principu porovnání nové technologie na základě podobné, již používané technologie. Porovnání obou technologií probíhá určením neznámých parametrů nové technologie. Tyto parametry jsou doplněny právě subjektivními expertními názory. Pro tuto práci je zvolená technologie umělého thymu v porovnání s již používanou technologií klasické transplantace, a to u onemocnění tzv. kompletního DiGeorgova syndromu.

Kompletní DiGeorgův syndrom je vrozená genetická porucha, při které se thymus nevyvine vůbec. K tomuto onemocnění nasedají další onemocnění, jako například rozštěp patra, mentální retardace, srdeční vady a omezená funkčnost ledvin. Díky absenci thymu dochází k celkové imunodeficienci a tím pádem je pacient ohrožen jakoukoliv banální infekcí. V dnešní době je jedinou nejúspěšnější metodou v léčbě kompletního DiGeorgova syndromu metoda transplantace. Tato metoda s sebou ovšem přináší i rizika

komplikací. Další nevýhodou tohoto způsobu léčby je, že jako dárci thymu jsou nejvhodnější velmi mladí pacienti, jejichž počet je omezen.

Nadějí pro kompletní DiGeorgův syndrom, který by mohl komplikacím předcházet je uměle vytvořený thymus. Problematikou umělého thymu se zabývá tkáňové inženýrství, kterému se podařilo vytvořit specifické nosiče s 3D strukturou z biokompatibilního materiálu – tzv. scaffoldy. Tyto scaffoldy jsou osázeny vlastními pluripotentními kmenovými buňkami a je in vitro vypěstován nový organoid. Tím, že bude organoid vytvořen z vlastních kmenových buněk pacienta by se mělo předcházet riziku odmítnutím tělem pacienta. Nový organoid je v dnešní době zatím aplikován subkutánně pouze laboratorním myším, které thymus nemají. Výsledkem je, že po dvou týdnech byl organoid kolonizován novými cévami, dokáže přitahovat prekurzory T- buněk a následovně dochází k jejich dozrání. Dále byl zkoumán účinek aplikace organoidu po aplikaci nádorových buněk. Výsledkem bylo zpomalení růstu nádorů po třech týdnech od aplikace. Vzhledem k tomu, že další výsledky u metody umělého thymu nejsou zatím známy, chce se po Vás, jako po odbornících doplnit vybrané neznámé parametry na základě zjištěných výsledků ze studií klasické transplantace.

Získávání expertních názorů může být provedeno několika metodami, pro tuto práci jsou zvoleny histogramová metoda a metoda pevných intervalů. Obě tyto metody budou podrobněji popsány v instruktážní části.

Instruktáž

Elicitace je formální způsob, jak transformovat své znalosti do statistické podoby. Mnoho kognitivních procesů narušuje schopnost člověka vyjadřovat pravděpodobnosti. Během relace je třeba mít pod kontrolou zejména tři typy zkreslení. Jedním z nich je úsudek ukotvením - je důležité neodkazovat se na hodnoty uvedené v předchozích otázkách a pokusit se odpovědět na každou otázku bez přemýšlení o předchozích otázkách. Důležité je odpovědět na všechny otázky a vyjádřit nejistotu a pravděpodobnost v odpovědích

Jak již bylo uvedeno, problematika klasické transplantace bude v tomto dotazníku porovnávána s novou léčebnou metodou pomocí umělého thymu. Obě metody budou porovnány na základě doplnění neznámých parametrů pomocí expertních názorů, které

budou získávány ve formě pravděpodobnostního rozdělení histogramovou metodou a metodou pevných intervalů. Díky tomuto dotazníku se otestují obě metody získávání expertních názorů a určí se, která z metod je přínosnější. Obě metody budou reprezentovat Vaše subjektivní názory na problematiku. Pro porovnání budou metody použity u každé otázky a odpovědi budou tvořeny nezávisle na metodě.

Histogramová metoda

Tato metoda graficky znázorňuje pravděpodobnostní rozdělení odborného názoru. Veškeré odpovědi budou zaznamenány do tabulky pomocí dvaceti křížků. Jeden křížek bude představovat 5% pravděpodobnost, že skutečná hodnota bude v odpovídajícím intervalu. Součet všech křížků v jedné tabulce musí představovat 100%. Umístění křížků tedy bude vyjadřovat přesvědčení o pravděpodobnosti a jistotě ohledně konkrétní otázky.

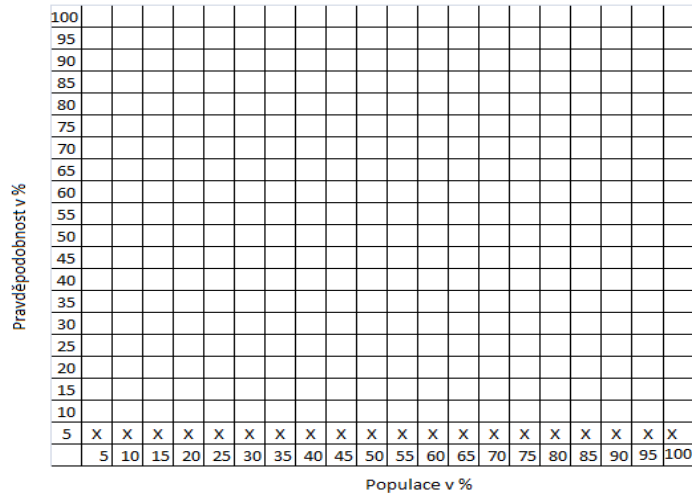
Horizontální směr tabulky představuje rozsah populace - šířka rozsahu by měla odrážet jistotu: čím menší je jistota určení konkrétního procenta populace, tím širší je interval.

Vertikální směr tabulky popisuje pravděpodobnost, výška určité hodnoty by měla odrážet pravděpodobnost odpovědi - čím je pravděpodobnostní hodnota u určeného procenta populace větší, tím vyšší je plocha nad ní. Pro lepší pochopení je zde uveden příklad otázky a možná forma odpovědi.

Otázka: Kolik pacientů vlastní doma domácí zvíře? Odpověď: Myslím si, že je 100% pravděpodobnost u 50 % pacientů. Jsem si tedy jist, že 50 % pacientů vlastní domácí zvíře. Tato forma odpovědi vystihuje jeden z možných extrémů. V praxi se vyskytuje spíše výjimečně.

100										X										
95										X										
90										X										
85										X										
80										X										
75										X										
70										X										
65										X										
60										X										
55										X										
50										X										
45										X										
40										X										
35										X										
30										X										
25										X										
20										X										
15										X										
10										X										
5										X										
	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100

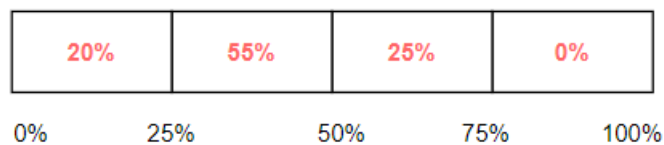
Další možný extrém, jak by mohla odpověď vypadat: Nejsm si jist, kolik pacientů má domácí zvíře, takže i pravděpodobnost bude u všech stejná.



Metoda pevných intervalů

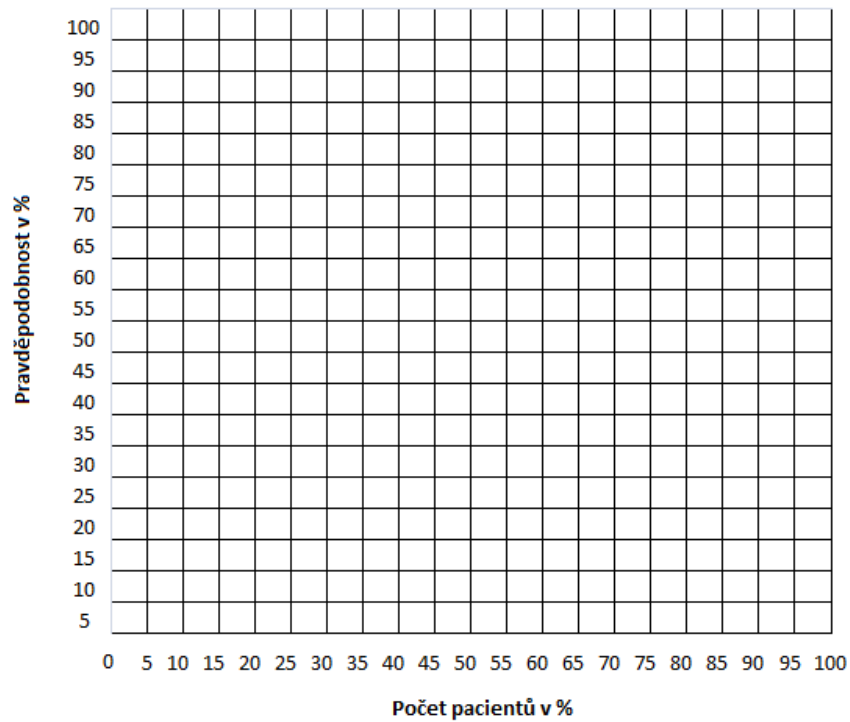
Jedná se o další metodu, díky které budou zjišťovány odborné názory. Nejde však o grafické znázornění, jak tomu bylo histogramové metody, ale pouze o číselný údaj. Zde se k jednotlivým intervalům bude přiřazovat konkrétní hodnota pravděpodobnosti v procentech. Součet hodnot pravděpodobnosti k otázce se musí rovnat 100%. V této metodě na rozdíl od histogramové metodě, není nutné uvažovat nad jistotou odpovědi. I zde jsou uvedeny možnosti odpovědí na stejnou otázku.

Otázka: kolik pacientů vlastní domácí zvíře? Odpověď: myslím si, že největší pravděpodobnost, že pacienti vlastní domácí zvíře je 55 % a to u 25 % až 50 % pacientů. Naopak u 75 % až 100 % pacientů si myslím, že je nulová pravděpodobnost, že by vlastnili domácí zvíře.

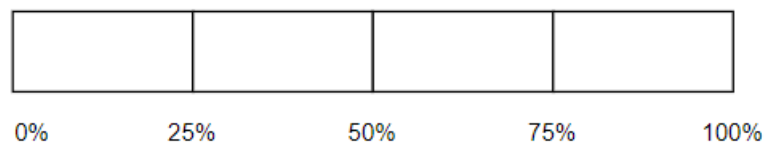


Zde je prostor pro vyzkoušení odpovědí na stejnou otázku: kolik pacientů podle Vás vlastní domácí zvíře?

Odpověď histogramovou metodou:



Odpověď metodou pevných intervalů:

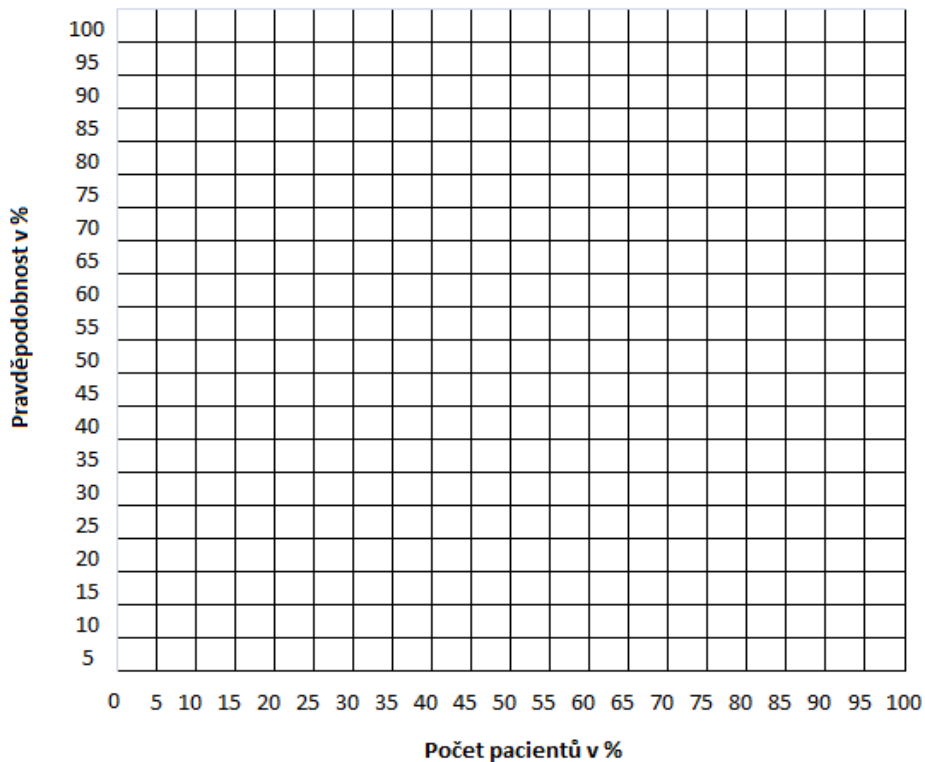


Otázky k problematice

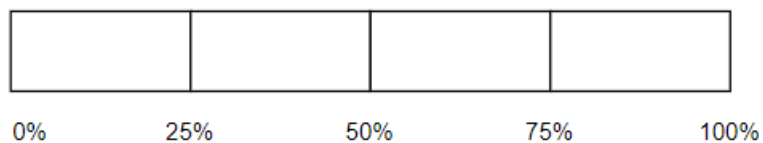
Odpovědi na tyto otázky budou založeny na stejném principu jako v instruktážní části. Na každou otázku odpovídejte oběma způsoby, a to histogramovou metodou a metodou pevných intervalů.

1. Jaké množství pacientů s kompletním DiGeorgovým syndromem by bylo vhodnými kandidáty k léčbě právě umělým thymem?

Do této tabulky запиšte svůj subjektivní názor pomocí histogramové metody, a to dle popisu v instruktážní části.

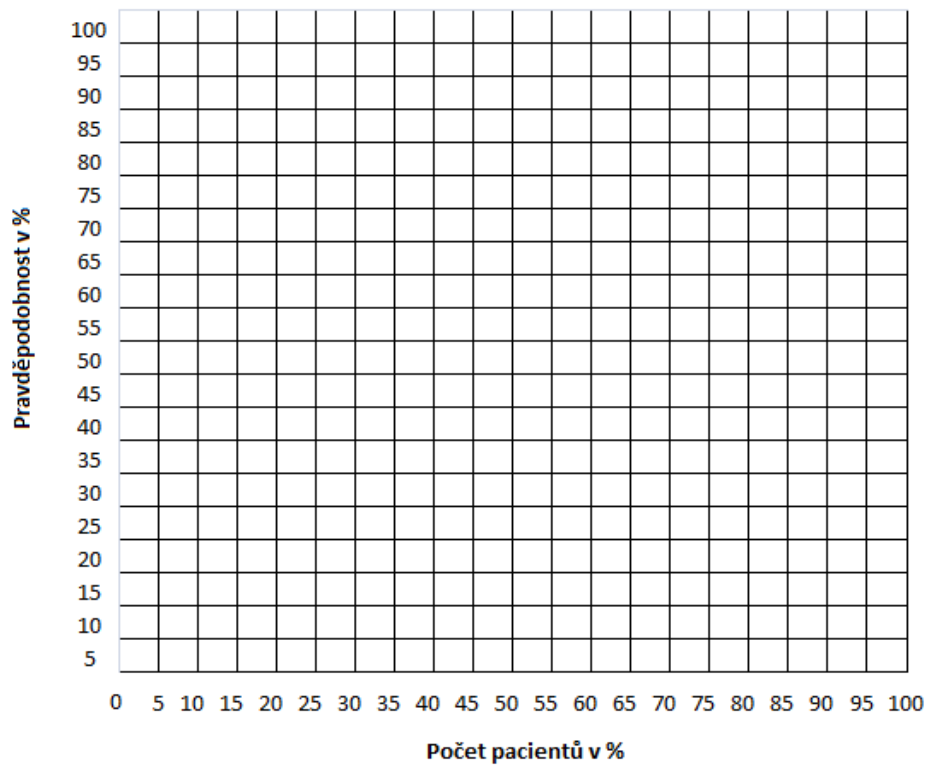


Do této tabulky запиšte svůj subjektivní názor pomocí metody pevných intervalů, a to dle popisu v instruktážní části.

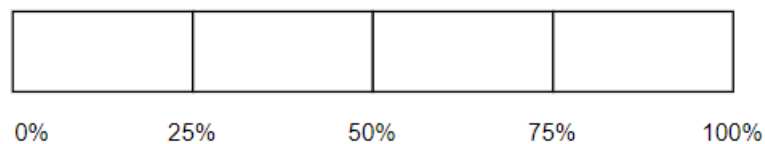


2. U kolika pacientů s kompletním DiGeorgovým syndromem si myslíte, že by mohlo dojít ke zlepšení zdravotního stavu po aplikaci umělého thymu?

Do této tabulky запиšte svůj subjektivní názor pomocí histogramové metody, a to dle popisu v instruktážní části.

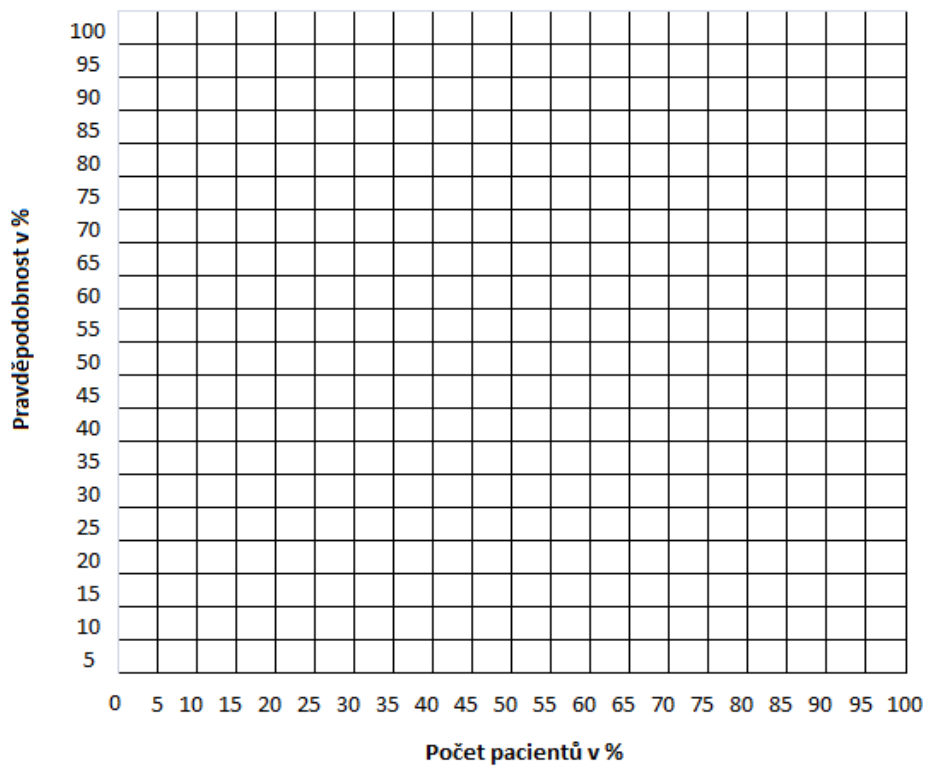


Do této tabulky запиšte svůj subjektivní názor pomocí metody pevných intervalů, a to dle popisu v instruktážní části.

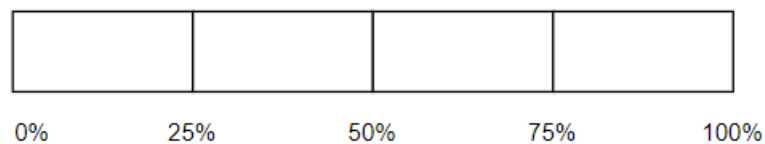


3. V kolika případech si myslíte, že by mohlo dojít k úmrtí kvůli aplikaci umělého thymu?

Do této tabulky запиšte svůj subjektivní názor pomocí histogramové metody, a to dle popisu v instruktážní části.

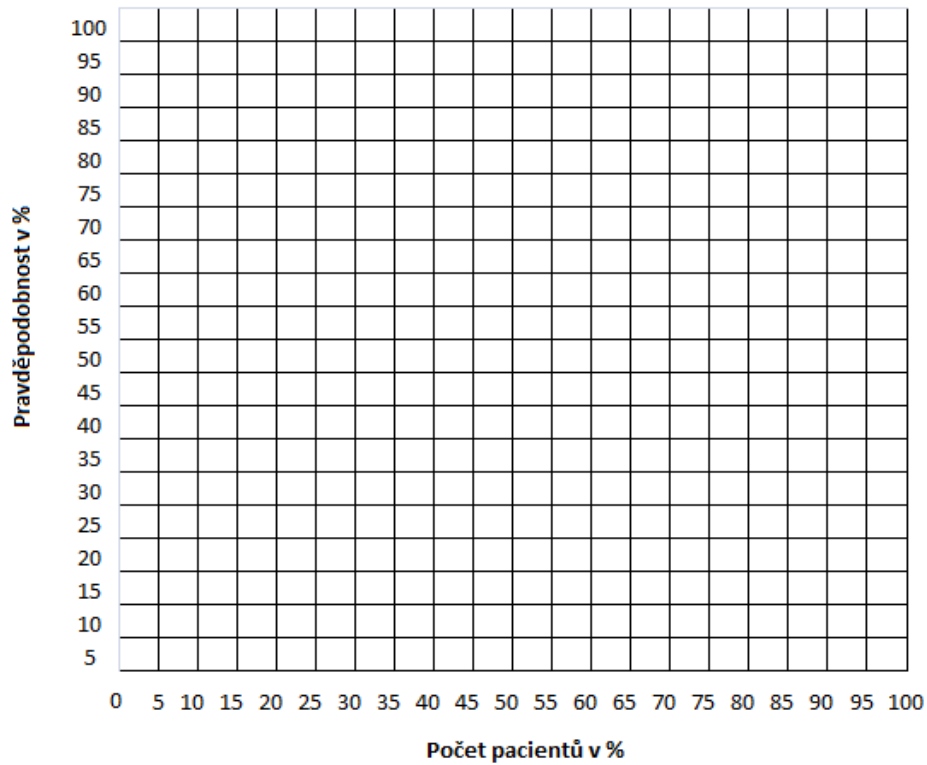


Do této tabulky запиšte svůj subjektivní názor pomocí metody pevných intervalů, a to dle popisu v instruktážní části.

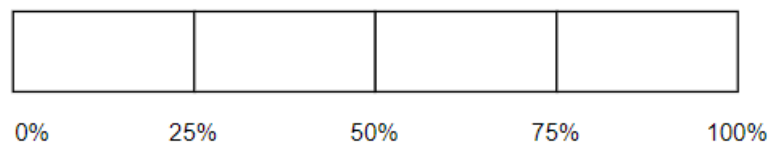


4. Jaká je současná míra přežití u pacientů s kompletním DiGeorgovým syndromem po transplantaci?

Do této tabulky запиšte svůj subjektivní názor pomocí histogramové metody, a to dle popisu v instruktážní části.



Do této tabulky запиšte svůj subjektivní názor pomocí metody pevných intervalů, a to dle popisu v instruktážní části.



Doplňující otázky

Tato část dotazníku je zaměřená na doplňující otázky k této studii a na Vaše názory ohledně elicitacních metod zde užitých.

1. Zúčastnili jste se dříve nějakého výzkumu, který formálně zachycuje odborný názor? (svou odpověď zaškrtněte)

ANO	NE

2. Na jaké úrovni považujete své statistické znalosti? (svou odpověď zaškrtněte)

Základní	Dobrá	Výborná

3. Jak moc bylo pro Vás obtížné dokončit tento výzkum. Svou odpověď ohodnoťte na stupnici od 1 do 5, kde 1 znamená „velmi obtížné dokončit“ a 5 znamená „velmi snadné dokončit“.

1	2	3	4	5

4. Která z metod byla pro Vás snadněji pochopitelná? (svou odpověď zaškrtněte)

Histogramová metoda	Metoda pevných intervalů

5. Jaká metoda je podle Vás důvěryhodnější?

Histogramová metoda	Metoda pevných intervalů

Místo pro Váš komentář

V závěru tohoto dotazníku bych Vám ráda poděkovala za Váš čas.

Bc. Karolina Ryšánková

Kontaktní údaje: [Tel: 739 401 848](tel:739401848)

E-mail: Karolina.rysanekova@fbmi.cvut.cz

Příloha B: Tabulky odpovědí

První otázka: Jaké množství pacientů s kompletním DiGeorgovým syndromem by bylo vhodnými kandidáty k léčbě právě umělým thymem?

Tabulka B.1: Formy odpovědí na první otázku za použití histogramové metody.

Intervaly	Expert 1	Expert 2	Expert 3	Expert 4	Expert 5	Expert 6	Expert 7	Expert 8
0-5	0,00%	0,00%	40,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
5-10	55,00%	0,00%	20,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
10-15	25,00%	0,00%	15,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
15-20	20,00%	0,00%	10,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
20-25	0,00%	0,00%	10,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
25-30	0,00%	0,00%	5,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
30-35	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
35-40	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	5,00%	0,00%	0,00%
40-45	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	15,00%	15,00%	0,00%
45-50	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	25,00%	40,00%	5,00%
50-55	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	35,00%	20,00%	5,00%
55-60	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	5,00%	10,00%	15,00%	5,00%
60-65	0,00%	0,00%	0,00%	10,00%	10,00%	5,00%	10,00%	5,00%
65-70	0,00%	0,00%	0,00%	20,00%	40,00%	5,00%	0,00%	10,00%
70-75	0,00%	0,00%	0,00%	40,00%	25,00%	0,00%	0,00%	20,00%
75-80	0,00%	5,00%	0,00%	20,00%	15,00%	0,00%	0,00%	30,00%
80-85	0,00%	10,00%	0,00%	10,00%	5,00%	0,00%	0,00%	10,00%
85-90	0,00%	80,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	5,00%
90-95	0,00%	5,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	5,00%
95-100	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%

Tabulka B.2: Formy odpovědí na první otázku za použití metody pevných intervalů.

Intervaly	Expert 1	Expert 2	Expert 3	Expert 4	Expert 5	Expert 6	Expert 7	Expert 8
0-25	70,00%	0,00%	85,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	50,00%
25-50	20%	0,00%	12,00%	20,00%	20,00%	30,00%	20,00%	40,00%
50-75	10,00%	0,00%	3,00%	60,00%	65,00%	40,00%	60,00%	10,00%
75-100	0,00%	100,00%	0,00%	20,00%	15,00%	30,00%	20,00%	0,00%

Druhá otázka: U kolika pacientů s kompletním DiGeorgovým syndromem si myslíte, že by mohlo dojít ke zlepšení zdravotního stavu po aplikaci umělého thymu?

Tabulka B.3: Formy odpovědí na druhou otázku za použití histogramové metody.

Intervaly	Expert 1	Expert 2	Expert 3	Expert 4	Expert 5	Expert 6	Expert 7	Expert 8
0-5	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
5-10	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
10-15	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
15-20	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
20-25	10,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
25-30	40,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
30-35	20,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
35-40	15,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
40-45	10,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
45-50	5,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
50-55	0,00%	0,00%	5,00%	0,00%	0,00%	5,00%	0,00%	0,00%
55-60	0,00%	70,00%	5,00%	0,00%	0,00%	10,00%	5,00%	0,00%
60-65	0,00%	20,00%	25,00%	0,00%	0,00%	15,00%	10,00%	0,00%
65-70	0,00%	5,00%	50,00%	0,00%	0,00%	20,00%	15,00%	45,00%
70-75	0,00%	5,00%	10,00%	0,00%	0,00%	40,00%	35,00%	25,00%
75-80	0,00%	0,00%	5,00%	0,00%	0,00%	5,00%	15,00%	15,00%
80-85	0,00%	0,00%	0,00%	10,00%	30,00%	5,00%	10,00%	10,00%
85-90	0,00%	0,00%	0,00%	15,00%	45,00%	0,00%	5,00%	5,00%
90-95	0,00%	0,00%	0,00%	25,00%	20,00%	0,00%	5,00%	0,00%
95-100	0,00%	0,00%	0,00%	50,00%	5,00%	0,00%	0,00%	0,00%

Tabulka B.4: Formy odpovědí na druhou otázku za použití metody pevných intervalů.

Intervaly	Expert 1	Expert 2	Expert 3	Expert 4	Expert 5	Expert 6	Expert 7	Expert 8
0-25	20,00%	0,00%	2,00%	0,00%	0,00%	10,00%	0,00%	5,00%
25-50	50,00%	15,00%	6,00%	0,00%	0,00%	50,00%	30,00%	35,00%
50-75	20,00%	70,00%	77,00%	20,00%	20,00%	40,00%	50,00%	50,00%
75-100	10,00%	15,00%	15,00%	80,00%	80,00%	0,00%	20,00%	10,00%

Třetí otázka: V kolika případech si myslíte, že by mohlo dojít k úmrtí kvůli aplikaci umělého thymu?

Tabulka B.5: Formy odpovědí na třetí otázku za použití histogramové metody.

Intervaly	Expert 1	Expert 2	Expert 3	Expert 4	Expert 5	Expert 6	Expert 7	Expert 8
0-5	0,00%	5,00%	30,00%	20,00%	0,00%	0,00%	5,00%	0,00%
5-10	0,00%	10,00%	25,00%	20,00%	0,00%	0,00%	5,00%	0,00%
10-15	0,00%	20,00%	15,00%	20,00%	5,00%	0,00%	5,00%	30,00%
15-20	0,00%	30,00%	10,00%	20,00%	5,00%	0,00%	10,00%	40,00%
20-25	5,00%	20,00%	5,00%	20,00%	5,00%	0,00%	15,00%	30,00%
25-30	10,00%	10,00%	5,00%	0,00%	5,00%	5,00%	30,00%	0,00%
30-35	15,00%	5,00%	5,00%	0,00%	15,00%	5,00%	10,00%	0,00%
35-40	50,00%	0,00%	5,00%	0,00%	40,00%	10,00%	10,00%	0,00%
40-45	15,00%	0,00%	0,00%	0,00%	10,00%	15,00%	5,00%	0,00%
45-50	5,00%	0,00%	0,00%	0,00%	5,00%	20,00%	5,00%	0,00%
50-55	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	5,00%	30,00%	0,00%	0,00%
55-60	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	5,00%	10,00%	0,00%	0,00%
60-65	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	5,00%	0,00%	0,00%
65-70	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
70-75	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
75-80	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
80-85	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
85-90	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
90-95	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
95-100	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%

Tabulka B.6: Formy odpovědí na třetí otázku za použití metody pevných intervalů.

Intervaly	Expert 1	Expert 2	Expert 3	Expert 4	Expert 5	Expert 6	Expert 7	Expert 8
0-25	20,00%	75,00%	80,00%	100,00%	40,00%	20,00%	20,00%	85,00%
25-50	30,00%	20,00%	15,00%	0,00%	40,00%	50,00%	40,00%	10,00%
50-75	20,00%	5,00%	5,00%	0,00%	20,00%	20,00%	20,00%	5,00%
75-100	30,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	10,00%	20,00%	0,00%

Čtvrtá otázka: Jaká je současná míra přežití u pacientů s kompletním DiGeorgovým syndromem po transplantaci?

Tabulka B.7: Formy odpovědí na čtvrtou otázku za použití histogramové metody.

Intervaly	Expert 1	Expert 2	Expert 3	Expert 4	Expert 5	Expert 6	Expert 7	Expert 8
0-5	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
5-10	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
10-15	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
15-20	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
20-25	0,00%	5,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
25-30	0,00%	10,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
30-35	0,00%	10,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
35-40	0,00%	15,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
40-45	0,00%	30,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
45-50	0,00%	10,00%	5,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
50-55	0,00%	10,00%	5,00%	0,00%	0,00%	0,00%	5,00%	0,00%
55-60	0,00%	5,00%	5,00%	0,00%	0,00%	5,00%	15,00%	0,00%
60-65	0,00%	5,00%	5,00%	0,00%	0,00%	5,00%	20,00%	0,00%
65-70	0,00%	0,00%	10,00%	0,00%	15,00%	5,00%	55,00%	0,00%
70-75	0,00%	0,00%	30,00%	0,00%	55,00%	15,00%	5,00%	60,00%
75-80	60,00%	0,00%	15,00%	0,00%	15,00%	25,00%	0,00%	20,00%
80-85	25,00%	0,00%	15,00%	10,00%	15,00%	45,00%	0,00%	10,00%
85-90	15,00%	0,00%	5,00%	80,00%	0,00%	0,00%	0,00%	10,00%
90-95	0,00%	0,00%	5,00%	10,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
95-100	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%

Tabulka B.8: Formy odpovědí na čtvrtou otázku za použití metody pevných intervalů.

Intervaly	Expert 1	Expert 2	Expert 3	Expert 4	Expert 5	Expert 6	Expert 7	Expert 8
0-25	0,00%	30,00%	5,00%	0,00%	10,00%	0,00%	0,00%	0,00%
25-50	10,00%	30,00%	20,00%	0,00%	10,00%	0,00%	20,00%	0,00%
50-75	20,00%	30,00%	55,00%	0,00%	40,00%	50,00%	60,00%	80,00%
75-100	70,00%	10,00%	20,00%	100,00%	40,00%	50,00%	20,00%	20,00%

První otázka o subjektivních preferencích: Zúčastnili jste se dříve nějakého výzkumu, který formálně zachycuje odborný názor?

Tabulka B. 9: Odpovědi na otázku č. 1.

Možnosti odpovědi	ANO	NE
Počet odpovědí	3	5

Druhá otázka o subjektivních preferencích: Na jaké úrovni považujete své statistické znalosti?

Tabulka B.10: Odpovědi na otázku č. 2.

Možnosti odpovědi	Základní	Dobrá	Výborná
Počet odpovědí	6	1	1

Třetí otázka o subjektivních preferencích: Jak moc bylo pro Vás obtížné dokončit tento výzkum?

Tabulka B. 11: Odpovědi na otázku č. 3.

Možnosti odpovědi	1	2	3	4	5
Počet odpovědí	2	4	1	1	0

Čtvrtá otázka o subjektivních preferencích: Která z metod byla pro Vás snadněji pochopitelná?

Tabulka B. 12: Odpovědi na otázku č. 4.

Možnosti odpovědi	Histogramová metoda	Metoda pevných intervalů
Počty odpovědí	1	7

Pátá otázka o subjektivních preferencích: Jaká metoda je podle Vás důvěryhodnější?

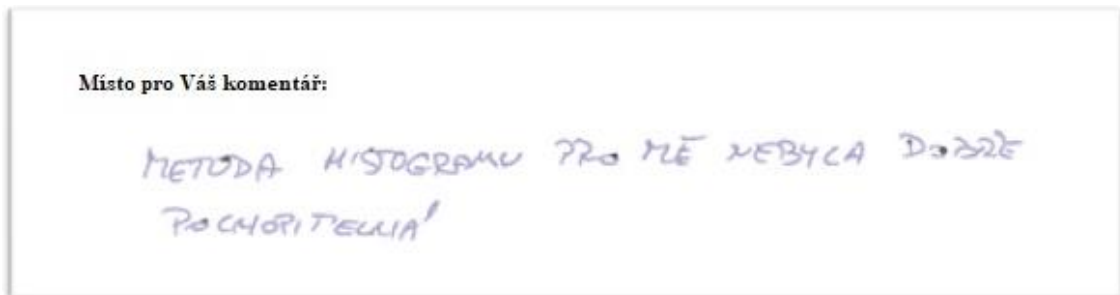
Tabulka B.13: Odpovědi na otázku č. 5.

Možnosti odpovědi	Histogramová metoda	Metoda pevných intervalů
Počty odpovědí	0	8

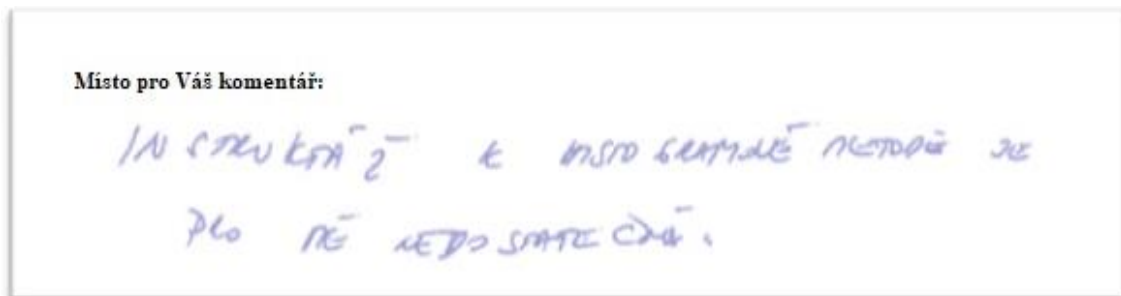
Příloha C: Komentáře odborníků



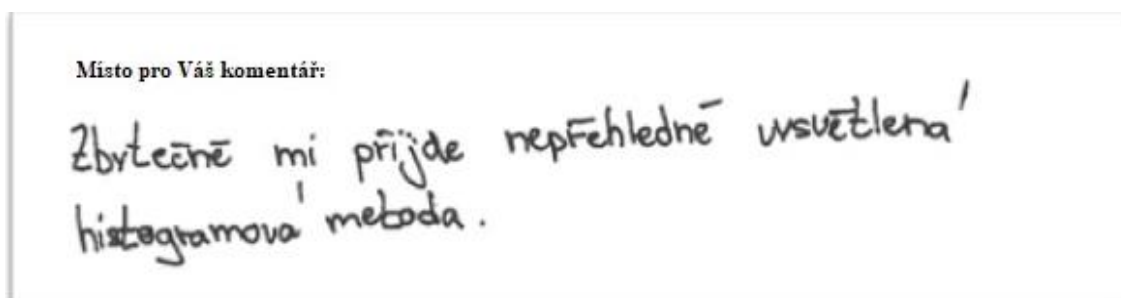
Obrázek C.1: Komentář odborníka.



Obrázek C.2: Komentář dalšího odborníka.



Obrázek C.3: Komentář dalšího odborníka.



Obrázek C.4: Komentář dalšího odborníka.