



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE
FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ
Katedra biomedicínské techniky

**Metodické doporučení pro pre-market
hodnocení zdravotnických technologií
v podmínkách České republiky**

**Methodical recommendations for premarket
evaluation of medical technologies in the Czech
Republic**

Diplomová práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika

Studijní obor: Systémová integrace procesů ve zdravotnictví

Autor diplomové práce: Bc. Kateřina Kratochvílová

Vedoucí diplomové práce: Ing. Vojtěch Kamenský

Kladno 2017

Katedra biomedicínské techniky

Akademický rok: 2016/2017

Z a d á n í d i p l o m o v é p r á c e

Student: **Bc. Kateřina Kratochvílová**
Studijní obor: Systémová integrace procesů ve zdravotnictví
Téma: **Metodické doporučení pro pre-market hodnocení zdravotnických technologií v podmínkách České republiky**
Téma anglicky: Methodical recommendations for premarket evaluation of medical technologies in the Czech Republic

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

Cílem diplomové práce je vytvoření doporučených postupů pro hodnocení zdravotnických prostředků před vstupem na trh a jejich aplikace na konkrétních příkladech zdravotnické techniky. V práci analyzujte současné postupy využívané v tzv. pre-market hodnocení zdravotnických technologií v ČR a ve světě. Zaměřte se i na problematiku inovací zdravotnické technologie a legislativní podmínky spojené se vstupem na trh. Využijte metody integrace informací jako je např. modelování a metody řešení nejistot. Výstupem práce bude praktická aplikace navržených postupů na konkrétní zdravotnické technice, zhodnocení jejich výhod, limitací a možností využití.

Seznam odborné literatury:

[1] Hulstaert F, et. al., Pre-market clinical evaluations of innovative high-risk medical devices in Europe, International Journal of Technology Assessment in Health Care, ročník 28, číslo 3, 2012

Vedoucí: Ing. Vojtěch Kamenský

Zadání platné do: 20.08.2018

.....
vedoucí katedry / pracoviště

.....
děkan

V Kladně dne 20.02.2017

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci s názvem „Metodické doporučení pro pre-market hodnocení zdravotnických technologií v podmínkách České republiky“ vypracovala samostatně a použila k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v seznamu přiloženém k diplomové práci.

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

V Kladně

.....

Bc. Kateřina Kratochvílová

PODĚKOVÁNÍ

Tímto bych chtěla poděkovat svému vedoucímu práce za odborné vedení a poskytnutí cenných rad a čas, kterými věnoval. Dále bych ráda poděkovala rodině, přítelovi a přátelům za jejich pomoc a podporu nejen během studia.

Název diplomové práce:

Metodické doporučení pro pre-market hodnocení zdravotnických technologií v podmínkách České republiky.

Abstrakt

Cílem práce bylo vytvoření doporučeného postupu a harmonizovaného přístupu pro hodnocení zdravotnických technologií před uvedením na trh v České republice. V českém zdravotnictví je vývoj technologií prováděn v souladu se zákonnými požadavky. Pre-market hodnocení je pro zdravotnické technologie relativně novou posuzovanou oblastí, která vznikla jako podobor HTA a ze které přebírá její charakteristické prvky. První část práce popisuje současný postup vývojového procesu ve kterém se uplatňují normy zákony, nařízení, předpisy, ISO normy. Další část v sobě zahrnuje analýzu současně využívaných postupů v pre-market fázi kde bylo zjištěno časté modelování nejenom Markovovými modely a využívání citlivostních analýz. Praktická část se zaměřuje na tvorbu metodického doporučení pro výrobce a vytvoření podkladu k použití pro praxi. Tato část vycházela z prvků Core modelu a poskytnutých informací od firem se kterými byla navázána spolupráce (MEDESA s.r.o., ProSpon spol. s r.o., Elektrotechnický zkušební ústav s.p.). V závěru práce je znázorněna praktická aplikace části metodiky na konkrétním zdravotnickém prostředku TEP kolenní implantát. Součástí je zhodnocení výhod a nevýhod tohoto doporučení pro podmínky České republiky posouzení možnosti pro její využití.

Klíčová slova:

Pre-market, vývoj, zdravotnické prostředky, metody, analýza, hodnocení, Core model, Markov model, Procesní mapy

The title of the Thesis:

Methodical recommendations for premarket evaluation of medical technologies in the Czech Republic

Abstract:

The goal of the thesis was to formulate recommended processes and harmonised approach for the evaluation of medical devices before their placing on the market in the Czech Republic. Technologies in the Czech health care system are developed in line with the legal requirements. Pre-market evaluation is a relatively new way for reviewing of medical devices. As it was formed as a subfield of HTA it takes most of its characteristics from it. The first part of the thesis describes the current development process, in which they apply laws, ordinance, regulations, ISO standards. Next part includes the analysis of processes currently used within the pre-market phase where frequent modeling was found not only for Markov models but also for the use of sensitivity analyzes. The practical part focuses on the creation of methodological recommendations for the producers of medical devices and creating a foundation for use for practice. This part was based on Core model elements and provided information from companies with whom collaboration was established (MEDESA ltd., ProSpon ltd., Elektrotechnický zkušební ústav s.p.). The practical application of the methodology on a specific medical device of TEP knee implant is described in the final part of the thesis. It also includes the summary of advantages and disadvantages of its use recommendation for the Czech Republic's assessment of the possibilities for its use.

Keywords:

Pre-market, development, medical devices, methods, analysis, assessment, Core model, Markov model, Process maps,

OBSAH

OBSAH	6
SEZNAM SYMBOLŮ A ZKRATEK.....	8
1 ÚVOD	11
1.1 SOUČASNÝ PŘEHLED PROBLEMATIKY	12
1.1.1 Právní regulace zdravotnických prostředků v EU.....	12
1.1.2 Právní regulace zdravotnických prostředků v ČR.....	13
1.1.3 Regulace a úhrada zdravotnických prostředků	14
1.1.4 Vývojový cyklus zdravotnických prostředků	15
1.1.5 Postup posuzování shody zdravotnických prostředků	17
1.1.6 Inovace zdravotnických prostředků.....	19
1.1.7 Health technology assessment	20
1.1.8 Koncept early assessment HTA	21
1.1.9 Pre-market	22
1.1.10 Postupy v pre-market hodnocení zdravotnických technologií.....	24
1.2 CÍLE PRÁCE	28
2 METODY	29
2.1 MODELOVÁNÍ	29
2.1.1 Markovovy modely.....	29
2.1.2 Monte Carlo.....	30
2.2 MULTIKRITERIÁLNÍ ROZHODOVÁNÍ (MCDA).....	30
2.2.1 Bodovací metoda	30
2.2.2 Metoda váženého součtu (WSA)	30
2.2.3 Metoda AHP	30
2.3 KLINICKÉ HODNOCENÍ	31
2.3.1 Klinické studie	31
2.3.2 Hierarchie důkazů pro klinické hodnocení.....	31
2.3.3 Meta-analýzy	32
2.3.4 Systematické literární rešerše.....	32
2.4 NÁKLADOVÁ ANALÝZA	33
2.4.1 Hodnocení nákladů a přínosů (Cost-benefits analysis).....	33
2.4.2 Analýza nákladů a užítku (Cost-utility analysis).....	33
2.4.3 Analýza nákladové efektivity (Cost-effectiveness analysis).....	34
2.5 ANALÝZA CITLIVOSTI	35
2.6 ANALÝZA RIZIK	36
2.6.1 Failure Mode and Effects Analysis (FMEA)	36
2.6.2 Fault Tree Analysis (FTA)	36
3 VÝSLEDKY	37
3.1 PROCES NÁVRHU	39
3.1.1 Proof of Concept.....	39
3.2 PROCES VÝVOJE	42
3.2.1 Představení a technická specifikace	42
3.2.2 Zdravotní oblast a zamýšlené využití.....	45
3.2.3 Klinické využití a efektivita	48
3.2.4 Ekonomická oblast – nákladové analýzy.....	52
3.2.5 Bezpečnost a analýza rizik.....	57
3.2.6 Legislativní a právní požadavky.....	61
3.2.7 Sociálně etický pohled	63

3.3	PRAKTICKÁ APLIKACE METODIKY	66
3.3.1	<i>Implementace metodiky</i>	67
4	DISKUZE	78
5	ZÁVĚR	83
	ZDROJE	84
	SEZNAM OBRÁZKŮ	92
	SEZNAM TABULEK	93
	SEZNAM PŘÍLOH	94

SEZNAM SYMBOLŮ A ZKRATEK

AHP	Analytic hierarchy process
AIZP	Aktivní implantabilní zdravotnické prostředky
AMSTAR	Assessment of multiple systematic reviews
AVDZP	Asociace výrobců a dodavatelů zdravotnických prostředků
BIA	Analýza dopadu na rozpočet
CBA	Analýza nákladů a přínosů
CDA	Analýza minimalizace nákladů
CEA	Analýza nákladové efektivity
CMA	Simulace klinických studií
CTS	Česká farmakoekonomická společnost
COI	Analýza nákladů na onemocnění
CUA	Analýza nákladů a užitku
ČFES	Česká farmakoekonomická společnost
ČSN	Česká státní norma
ČSÚ	Český statistický úřad
ČVUT	České vysoké učení technické v Praze
ČSSZ	Česká správa sociálního zabezpečení
EBM	Evidence Based Medicine
EFTA	European Free Trade Association
EQ-5D	EuroQol- 5 Dimension
EU	Evropská Unie
EUnetHTA	European network for Health Technology Assessment
FBMI	Fakulta biomedicínského inženýrství
FDA	Food and Drug Administration
FTA	Fault Tree Analysis
FMEA	Failure Mode and Effects Analysis
GHTF	Global Harmonization Task Force
GMP	Good manufacturing practice
HCP	Health-care provider
HFMEA	Healthcare Failure Mode and Effect Analysis

HRQL	Health Related Quality of Life
HTA	Health Technology Assessment
HTAi	Health Technology Assessment International
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
iHETA	Institut pro zdravotní ekonomiku
INATHA	The International Network of Agencies for Health Technology Assessment
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
IVDZP	In vitro diagnostické zdravotnické prostředky
MATCH	Multidisciplinary Assessment of Technology Centre for Healthcare (Centrum pro multidisciplinární hodnocení technologií ve zdravotnictví)
MCDA	Multikriteriální rozhodování
MEDDEV	Doporučující a interpretační dokumenty
NANDO	New Approach Notified and Designated Organisations
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NO	Notifikovaná osoba
NRKN	Národní registr kloubních náhrad
PSA	Probabilistic Sensitivity Analysis
QALY	Quality Adjustment Life Year
QMS	Systém řízení kvality 9001
QoL	Quality of Life (kvalita života)
RCT	Randomized Controlled Studies (randomizované kontrolované studie)
RZPRO	Registr zdravotnických prostředků
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
SZÚ	Státní zdravotnický ústav
TOPSIS	Technique for Order of Preference by Similarity to Ideal Solution
ÚZIS	Ústav zdravotnických informací a statistiky
VOI	Value of information
VZP	Všeobecná zdravotní pojišťovna
WHO	World Health Organization (Světová zdravotnická organizace)
WSA	Metoda váženého součtu
WTP	Willingness To Pay (ochota platit)
ZP	Zdravotnický prostředek

ZUM Zvlášť účtovaný materiál

1 ÚVOD

Každým rokem je vyvíjeno obrovské množství zdravotnických prostředků, a každým rokem jsou do tohoto vývoje investovány miliardy korun. Přesto je ale jen málo technologií a prostředků, které se dostanou až na samotný trh. Proces, provázející vývoj zdravotnických prostředků je nejen nákladný ale zároveň i velmi nejistý. Nedostatečná finanční návratnost je jen zlomkem z mnoha existujících důvodů, proč k neúspěchu dochází. Chyba může vzniknout již při samotném zahájení vývoje zdravotnického prostředku. Jedním z klíčových faktorů je při vývoji pozdní nebo nedostatečné vyhodnocení potenciálu a účelnosti prostředku. Tento faktor samozřejmě není jediným významným důvodem, ale právě způsobem, jak tomuto faktoru předejít se bude diplomová práce zabývat [1, 4].

Pre-market oblast se nachází ve vývoji, kdy zdravotnický prostředek je aktivně vyvíjen. V diagramu se tak nachází před krokem, kdy prostředek vstupuje na trh a stává se předmětem úhradového mechanismu. Jedná se tedy o celou vývojovou fázi. V té dochází k výraznému ovlivnění výsledné podoby zdravotnického prostředku, která má vliv na jeho úspěšné uvedení na trh. Pro úspěšné uvedení na trh je potřeba zajistit takové vlastnosti zdravotnického prostředku, které prokážou bezpečnost a výkonnost. U výrobců zdravotnických prostředků v pre-market etapě dochází vždy k rozhodování, zda náklady na vývoj, výzkum, výrobu a uvedení na trh nového produktu nepřevýší jeho návratnost, a v procesu rozhodovací fáze kdy je nejistota výsledného produktu nejvyšší se snaží tuto nejistotu minimalizovat.

Při vývoji dochází ke střetu více subjektů. Zatímco vláda se snaží snižovat ceny zdravotnických prostředků, výrobci naopak chtějí profitovat ze svého úsilí. Odborná veřejnost, která pak tyto výrobky používá, hledá kompromis mezi cenou, jejich přínosem a možnostmi pro pacienty. Pacienti, jako neméně důležitá (leč často opomíjená skupina) nemají téměř možnost zasáhnout do procesních řízení, přesto jsou to právě pacienti, kteří se snaží pro sebe získat nejlepší možnou terapii.

Některé metody hodnocení jsou již využívány, ale nikdy nebyly sestaveny do komplexního rámce. Tato práce je tedy teoretickým shrnutím metod a analýzou současného stavu, s cílem prozkoumat a následně vytvořit určitý koncepční rámec pro včasné posuzování s následným praktickým využitím pre-market hodnocení zdravotnických technologií v podmínkách České republiky [4].

1.1 Současný přehled problematiky

Hodnocení zdravotnických technologií je multidisciplinární a multidimenzionální proces užitečný pro vyhodnocení lékařských technologií. Podle definice WHO (World Health Organization – Světová zdravotnická organizace) zahrnuje kromě léků a zdravotnických technologií také biomedicínská zařízení, zdravotnické procesy nebo samotnou zdravotní péči [6]. Co se týče činnosti HTA (Health Technology Assessment), jedná se o systematické hodnocení vlastností, účinků, nebo dopadů každé zdravotnické techniky a to s cílem vyhodnotit sociální, ekonomické, organizační a etické otázky zdravotnického zásahu či techniky [6, 10, 21].

Velké riziko neúspěchu technologie na trhu vedlo odborníky k tomu, aby se začala řešit otázka, zda by nebylo vhodné vytvořit určitý proces či návod využitelný pro posuzování zdravotnické technologie již v počátku vývoje, kdy je ještě možné významně ovlivnit vývoj a budoucí dopady [1].

Hodnocení technologií v rané fázi je v poslední době diskutovanějším problémem. Stále častěji vznikají studie, které se této problematice věnují. Většina autorů však zatím naznačuje pouze velmi základní poznatky a teoretické rámce, ve kterých problematiku nastiňuje. Přítomnost nejistoty prokazují všechny vývoje, které selhaly a do kterých bylo investováno velké množství peněz. Studie poukazují i na velkou míru nežádoucích stavů v klinické praxi. Studie poukazují na nedostatečné zmapování a prokázání bezpečnosti použití prostředku. Záznamy a dokumenty jsou v mnoha případech nedostatečně zpracované a chybí v nich provázanost informací. Je zarážející, že na straně jedné jsou využívány nejmodernější technologie a inovace je vyvíjena raketovou rychlostí, zatímco na straně druhé se v takovém světě nedokáže zajistit prokazatelná bezpečnost pacienta [1, 10, 21].

Již teď je jisté, že se pre-market stane odvětvím HTA, které bude schopné v souladu s legislativními podmínkami, podpořit komplexnost a provázanost celého procesu.

1.1.1 Právní regulace zdravotnických prostředků v EU

V rámci členských států je legislativa, obsahující pravidla regulace na trhu se zdravotnickými prostředky, založena na třech hlavních směrnících o sbližování právních předpisů členských států. Jedná se o směrnici *Evropské Rady o zdravotnických prostředcích (93/42/EHS)*, ve které jsou obsažena práva a povinnosti jak dotčených subjektů, tak kompetence a postupy příslušných orgánů. Dále se jedná o směrnici Evropské Rady týkající se *aktivních implantabilních zdravotnických prostředků (90/385/EHS)*, která obsahuje velkou část obecných pravidel a definic, jež jsou zde zakotveny zcela duplicitně v porovnání se směrnicí o zdravotnických prostředcích. A v poslední řadě jde o směrnici *Evropského parlamentu a Rady o diagnostických zdravotnických prostředcích in vitro (98/79/ES)*, která je poměrně specifickou podmnožinou, pro niž je charakteristická absence přímého kontaktu daného prostředku s pacientem [11, 12, 15, 16, 17].

1.1.2 Právní regulace zdravotnických prostředků v ČR

V podmínkách České Republiky jsou v oblasti regulace zdravotnických prostředků zásadní dva zákony. Prvním je *zákon o technických požadavcích na výrobky (Předpis č. 22/1997 Sb.)* a druhým pak *zákon o zdravotnických prostředcích (Zákon č. 268/2014 Sb.)* [14]. Zákon o technických požadavcích na výrobky se zabývá problematikou posuzování shody a technickými otázkami souvisejícími s uváděním všech stanovených prostředků na trh. Naopak zákon o zdravotních prostředcích obsahuje, nad rámec zákona o technických požadavcích na výrobky, úpravu všech ostatních oblastí obecné regulace trhu se zdravotnickými prostředky [14, 15].

Regulace zdravotnických prostředků a technické požadavky jsou v rámci právní úpravy zakotveny ve třech vládních nařízeních. Jde o nařízení vlády č. 54/2015 Sb., *o technických požadavcích na zdravotnické prostředky*, dále o nařízení vlády č. 55/2015 Sb., *o technických požadavcích na aktivní implantabilní zdravotnické prostředky* a nařízení vlády č. 56/2015 Sb., *o technických požadavcích na diagnostické zdravotnické prostředky in vitro*. Všechna zmíněná nařízení kopírují obsah všech výše zmíněných směrnic o sblížení právních předpisů členských států [12, 14, 15].

Klasifikační třídy rizika ZP

Zdravotnické prostředky jsou v EU děleny do třídy *I (I sterilní, I s měřicí funkcí)*, *Ia*, *Iib*, *III* podle míry vzrůstajícího rizika, kterou představuje jeho použití pro pacienta. Zařazování provádí výhradně pouze výrobce. Provádí se podle pravidel uvedených v příloze č. 9 k NV 54/2015 Sb., případně MEDDEV 2.4/1 Rev. 9 Guidelines for the Classification of Medical Devices [65].

1.1.2.1 Registrace zdravotnických prostředků

Právní úprava obsažená v zákoně o zdravotnických prostředcích upravuje registrační povinnost výrobců, distributorů a dovozců zdravotnických prostředků. Konkrétní rozsah evidovaných údajů stanoví rozhodnutí Evropské komise o Evropské databance zdravotnických prostředků *Eudamed* a vnitrostátní právní předpisy jednotlivých členských států.

Samotné členské státy mají právo zvolit si rozsah registrace. Některé členské státy registrují všechny ZP (zdravotnické prostředky), jiné členské státy požadují registraci jen k vybraným rizikovým třídám [12, 14]. V České republice je registrace ukotvena v zákoně o zdravotnických prostředcích, kde je uvedeno, že k registraci dochází prostřednictvím Registru zdravotnických prostředků (RZPRO). Povinnost registrace mají všichni výrobci, dovozci a distributoři prodávající nebo distribuující zdravotnický prostředek na území České republiky. Tato povinnost se nevztahuje na distributory zdravotnického prostředku rizikové

třídy I a diagnostického zdravotnického prostředku in vitro, který neleží v seznamu A ani B a není určen pro sebetestování [14].

1.1.3 Regulace a úhrada zdravotnických prostředků

Například ve Spojeném království takto funguje agentura NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). NICE se zabývá hodnocením zdravotnických technologií a vytváří národní klinické postupy, které jsou založeny na hodnocení účinnosti a efektivitě. Rozhoduje o budoucí úhradě na základě předložených údajů a dokumentace od výrobce. Aby nedocházelo ke zkreslování a manipulaci informací, podílí se na tomto posouzení další nezávislé subjekty, které provedou nestranné hodnocení. Pro posouzení je často používáno široce známé měřítko, označované v anglickém jazyce QALY (Quality Adjustment Life Year), což jsou roky prožité v dobrém zdravotním stavu. Na podobném posuzování funguje agentura FDA (Food and Drug Administration) ve Spojených státech. Tento přístup začíná využívat také Švédsko a Itálie.

V podmínkách České Republiky jsou takové vyhlídky zatím v budoucnu a přijetí a akceptování cílů a postupů HTA je zatím otázkou.

V současnosti je systém úhrad zdravotnických prostředků řízen zákonem č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění, který stanovuje rozsah péče plně hrazené, hrazené částečně za určitých podmínek, anebo hrazené z veřejného zdravotního pojištění, kde jsou zdravotnické prostředky evidovány jako ZUM (zvlášť účtovaný materiál).

Dosavadní praxí je výše úhrad zdravotnických prostředků plně v kompetencích pojišťoven. Pojišťovna vytváří tzv. číselníky zdravotnických prostředků, ve kterých jsou stanoveny maximální výše úhrady, které ale nejsou pevné. Tyto číselníky neřídí žádný zákon, jsou vytvářeny předpisy, dosavadní praxí pojišťoven, průzkumem trhu, a dohodách o ceně a úhradě. Žádost o zařazení do Úhradového katalogu se podává pouze dvakrát do roka a čekací doba na vyjádření poté odpovídá délce 6 měsíců.

V rámci podané žádosti musí být doloženy ekonomické rozbory a další podklady stanovené pojišťovnou. Délka uvedení zdravotnického prostředku na trh je dána čekací dobou na přijetí, protože v zájmu každého výrobce je, aby jeho zdravotnický prostředek byl v nejvyšší možné míře hrazen. Maximální povolená přírážka je v současné době stanovena na 10 % skutečné prokázané ceny.

Bizarností tohoto systému je na jedné straně nepřiměřeně vysoká úhrada některých prostředků a na straně druhé neodůvodněné nezařazení některých účelných prostředků. Podle dostupných zdrojů jsou úhrady prostředků v rámci EU nastaveny vysoko, ale stávající systém neumožňuje prozkoumání míst potencionálních úspor a tedy případné snížení nákladů. Neumožňuje ani zhodnocení nejlepší varianty pro pacienta. Současný stav úhrad je velmi netransparentní, nepružný a alarmující. Již před pár lety probíhaly diskuze o nevyhovujícím stavu a nutné změně úhradového systému, dokonce byly předloženy možné návrhy, které však s časem beze změny utichly. Po několikaleté odmlce nabírá toto téma opět aktuálnosti a začíná se projednávat [16, 86].

1.1.4 Vývojový cyklus zdravotnických prostředků

Vývoj zdravotnických prostředků není možné provést rychle. Jedná se o proces velmi komplexní, časově náročný a nákladný (viz obr. 1). Do cyklu vstupuje obrovské množství informací, požadavků, subjektů a finančních potřeb a proto je nutné tento proces řídit, modifikovat a inovovat. Zdravotnické prostředky mají po uvedení na trh velmi rychlý životní cyklus, což je následek samotného rychlého vývoje v oblasti zdravotnictví a zdokonalování stávajících technologií.

Celému vývojovému cyklu předchází v první řadě koncepční fáze. V této fázi se prozatím jedná pouze o určitý *nápad, vizi či ideu*, kterou může být inspirace vlastním prostředkem, nebo prostředkem, který se nachází v současnosti na trhu. Určení a ujasnění vědeckých principů, na kterých bude technologie pracovat, jsou zásadní pro výkon a bezpečnost. Čím složitější zařízení, tím vyšší je riziko případné chyby, proto je nutná správnost koncepce, přiměřenost návrhu a dalších náležitostí zpracovaných za pomoci odborníků. Pro další kroky je také důležité se seznámit s projevy onemocnění, které by měly být poté diagnostikovány, nebo léčeny (patogeneze, anatomie, styčné body, možné reakce s jinou léčbou a mnohé další) [18, 19, 33]. Postupně tato koncepce přechází do vývojové fáze.

Vývojová fáze řeší už konkrétní otázky, například jaká bude konstrukce a design, specifikují se materiály, které budou použity apod. Postupně se vývoj dostává k *preklinickému testování* technologie (tj. výpočty, mechanické zkoušky, hodnocení biokompatibility, verifikace, validace aj.), a při úspěšném splnění veškerých norem tohoto testování vzniká *prototyp* technologie.

Vznik prototypu je velmi důležitým bodem, ve kterém se tvoří finální vzhled. Může zde dojít k ovlivnění a získání potencionálních investorů, kteří představují značnou finanční úlevu pro výrobce. Výrobce má možnost využití lepších inovací. Provádí se zde zpřesněná produktová analýza rizika, vytváří se výrobní dokumentace prototypu a zpracovává se analýza rizika procesu výroby.

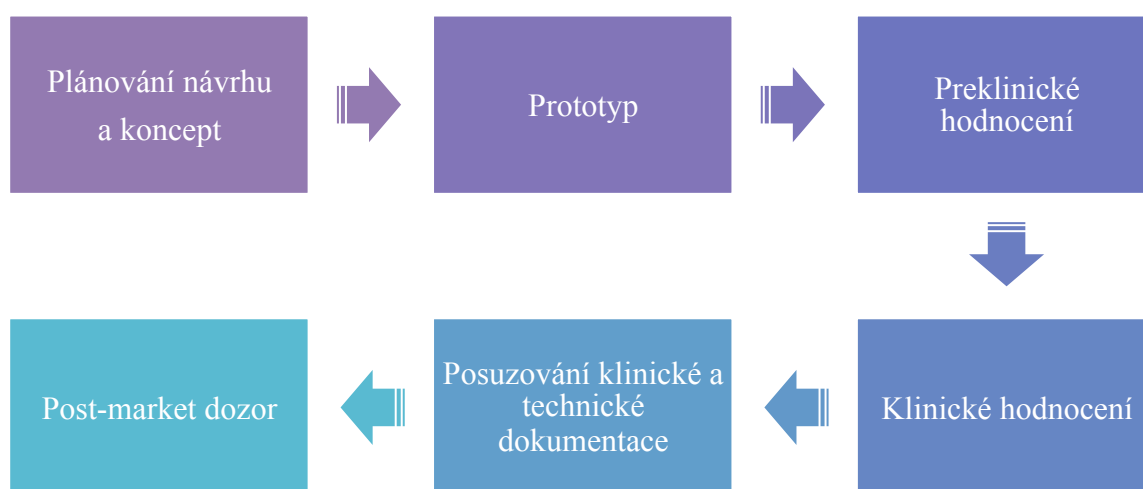
V této fázi se začíná připravovat *klinické hodnocení*, což je systematické testování při dodržení účelu použití v podmínkách určených výrobcem, které je prováděno zkoušející osobou podle předem vypracovaného plánu klinických zkoušek [18, 19, 33].

Po ukončení klinického testování se zpracují doklady nutné pro *posouzení shody*, a tím je prostředek připraven k posouzení a následnému získání CE označení [18, 19]. Mimo jiné je důležité zajištění samotné *výroby*, funkční a úspěšné zdravotnické prostředky mohou být produkovány pouze tehdy, je-li výrobní proces řízen odpovídajícím způsobem. Špatné řízení výroby by mohlo způsobit nesoulad v kvalitě produktů i přes dobře navržený prototyp. Pro předejití tomuto stavu byla vytvořena GMP (Good manufacture practice), což je v překladu „Správná výrobní praxe“, která nyní funguje jako tzv. „systém jakosti ve výrobě“ [33].

Prodej je v životním cyklu fází, kdy se zařízení dostává do běžného používání. Samotné užívání (tzv., *post-market* fáze) zrcadlí správné postupy hodnocení, zkoušek a výroby. Neznalost technologie nebo postup a použití výrobku mimo oblast indikací určených výrobcem může způsobit selhání zařízení a to i v nepřítomnosti jakýchkoliv vlastních konstrukčních či výrobních vad.

Nedostatek, nevhodnost a neodbornost kalibrace nebo samotné údržby může vážně ohrozit bezpečnost a výkon, ale přesto jsou tyto problémy často přehlíženy a podceňovány [33].

V průběhu celého procesu výroby, musí být dodrženo velké množství požadavků. Tyto požadavky jsou ukotveny v nařízeních uvedených na začátku práce. Udávají základní specifikace, mezi které patří například funkčnost, bezpečnost a klinická účinnost. Neuvažují, zda bude zdravotnický prostředek na trhu úspěšný a pro výrobce přínosný. Neurčuje výrobci, jestli by do vývoje měl investovat či naopak. Ani nejsou uvedeny jistoty, že při schvalování a dodání veškeré dokumentace regulačnímu subjektu budou dodané materiály výstižné, plnohodnotné a dostačující [18, 19].



Obr. 1-1: Fáze vývoje zdravotnického prostředku

1.1.4.1 Základní normy při vývoji v ČR

Vývoj je po celou dobu doprovázen velikým množstvím doporučujících harmonizovaných norem a kontrol kvality a jakosti, vždy v závislosti na typu a charakteru zdravotnického prostředku. Harmonizované proto, že se vzájemně nevyklučují a naopak se doplňují.

Mezinárodně platná je standardizovaná norma ČSN EN ISO 13485, u které v roce 2016 vyšla poslední revize [34]. Dále je povinnou součástí dokumentace pro posouzení shody analýza rizik zdravotnického prostředku, kterou upravuje technická norma ČSN EN ISO 14971. V rámci této normy se prokazuje návrh, vývoj a samotná konstrukce s co nejmenšími úrovněmi rizika pro pacienty a jiné třetí osoby. Norma obsahuje procesy na eliminaci a minimalizaci rizik s použitím ochranných bezpečnostních opatření. A protože velká část zdravotnických prostředků přichází do kontaktu s povrchem těla pacienta, měla by být dodržena biokompatibilita použitého materiálu udávána ČSN EN ISO 10993.

Norma ČSN EN ISO 13485

Tato norma je prohlášena za harmonizovanou k evropským směrnicím 93/42/EEC, 90/385/EEC a 98/79/EC a používá se jak k certifikaci systémů kvality u výrobců, tak i při posuzování.

Revizi normy provedla Mezinárodní organizace pro standardizaci (ISO) a po překladu do českého jazyka vstoupila v účinnost dne 1. 1. 2017 [34, 35]. Jednotlivé části se nyní podrobněji zaměřují na popis uvedených požadavků a obsahují více vysvětlení, za což nejspíš může fakt, že tato norma zachycuje celý „životní cyklus“ zdravotnické techniky a všech přidružených služeb [34, 36, 37].

Při revizi původní normy (ČSN ISO 13485:2001) dochází vždy k určitým důležitým změnám. Koncept klade vyšší důraz na přístup při realizaci produktu, který nyní zahrnuje, jak již bylo zmíněno, samotný životní cyklus od vývoje po likvidaci. Norma zahrnuje i přidružené činnosti, jako je např. poskytování servisu, údržba, instalace či další činnosti spojené s manipulací nebo likvidací techniky. Vyšší důraz je také kladen na plnění legislativních předpisů a v návaznosti nyní předepisuje nutnost podávání zpráv příslušným regulačním orgánům. Také je zde detailněji řešena jak problematika řízení, kontroly a monitorování dodavatelských procesů, tzv., outsourcing, tak problematika zpětné vazby, která zamýšlí potencionální vstup do řízení rizik, udržování požadavků a zlepšování těchto procesů. Revize také upravuje požadavek na infrastrukturu a na její klasifikaci [34, 35, 36].

Přínosem je usnadnění procesu při prokazování shody s požadavky směrnice EU a následně i s nařízeními vlády ČR. Z ekonomického hlediska zajišťuje optimalizaci nákladů prostřednictvím snižování nákladů na nevhodné výrobky, snižování energie aj. Důležitým přínosem je zvýšení důvěry a garance stálosti výrobního procesu, což má dopad na stabilní kvalitu poskytovaných produktů a služeb [34, 35].

Struktura kapitol zůstává vždy nedotčená a všechny proběhlé revize tak v tomto kopírují původní, výše uvedenou normu. Standard tedy obsahuje 8 již známých kapitol plus přílohy, které prokazují provázanost a vztah s evropskými normami [34, 35, 36, 37].

1.1.5 Postup posuzování shody zdravotnických prostředků

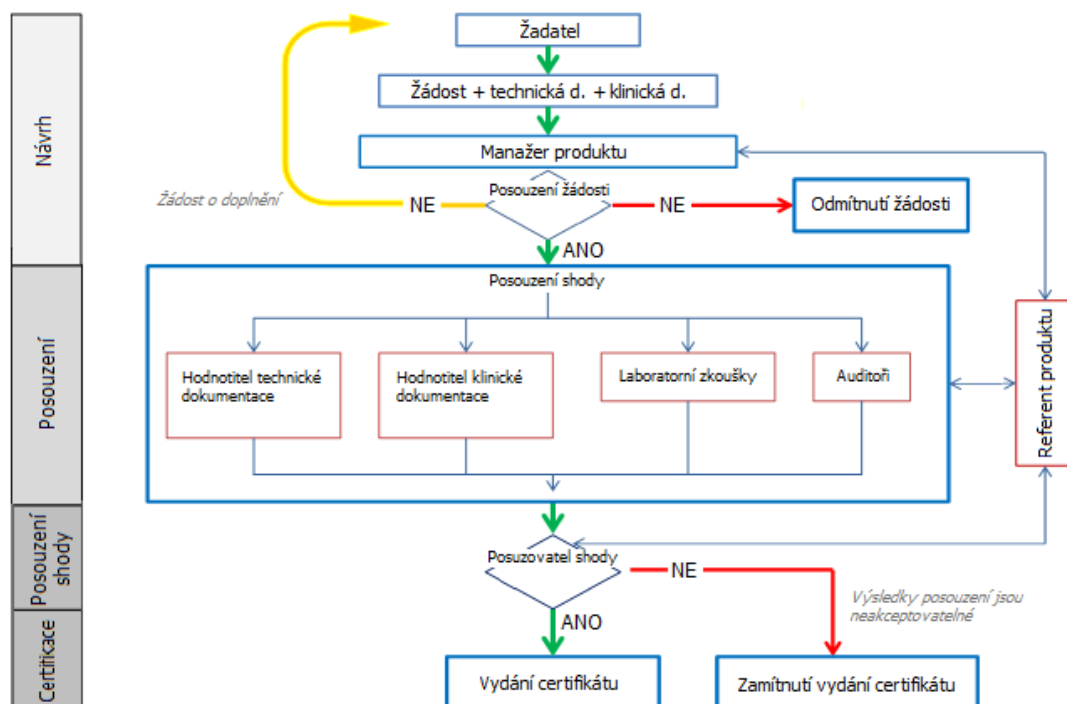
Postup posuzování shody uvádějí jednotlivá nařízení vlády (NV 54/2015, NV 55/2015, NV 56/2015). V případě schválení může být ZP uveden na trh EU (Evropská Unie) a EFTA bez jakéhokoliv dalšího omezení. Proces posuzování shody u notifikovaných osob je tvořen několika samostatnými kroky, viz obr. 2. Obdobně tomu tak je i u rizikové třídy I (bez měřicí funkce a nesterilní), kdy prohlášení o shodě a následné označení CE provádí sám výrobce [38, 39].

Postup začíná podáním žádosti o posouzení shody ze strany výrobce, nebo jeho zplnomocněného zástupce a přiložením potřebné dokumentace pro splnění základních požadavků, které jsou uvedeny v příloze 1 NV č. 54/2015 Sb. Dále přikládá dokumentaci s analýzou rizik, klinickou dokumentaci, kde jsou výsledky klinického hodnocení nebo

klinické zkoušky a výčet vybraných studií. Také dokládá technickou dokumentaci, konstrukční dokumentaci, biokompatibilitu použitých materiálů, výkresy, různá schémata a mnohé další. Kompletní obsah je uveden v NV a je součástí formulářů u notifikovaných osob. Po posouzení žádosti se posuzuje zasláná technická dokumentace a klinické hodnocení. Je-li proces posuzování kladně uzavřen, provádí se audit systému jakosti u výrobce, případně u dodavatelů. Na základě vyhovujících doporučení a výstupů posuzovatelů a auditorů je následně vydán CE certifikát [38, 39]. V současné době, vznikem prováděcího nařízení Komise 920/2013/EC (týká se jmenování a dozoru nad notifikovanými osobami), dochází k důslednějším a detailnějším posuzování dokumentace a žádá si větší zapojení interních i externích specialistů do hodnocení. Došlo tím k prodloužení celého procesu a zvýšení nákladů.

Vydání certifikátu

Notifikované osoby musí vydání i zamítnutí každého certifikátu hlásit do evropské databáze EUDAMED. Délka posuzování je udávána 6 měsíců, ale tato doba je individuální v závislosti na kvalitě předložené dokumentace [38, 39]. Schvalování je značně prodlouženo, pokud zdravotnický prostředek obsahuje jako svou integrální část léčivo, těmto prostředkům se říká „hraniční“ a musí být plně prokázáno, že svého hlavního účinku prostředek nedosahuje léčivem [15].



Obr. 1-2: Proces posuzování shody zdravotnických prostředků v ČR [15]

1.1.5.1 Notifikované osoby

Systém Evropské unie a tedy i České republiky je závislý na oznámených subjektech, angl. notified bodies, v překladu notifikovaných osobách. Jedná se o nezávislé organizace, jež jsou autorizované daným státem k provádění prohlášení o shodě a tím jsou součástí regulačního dohledu nad trhem zdravotnických prostředků. Notifikované osoby mají kompetence k vydávání certifikátu, že splňují předpisy daného státu. Prostředek následně může nést označení CE. Notifikované osoby jsou určeny, monitorovány a kontrolovány podle příslušných orgánů dané jurisdikce prostřednictvím vnitrostátních orgánů [44].

Výrobce si může vybrat jakoukoliv oprávněnou notifikovanou osobu pro posouzení shody. Schvalovací proces zdravotnického prostředku pro uvedení na trh je poté plně v kompetenci daného státu, prostřednictvím příslušného orgánu [44].

V rámci celosvětového zpřísnování trhu se zdravotnickými prostředky došlo k silnému zvýšení požadavků na notifikované osoby. Vyšší nároky a požadavky na výrobce a notifikované osoby vznikly v důsledku vyhlášení Joint Plan for Immediate Action Medical Devices v roce 2012. Z toho důvodu bylo nuceno velké množství existujících notifikovaných osob ukončit svou činnost, neboť nebyly schopny přísnější požadavky naplnit. V současné době existuje pro zdravotnické prostředky více jak 50 notifikovaných osob v rámci Evropské unie (seznam NO je online dostupný v informačním systému NANDO, www.ec.europa.eu). Na území České republiky jsou dvě notifikované osoby, které jsou autorizované k této činnosti, a to Elektrotechnický zkušební ústav s. p., se sídlem v Praze a druhým je Institut pro testování a certifikaci a. s., se sídlem ve Zlíně.

1.1.6 Inovace zdravotnických prostředků

Trh se zdravotnickými prostředky se velmi dynamicky rozvíjí a vyznačuje se neustálým zlepšováním a inovativním řešením stávajících zdravotnických prostředků. Inovace umožňují vyplnit stávající mezery a poskytují nová řešení pro určené onemocnění nebo nachází nové využití při léčbě dalších diagnóz. V posledních desetiletích došlo vlivem zlepšení technologií a inovacemi ke zvýšení účinnosti a kvality péče o pacienty. Inovace však vyžadují myšlenky a pro jejich realizaci je potřeba vlastnit dostatečné finanční zdroje. Zahraniční studie uvádějí, že je výnosnější a efektivnější provádět vývoj a inovace v malých firmách, které jsou poté odkoupeny nebo spolupracují s větší firmou, která cílí na finální trh. Důvodem je nižší omezování právními předpisy a riziky. Navíc je inovátor v malé firmě klíčovou osobou s rozhodovací pravomocí a rozhoduje z vlastní vůle, přesvědčení a na základě zkušeností (to u velkých firem s rozsáhlým managementem bývá bariérou) [87].

Problémem je, že velké korporace často pokrývají prostředky širokými patenty a brání tak novým inovacím. Korporace také disponují rozsáhlými právními a finančními zdroji, čímž je narušena pozice malých firem v oblasti práva duševního vlastnictví. Vzniklé patenty mohou přidat na exkluzivitu inovace, ale zároveň mohou být odrazující pro jejich vysokou cenu. Dále je problémem úhrada inovativních prostředků, právní předpisy se v zemích liší, a není tak jasné, jak k inovacím přistupovat [85].

1.1.7 Health technology assessment

Hlavní definice HTA zní „*systematické hodnocení vlastností, účinku a důsledků zdravotnických technologií.*“ Zdravotnické prostředky, technologie a postupy byly hodnoceny z hlediska bezpečnosti, účinnosti, nákladů a dalších parametrů již dlouho před příchodem HTA. Přesto je vznik a následný vývoj HTA velkým přínosem pro celou společnost, protože se snaží o ucelení a systematizování postupů a přístupů, což bylo zmíněno výše v samotné definici HTA. [22]

Hlavním účelem HTA je poskytnutí takových informací tvůrcům zdravotnické politiky, aby zahrnovala rozhodnutí učiněná například na individuální nebo patientské úrovni, nebo na úrovni poskytovatele zdravotní péče či instituce. HTA provádí mezioborové skupiny pomocí explicitních analytických rámců čerpajících z různých metod [21].

Dnes je již HTA zainteresované, nebo minimálně v teoretickém rámci znalé, ve všech zemích. Před několika lety tomu ale tak ještě nebylo. Pozoruhodný progres proběhl v posledních desítkách let, kdy došlo k rozšíření ze Spojených států do Evropy, a z té do celého světa. V členských státech Evropské unie jsou HTA aktivity stále více a více viditelnější a téměř všechny státy již mají vytvořenou oblast HTA agentur, které jsou spojené s ministerstvem zdravotnictví nebo jsou jinak začleněny do systému zdravotnictví.

Mezi existující instituce, které tvoří mezinárodní síť, patří např. o EUnetHTA (European network for Health Technology Assessment), HTAi (Health Technology Assessment International), INATHA (The International Network of Agencies for Health Technology Assessment), ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research), Euroscan [25, 26]. Velmi významně se na rozvoji HTA podílí Velká Británie (agentura „NICE“), dále je to například Itálie, nebo Švédsko (agentura „TLV“) [22, 25, 26].

1.1.7.1 HTA v České republice

Česká republika nemá ani legislativně, ani systémově zavedený koncept HTA v oblasti zdravotnických prostředků. HTA je u nás zakotveno v oblasti léčiv. Kolem roku 2012 proběhla největší intervence HTA ze strany státu do stávajícího zdravotnického systému. V té době byla na našem území velmi diskutovaná a proběhly snahy o přiblížení její iniciace do praxe i ze strany Ministerstva zdravotnictví. Tyto aktivity zůstaly pouze na teoretické bázi a Česká republika tak v současné době stále patří mezi země, které nemají vybudovanou HTA agenturu a přístup tak není zabudovaný ani v současném systému zdravotnictví.

Nyní existují pouze iniciační subjekty, které se snaží prosadit zájmy HTA do rozhodovacích procesů. Těmi jsou například CzechHTA (ČVUT – FBMI), iHETA (institut pro zdravotní ekonomiku), nebo Česká farmakoekonomická společnost (ČFES) a další [22, 25, 26].

1.1.8 Koncept early assessment HTA

Celosvětově dochází ke zvyšující regulaci zdravotnických prostředků a trh se těmito kroky značně zpříšňuje. Nejen samotní výrobci, ale i další zainteresované strany si začínají uvědomovat, že splnění pouze zákonných požadavků dané jurisdikce nestačí, konkurence je velmi vysoká a notifikované osoby (v případě USA agentura FDA) zvyšují v návaznosti na regulaci své požadavky na předkládanou dokumentaci, která je předmětem posuzování.

Výzkum a vývoj zdravotnických prostředků je vysoce rizikový. Proces od myšlenky až po praktickou klinickou aplikaci je velmi nákladný a drahý a trvá často i roky. Navzdory rozsáhlému testování jsou opomíjeny klinicky přínosné funkce a celkové ekonomické zhodnocení. Koncept včasného posuzování může přispívat a podporovat lepší rozhodování výrobců o budoucím vývoji a dalších zvolených krocích či strategiích, ale zároveň by se zvýšila síla důkazů a důvěryhodně se prokázala bezpečnost i přínosy zdravotnického prostředku. Detailní a průběžné hodnocení by následně mohlo mít i pozitivní dopad při žádosti o úhradu zdravotnického prostředku. Použité metody a jejich výsledky by lépe interpretovaly veškerý ekonomický přínos zdravotnického prostředku. U zdravotnických prostředků, které sice používají složitější technologii výroby, ale dochází k výraznému zlepšení klinické efektivity, než jak je tomu při použití standardní metody, by do budoucna mohlo dojít ke změně posuzování o výši úhrady zdravotnického prostředku [2].

Samotné HTA poskytuje informace hlavně subjektům regulačních a úhradových mechanismů v prodejní fázi („post-market“). Včasné posouzení podporuje investice výrobce a strategie, které se týkají dalšího rozvoje a ve výsledku prokážou vyšší bezpečnost a účinnost při posuzování shody. Všechny metody se řídí velmi podobnými kroky jako metody v klasickém HTA. Specifická je ve vývoji úplná absence vstupních údajů, se kterými by se dalo operovat a výrobci se tak opírají o zkušenosti vlastní nebo ostatních, a staví na předpokladech či odhadech za asistence velkých nejistot. Po celou dobu je důležitá analýza citlivosti a v některých případech pravidelné opakování hodnocení [2, 8]. Metody, které mohou být v hodnocení používány, jsou různá modelování, multikriteriální analýzy, zmíněné citlivostní analýzy, dále se mohou použít analýzy hodnoty informací, nákladové analýzy, simulace klinických studií a mnohé další [2].

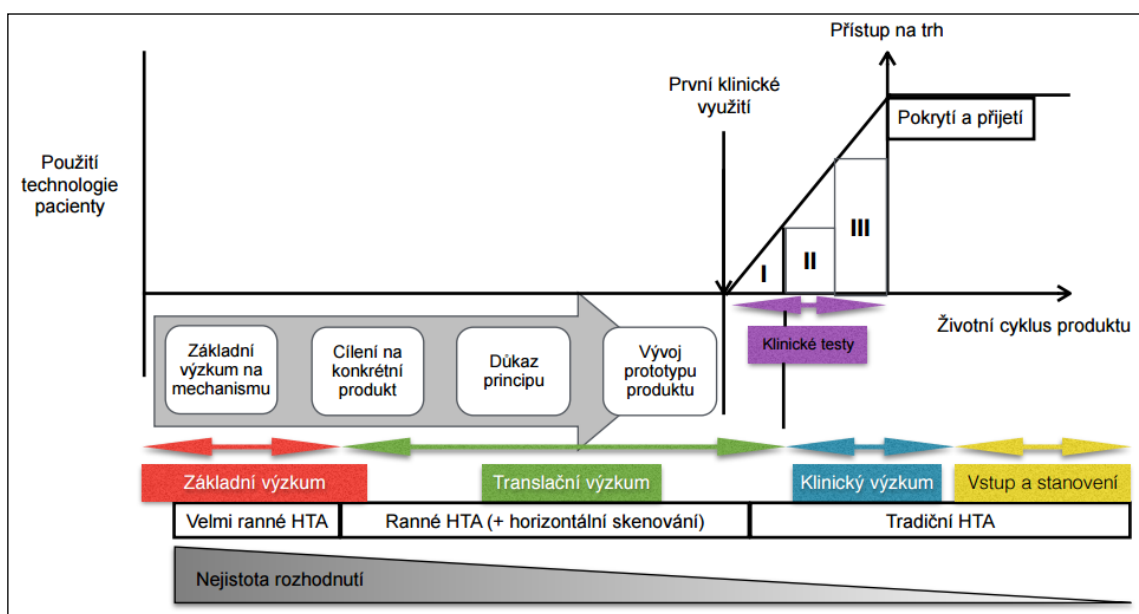
„Early assessment“ jako nově vznikající podoblast HTA, je diskutované teprve krátce. Přesto existují agentury, které se touto problematikou aktivně zabývají, a které přišli na to, že na včasné posouzení se dají použít nástroje, do určité míry stejné, jako jsou používány v oblasti HTA [2]. Relevantní informace získané v počátečním stadiu pak mohou vést ke změnám, které výrazně zlepší prostředek během jeho vývojového procesu a zároveň eliminují rizikové prostředky pro společnost [2].

1.1.9 Pre-market

Pre-market fáze („early assessment“) zahrnuje oblast, jež byla rámcově nastíněna v kapitole Vývojový cyklus. Jedná se o celý vývoj až po uvedení na trh. Vývoj vzniká již pouhým vytvořením určité vize, přes stádium klinického hodnocení až do schválení kompetentním vládním orgánem. Prostředek pak dostane označení CE a tím tzv. povolení ke vstupu na trh, čímž se dostává do prodeje.

V současné době, při stávající veliké konkurenci a při celospolečenském tlaku na zvyšování kvality zdravotní péče za pomoci modernějších a účinnějších technologií a zdravotnických prostředků, jsou některá důležitá a zásadní rozhodnutí učiněna předčasně a velmi rychle za absence kvalitních a dostatečně zpracovaných údajů a informací. Autoři Kazanjiana a Greena, poukazují, že výrobci mají obvykle i velmi omezený a zaslepený úhel pohledu, při kterém nedostatečně vnímají ostatní aspekty zainteresovaných stran [2]. Přispívá tomu pravděpodobně fakt, že u samotného konceptu, jsou výrobci velmi nadšení a optimističtí, s touhou a přesvědčením úspěchu a tím může být značně omezena jejich schopnost posouzení důležitosti rané fáze, kdy je nutné důrazně analyzování situace, simulace předpokládaného vývoje a naplánování si dalších kroků vývoje. Tento „nezodpovědný“ přístup má za následek zmíněný nesprávný úsudek, který je důsledkem nepravdivých a nedostatečně zpracovaných informací, vznikají špatná rozhodnutí a ve výsledku zbytečně vysoké náklady.

Je tedy nutné si na začátku uvědomit, že všechna vzniklá rozhodnutí mají výrazný vliv na budoucí životní cyklus, který může být jak úspěšný, tak naopak může velmi brzy skončit. Většina proběhlých studií poukazuje na to, že výrobci vnímají procesy a povinnosti už tak náročné a nepředpokládají, že by někde mohla vzniknout nezaplňená mezera. Stále je však veliký nedostatek ve všeobecném porozumění a tím i schopnosti použití vhodných metod v určitých vývojových etapách. Na druhou stranu je obrovským štěstím, že mnoho rozhodnutí přijatých v koncepční fázi je reverzibilní [9].



Obr. 1-3: HTA - vývojové schéma zdravotnických prostředků [1]

Včasné posouzení zdravotnického prostředku by tedy mělo podpořit budoucí vývoj a poskytnout tak výrobcům dostatečné a pravdivé důkazy, či předpoklady, které by v nejvyšší míře dokázaly vést ke správnému rozhodování o budoucích krocích. V první řadě, by tedy měla tato rozhodnutí minimalizovat, či alespoň předcházet selhání prostředku v post-market fázi, a v druhé řadě by měla být schopna zajistit její schválení regulačními mechanismy jednotlivých států, a její možnost zahrnutí do úhrad [1].

Jedním z hlavních cílů včasného posuzování je tedy snížení chybovosti v každé etapě vývojového procesu za použití velmi omezených zdrojů informací, a i přes takovouto nedostatečnost informací zajistit výraznou šanci na úspěch dané technologie [1].

Notifikované osoby, které jsou přítomny u posuzování všech rizikových tříd, kromě rizikové třídy I (bez měřicí funkce a nesterilní) zvyšují své nároky na předloženou dokumentaci. Tyto nároky jsou reakcí na zvyšující se tlak samotného trhu a předejití schválení nevhodného, až nebezpečného zdravotnického prostředku.

1.1.9.1 Zainteresované strany

Hlavní skupinou pro včasné posuzování potenciálu prostředku jsou zajisté výrobci [1]. Do celého životního cyklu nevstupují pouze výrobci, ale i další důležité zainteresované strany. Těmi je například stát, plátcí, lékaři nebo pacienti. Mimo tyto hlavní strany jsou součástí i odborníci, hodnotitelé, posuzovatelé a mnozí další.

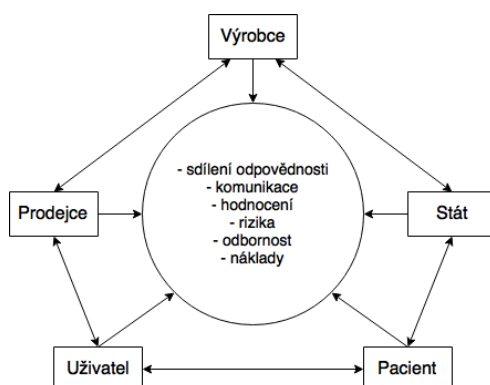
Prodejci například vytváří hranici mezi pre-market a post-market fází, tedy hranici mezi výrobou s koncovým uživatelem. I on by měl mít zájem a měl by být schopen zajistit, aby výrobky uváděné na trh byly v souladu s regulačními požadavky. Zdravotnická technika často vyžaduje specializované školení od výrobce k řádnému užívání nebo údržbě techniky a prodávající by měl v tomto zajistit vhodné podmínky pro výrobce, s cílem zvýšení schopnosti prodeje a naopak výrobci sami by tuto odpovědnost školení měli přijmout se stejným cílem. Proávající také musí plnit povinnosti stanovené regulačním orgánem v post-market fázi jako je přijímání nebo podávání zpráv o stížnostech zákazníků nebo incidentů [33]. Se zvyšujícím se zájmem veřejnosti nejen o zdraví, ale o celý zdravotnický trh by měli být prodejci, i dodavatelé opatrní ve vytváření zavádějících nebo podvodných tvrzení o produktech, či falešných prohlášeních o shodě [33].

U *personálu*, který manipuluje s technikou, by se měla zajistit její kvalifikace a dostatečné zaškolení pro správné požívání. Je potřeba obeznámení personálu s indikacemi, kontraindikacemi a provozními postupy deklarovanými výrobcem. Důležité je sdílení těchto zkušeností s ostatním personálem či dodavatelem, aby se zabránilo budoucím problémům.

Stát a vládní orgány jsou s vývojovým procesem velmi úzce spojeni, neboť právě ti rozhodují o budoucím případném pokrytí a o výši úhrady technologie. Zároveň mají povinnost dohlížet nad činností výrobců, prodejců, dovozců a distributorů tak, aby prodávané zdravotnické techniky v zemi byly bezpečné a účinné. Snaží se za pomoci předpisů a politik vytvářet zdravé prostředí mezi zainteresovanými stranami. Jelikož tyto orgány slouží i jako regulační mechanismus mezi vývojem a prodejem, jsou tedy spolu s prodejci poslední a rozhodující bariérou mezi klinickým hodnocením a reálnou klinickou praxí [1, 33].

Pacienti, jako koneční a přímí příjemci zdravotnických prostředků by si měli být plně vědomi, že všechna zařízení nesou určitá rizika, kterým lze do určité míry předcházet vlastním vzděláním a dodržováním určených postupů vzdělaným personálem či návodem k použití [33].

Závěrem lze říci, že pro zajištění maximální bezpečnosti a maximální účinnosti je potřeba spolupráce a sdílené odpovědnosti všech zainteresovaných stran. Následný obrázek 4 znázorňuje základní kruh, který je vytvořený zúčastněnými stranami a ilustruje vzájemně sdílenou odpovědnost [33].



Obr. 1-4: Ideální spolupráce pro zajištění bezpečnosti a výkonu zdravotnických prostředků [33]

Ze strany výrobců je proto důležité zaměřit se a vytvořit určitý rámec pro včasné posuzování technologií, které výrobci začnou prakticky využívat při zahájení vývoje [1]. Mělo by tedy docházet k hodnocení, které můžeme definovat jako „*včasné zkoumání zdravotnických, ekonomických, sociálních a etických důsledků zdravotnické technologie a stanovení potenciálu a přínosu technologie v oblasti zdravotní péče*“ [1].

1.1.10 Postupy v pre-market hodnocení zdravotnických technologií

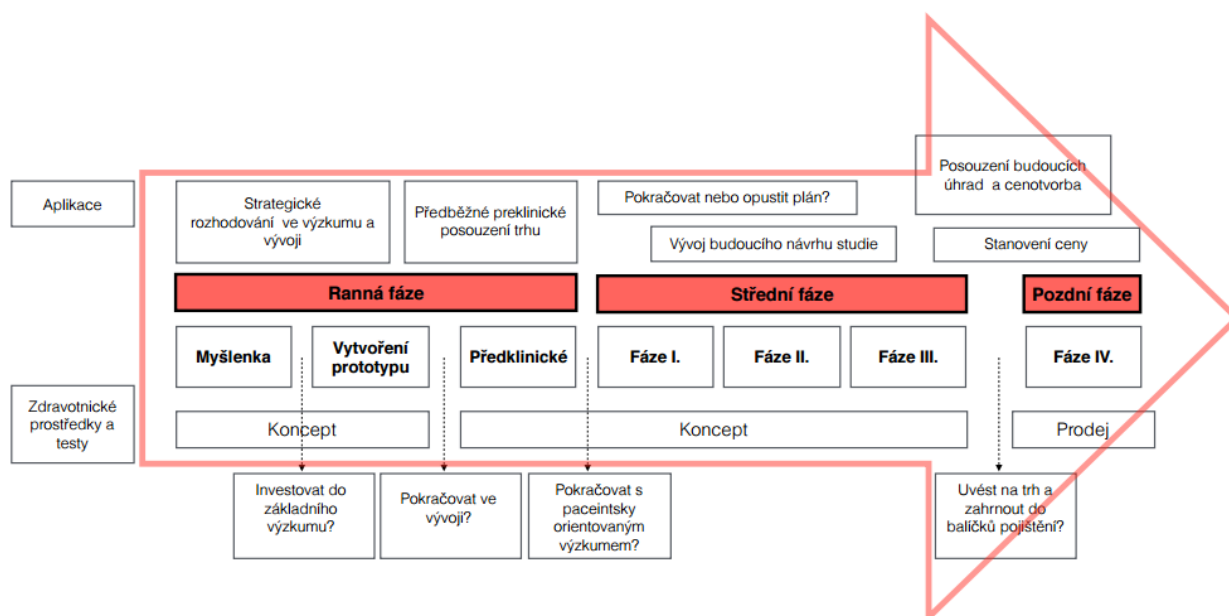
Při analyzování využívaných postupů a metod je výhodou určitá jednotnost těchto informací. Většina publikací v oblasti HTA má totiž velmi pravidelnou strukturu. Tím se de facto definuje určitý standard metod a nástrojů, které se používají. Základní strukturu pro většinu HTA informací lze popsat takto,

1. definování základních cílů a rozhodování problému.
2. posouzení důsledků použití klinických důkazů a
3. posouzení spotřeby možných zdrojů pomocí analýzy nákladů.

Medicínské cíle jsou často doprovázeny nepředvídatelnými výdaji, které se mění v závislosti na rozsahu. Není snadné určit zlatý standard metod, nebo striktně nařídit postup a použití metod, jež by se měly používat [6]. Aplikace HTA metod může být občas obtížná, zejména právě v pre-market fázi.

Podobnou problematikou se intenzivně zabýval projekt MATCH (Multidisciplinary Assessment of Technology Centre for Healthcare, česky Centrum pro multidisciplinární hodnocení technologií ve zdravotnictví). Projekt se zabýval metodami a nástroji vhodných pro rané posuzování a řešení otázek, které by mohly mít vliv na vývoj [6, 10]. V rámci projektu tak došlo k analyzování obecných postupů, jež jsou často využívány a dají se aplikovat na technologie i léčiva. Jedním společným, a relativně obecně definovaným přístupem je *posouzení důsledků* (klinický důkaz), *posouzení zdrojů* (analýza nákladů) a následná poměrová analýza, *analýza nákladů a důsledku*.

V té se obecně prokazuje, že v případě, že se nová technologie zdá být méně účinná, nebo je sice dražší, ale v poměru se zvyšující se cenou vykazuje nedostatečné přínosy, je zamítnuta a nevyžaduje již další analýzu, a naopak, pokud je technologie efektivnější a zároveň méně nákladná, je dobrým kandidátem pro pokračování ve výrobním procesu. Avšak s vyšší efektivitou se často pojí dodatečné náklady. Klasickým důvodem vzniklých dodatečných nákladů bývá nízký objemem prodeje typický pro nové technologie ve srovnání s ustáleným výrobkem, a tím spojené vyšší náklady, tzv. dodatečné, na podporu prodeje [6].



Obr. 1-5: Vývoj zdravotnické techniky [2]

Obrázek 5 zobrazuje, jak se technologie mohou vyvíjet s časem. Nejprve tedy vznikají jako pouhá myšlenka neboli koncepce, která se postupně převádí do prototypu. Na obrázku je také zaznamenáno, jak se s časem pokládají zásadnější otázky. Podle Vallejo-Torese a dalších můžeme proces vývoje rozdělit do třech samotných fází: rané, střední a pozdní fáze. Jak již bylo v práci zmíněno, v počáteční fázi nejsou žádné údaje, musí se tedy výrobce opírat o pouhý předpoklad těchto parametrů. Na samotném začátku je tedy typická veliká míra nejistoty, která se postupně snižuje [2].

Ekonomické zhodnocení pomáhá výrobcům k zamezení možných investic do neúspěšných projektů. V předběžném posuzování trhu, kdy už je prototyp výrobku k dispozici, má výrobce, nebo samotný investor zájem vědět, jaká je potencionální cílová skupina, jaké jsou epidemiologické faktory, jaké jsou prozatímní náklady a jaké efekty. Za

tímto účelem potřebují údaje o současné nákladové efektivitě, protože čím méně účinná je daná technologie, s tím větší pravděpodobností bude nákladnější. Rozhodování je potřeba provést na různých místech a v různých časech. Údaje pak musí být správně používány [1, 2]. Na posledním řádku obrázku 3 (str. 20) jsou uvedeny různé otázky kladené výrobcem a investorem v různých fázích procesu vývoje. Právě tyto otázky mohou být zodpovězeny včasným posuzováním dané technologie [2].

1.1.10.1 Obecně používané metody

Celá vývojová etapa technologií je za účasti vysoké nejistoty, což je způsobeno naprostou absencí jakýchkoli údajů, a mnohé z těchto nejistot výrazně obklopují obchodní životaschopnost nového zdravotnického prostředku, jedná se např. o funkčnost přístroje, jeho rizika, náklady na výrobu, ale také to, za jakou cenu bude následně technologie prodána poskytovateli zdravotní péče (HCP; health-care provider). Úroveň nejistoty může výrazně ovlivnit hodnotu investičního rozhodování. Posouzení hodnoty lze provést na základě správného odhadu určité proměnné, tou může být VOI (value of information), neboli hodnota informací, kterou se zjišťuje ochota platit za rozhodující a dodatečné informace, které mohou nejistotě zabránit [1, 9]. Většina studií, popisuje posuzování až ve vývojové fázi prototypu a často navrhuje zapojení různých dalších zúčastněných stran. Tato myšlenka má podpořit zvýšení pochopení potřeb a přání jak státu, tak koncových pacientů a plátců, a tím tedy co nejvyšší možné přizpůsobení nové technologie do tohoto kontextu. Hlavními metodami, které se používají pro zapojení stran, jsou, sledovací skupiny, rozhovory, odborné panelové diskuze, workshopy nebo průzkumy [1].

Další, z často používaných metod, je Bayesovská analýza [2]. Tato matematicko-statistická analýza se ve zdravotnictví používá teprve pár posledních let. Umožňuje hodnocení, která se provádí opakovaně na základě toho, jak se vyvíjí a posouvá znalostní báze technologie a tedy i informací. Spiegelhalter a spol. vymezují tento přístup jako „*explicitní kvantitativní hodnocení s používáním vnějších důkazů v navrhování, monitorování, analýze, interpretaci hodnocení zdravotnických technologií*“ [1, 2]. Vallejo-Torrese a jeho kolegové uvádějí, že je tento přístup vhodnější až ve střední fázi vývoje technologií, neboť kombinuje nová, ale omezená data s daty již zjištěnými. [2]

Velmi čteně používanou metodou je Multikriteriální rozhodování (MCDA), tato metoda slouží pro podporu rozhodování mezi dvěma nebo více alternativami. Má mnoho ověřených metod, z nichž nejčastější jsou WSA, CDA, TOPSIS nebo AHP. Výsledky mohou být použity jako vstupy pro další modelování a protože zahrnují jak preference pacienta, tak i jiné další účinky techniky, mohla by být tato metoda použita při rozhodování o dalším vývoji [2]. Jiná, celkem často používaná technika, využívá známé a dostupné poznatky a tak lze odhadovat různé účinnosti a snášenlivosti předtím, než jsou k dispozici samotné klinické údaje. Tato Simulace klinických studií (CTS) umožňuje identifikovat slabé stránky a omezení technologie, a zároveň tím minimalizovat délku a výsledné náklady na vývoj [2]. Simulace klinické studie se obvykle provádí pomocí počítačové simulace, kde jsou zaneseny zmapované situace v reálném světě a tato data jsou pak použita k predikci a popsání situace a k dalšímu použití pro vytvoření předpokladů. Simulace by měla zachytit hlavně všechny

klíčové aspekty reálného světa, aby mohly být výrobci nápomocny a on z nich mohl vyvodit určité závěry. Většina literatury o CTS je vztažena k vývoji léků, protože u léčiv jsou klinické pokusy mnohem důležitější a ve většině případu legislativně i vyžadující.

Jedním typem je stochastický model, což je simulační technika, která může popisovat chování technologie při používání [2].

Určitou novinkou v technikách je Headroom metoda. Jedná se o jeden z jednodušších postupů, ve kterém se odhaduje maximální částka, kterou technologie může stát a i přesto jí považovat za nákladově efektivní. Je určena hlavně pro výrobce a investory, neboť pomáhá při investičnímu rozhodování. Lze se tedy s její pomocí vyhnout investici do těch technologií, které nebudou nikdy nákladově výhodné [2]. I v raném vývoji jsou určité klinické metody posuzování, které se provádějí v kontrolovaném laboratorním prostředí (bench studies). Porovnává se zde technologie ve srovnání se zlatým standardem, nebo s klinickou praxí [2]. Velmi významnou roli zde hraje analýza citlivosti [2]. Důležitým prvkem jsou i různé nákladové analýzy, které se v HTA používají. Například se jedná o analýzu minimalizace nákladů (CMA), analýza nákladů a přínosů (CBA), dále je to analýza nákladů na onemocnění (COI), analýza dopadu na rozpočet (BIA), a v poslední řadě se používá analýza nákladové efektivity (CEA) [21]. Nejčastěji se používá právě nákladová efektivita [5]. Podle autora Annemans a kol., mohou nákladové analýzy fungovat jako vstup do již zmíněného rozhodování a vést ke stanovení priorit výrobce, protože bude schopen předvídat budoucí ekonomickou hodnotu nově vznikajícího zdravotnického prostředku [2].

Dle studie MATCH je možné vyvinout s použitím již existujících metod, metody s upravenými a specifickými potřebami, které budou vhodné k posouzení technologií v raném stadiu. Například metoda AHP je velmi efektivní metodou, pro vyvolání potřeby uživatelů a Markovovy modely zase pracující s minimálním počtem stavů, mohou být použity například i pro provedení „what-if“ analýzy [6].

1.2 Cíle práce

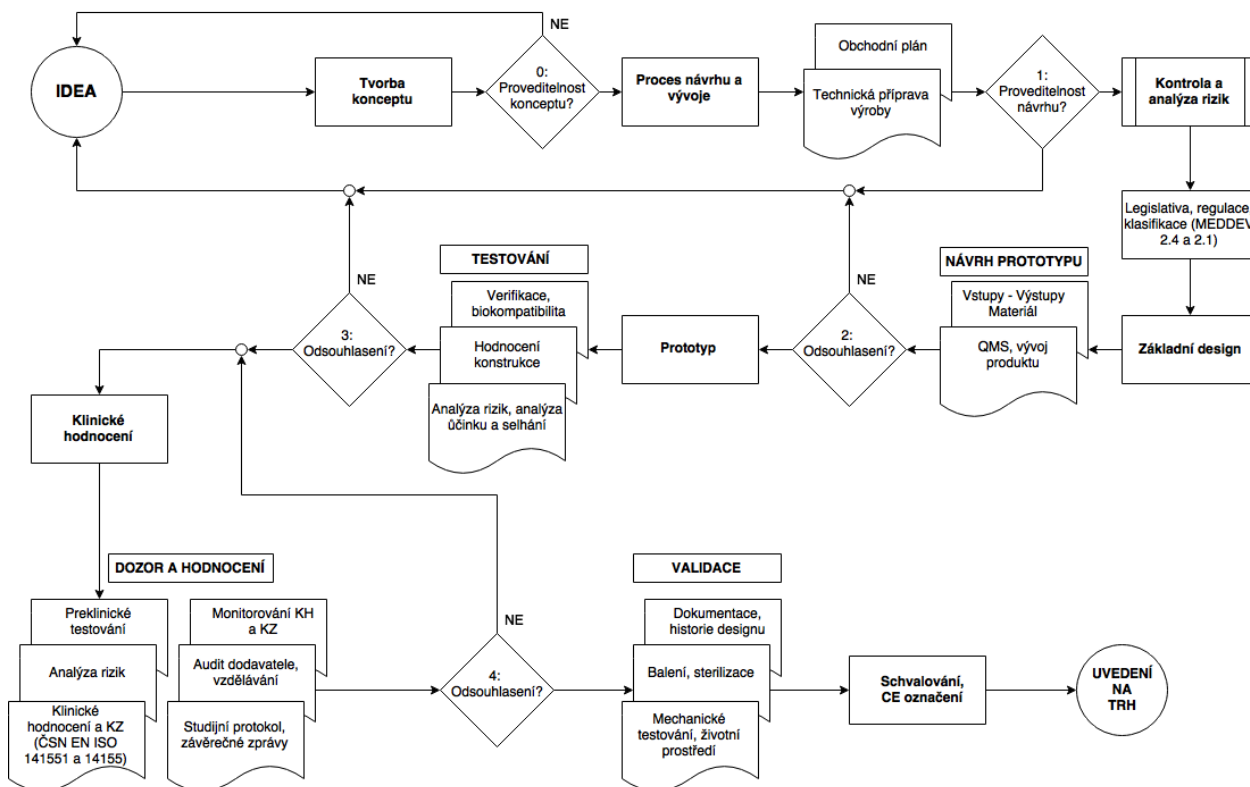
Diplomová práce si klade za cíl v teoretické části hned několik úkolů:

1. Vytvoření doporučených postupů pro hodnocení zdravotnických prostředků před vstupem na trh a jejich aplikace na konkrétním příkladu zdravotnické techniky.
2. Analýza současných postupů využívaných v tzv. pre-market hodnocení zdravotnických technologií v ČR a ve světě.
3. Věnovat se problematice inovací zdravotnické technologie a legislativním podmínkám spojeným se vstupem na trh.
4. Použití metody integrace informací jako je např. modelování.

Hlavním cílem celé diplomové práce je v praktické části aplikace navržených postupů na konkrétní zdravotnické technice, zhodnocení jejich výhod, limitací a možností využití.

Cílem je také sjednotit výstupy a požadavky s HTA a vytvořit propojený systém, který bude poskytovat spolehlivé a mezinárodně přenositelné informace.

Zjednodušené schéma současného vývoje je znázorněné na následujícím obrázku.



Obr. 1-6: Současný proces vývoje v ČR

Dílčím, ale neméně významným cílem je navázání spolupráce s tuzemskými výrobci, aby byla zajištěna použitelnost navrženého modelu v podmínkách ČR.

2 METODY

Tato kapitola obsahuje popis vybraných metod, kterými je možné zajistit požadavky uvedené ve vytvořené metodice a aplikovat je v České republice. Uvedené metody jsou navrženy jako možnosti v postupu hodnocení.

2.1 Modelování

Modelování se využívá k hodnocení klinických i ekonomických efektů. Používají se často k zodpovězení otázek „Co kdyby?“, ale využívají se i při reprezentaci nebo simulaci procesů a rozhodování, a interpretují jejich dopady při nejistotách. Tyto nejistoty jsou výrazné při absenci skutečných údajů, nebo v případech, kdy není možné shromáždit všechny údaje. V určitých případech a v omezené míře může být modelování přínosné i při klinické studii. Také může modelování pomoci zviditelnit některé vedlejší dopady nebo účinky léčby či náklady, které nejsou v primárních datech přítomny. Modelování by měla zahrnovat analýzy citlivosti a vyčíslit podmíněné vztahy mezi modelovými vstupy a výstupy [21].

2.1.1 Markovovy modely

Tímto způsobem je umožněno modelovat důsledky či dopady zdravotnických prostředků a stavy, jež se mohou opakovat. Markovovy modely předpokládají, že pacient je vždy v daném okamžiku v jednom z konečného počtu zdravotních stavů, tzv. Markovovy stavy. Všechny události jsou reprezentovány jako přechody z jednoho stavu do druhého, například přechodem z různých stádií onemocnění nebo využíváním zdravotnických technologií [7, 21]. Markov model má schopnost reprezentovat opakující se události a časová závislost těchto událostí umožňuje budoucí přesnější reprezentaci klinických podmínek [7, 21]. Jedna z definic Markovova modelu zní, že se jedná o stochastický model popisující posloupnost možných událostí, v nichž je pravděpodobnost každé události závislá pouze na stavu dosaženého v předchozím případě.

Markovovy modely předpokládají, že každý pacient je vždy v jednom ze souboru vzájemně se vylučujících zdravotních stavů, a zároveň se sadou přípustných pravděpodobností přechodu z jednoho stavu do druhého. Jednotlivými stavy může být zvoleno cokoli, může se jednat o jeden a více stádií progresu nějakého onemocnění, nebo úmrtí, nebo může jít o klasická asymptomatická onemocnění. Ke každému stavu mohou být také přiřazeny náklady nebo přínosy, které poté mohou být použity jako vstupní hodnoty pro inkrementální analýzu nákladové efektivity [21].

2.1.2 Monte Carlo

Jedná se o detailnější stochastickou metodu s odlišným výpočetním přístupem, než je tomu u Markova modelu. Pokud je tedy potřeba vytvořit model propracovanější na stavy, může simulace další stavy nebo charakteristiky přidat. Ve výsledku je touto simulací modelována celková historie každého pacienta. Tento záznam umožňuje archiv proběhlých událostí a tím přesnější předpoklad pravděpodobnosti přechodu.

Nevýhodou této simulace je časová náročnost a složitost postupu. Vyžaduje totiž mnoho individuálních simulací, které se zpracovávají pomocí softwaru. Výhodou je její snadná implementace na určité modely a zároveň spočítání nejistoty.

2.2 Multikriteriální rozhodování (MCDA)

Použitím metod multikriteriálního rozhodování v premarket fázi může získat cenné informace. MCDA je skupina metod pro identifikaci a porovnání atributů z perspektivy různých zainteresovaných stran. Stejně jako v jiných oblastech, na základě systematické integrace zjištěných informací se i v early assessment dají použít například metody váženého součtu (WSA), bodovací metoda, analýza hierarchického procesu (metoda AHP), TOPSIS [21, 69].

2.2.1 Bodovací metoda

Tato metoda je vhodná pro větší počet definovaných kritérií, kde se důležitost jednotlivých kritérií ohodnotí různým počtem bodů, např. 0 - 10. Bodovací stupnice může mít různou škálu rozsahu. Je vhodné doplnit bodovou stupnici slovním popisem [78].

2.2.2 Metoda váženého součtu (WSA)

Je založena na zjištění užitku pro každou zvolenou variantu. Všechny funkční hodnoty leží v intervalu od 0 do 1, a čím je tato hodnota varianty vyšší, tím je varianta výhodnější.

2.2.3 Metoda AHP

Tato metoda je základem rozhodování ve chvíli, kdy se ví, jaké situace mohou nastat, ale neví se, s jakými pravděpodobnostmi. Primárně je určena pro rozhodování skupin, ale lze ji použít i při rozhodování jedné osoby [28].

Nejprve se definují cíle, kritéria a alternativy. Na této hierarchické úrovni dojde k definování hlavních kritérií, která mohou být rozdělena na nižší úrovně, do dílčích variant. Alternativy, které obsahují konkrétní kombinace charakteristik, mohou být uspořádány na nejnižší úroveň. Poté dojde k hodnocení jednotlivých kritérií za pomoci párového srovnávání na každé hierarchické úrovni a je hodnoceno podle stupnice, kterou vyvinul Saaty (Saatyho

metoda), a která se pochybuje v rozmezí od 9 do 1 a naopak [28]. Vypočítají se také relativní prioritní váhy pro varianty rozhodování a ve finále se vypočte celková priorita vah všech variant a jejich kombinace s alternativními prioritami. Obecně a zjednodušeně pak tedy rozhodování znázorňuje strukturu, která obsahuje jednotlivé úrovně s prvky, které jsou uspořádány od obecného ke konkrétnímu a mezi jednotlivými komponentami na každé úrovni jsou určeny vztahy [29]. Souběžně s touto analýzou by měla proběhnout analýza citlivosti. Použití je vhodné v případě, kdy je definováno menší množství kritérií, neboť je časově náročná na provedení i zpracování.

2.3 Klinické hodnocení

Metody byly vybrány na základě provedené analýzy problematiky týkající se síly klinických výstupů, která se často propisuje i do následného schvalovacího procesu jako absence potřebných údajů v klinickém hodnocení a výstupy mohou mít i ekonomický dopad. Často se stává, že jsou zvolené klinické studie nevhodné a jejich úroveň je pro schválení nedostatečná.

Hodnocení musí být plánováno, prováděno a vyhodnocováno podle platných směrnic dané země. Vnitrostátní požadavky mají přednost před mezinárodními, ale pokud se předpokládá vývoz do dalších zemí, je nutné zjistit si požadavky všech zemí a klinické hodnocení jim přizpůsobit.

2.3.1 Klinické studie

Volba a provedení studie je velmi náročný proces. Tento fakt je ovlivněn jednak cíli studie (co se má studií prokázat), ale také použitými aspekty (jak a čím můžeme tyto cíle sledovat). Základním předpokladem pro správnou interpretaci výsledků je volba vhodné studie a její dobré provedení. V medicíně založené na důkazech (EBM – evidence based medicine) se používají různé typy, které mají svá specifika, význam a výpovědní hodnotu. Výsledky by vždy měly být prezentovány srozumitelně, nejlépe tedy s pomocí názorných grafů, schémat, přehledů a tabulek.

2.3.2 Hierarchie důkazů pro klinické hodnocení

Pro záměr v early assessment HTA se musí vycházet ze stanovených mezinárodních standardů a pravidel, která odráží obecně nastavenou kvalitu důkazů. Tato hierarchie je platná i pro podmínky České republiky.

1. Metaanalýzy a systematické přehledy
2. Randomizované kontrolované studie
3. Kohortové studie a validované klinické zkoušky
4. Kazuistiky a literární rešerše
5. Expertní názory

Mělo by se vycházet z klinické praxe a přehledů proběhlých na území České republiky. Pokud na českém území nejsou dostupné žádné kvalitní zdroje pro prokázání bezpečnosti, efektivity a klinické účinnosti, je možné využít zdroje z evropských zemí. Neustále musí být akceptována standardní hierarchie důkazů.

2.3.3 Meta-analýzy

Jedná se o kvantitativní a systematické zhodnocení výsledků z již vzniklých studií nebo výzkumů, které již proběhly i v různých lokalitách. Často se používají výsledky z randomizovaných kontrolovaných studií. Vytvoření může přinést velmi silné závěry v porovnání s jinými studiemi, nebo vlastním testováním. Je však důležité přesné definování efektu, nebo jiné stanovené veličiny, na klinický výstup [56]. Důsledné provedení meta-analýzy je užitečným nástrojem pro medicínu založenou na důkazech „EBM“ [58].

Základem je definování správného kritéria, které bude jasně stanoveno a odůvodněno, neboť i tento nástroj může být špatně uchopen a může docházet k chybám, jako je například časová prodleva informací, selektivní zaujatost či jazykové zkreslení. Pro eliminaci chybovosti při zpracování meta-analýzy existuje velké množství pokynů pro její správné provádění [58, 63].

2.3.4 Systematické literární rešerše

Jedná se o určitou formu strukturované literární rešerše, která se snaží vyhnout zkreslení při hodnocení jednotlivých studií a snaží se tak přesně odpovědět na konkrétní otázku [61, 62].

Následující text je doslovnou citací:

Systematický přehled lze definovat jako souhrn všech dostupných původních studií, a to publikovaných i nepublikovaných, které jsou vhodné pro zodpovězení určité klinické otázky. Citace z [62].

Pro vytvoření správné literární rešerše je potřeba dodržet několik základních kroků, jakými je definování klinické otázky, na kterou chceme získat odpověď a vyhledání veškeré publikované i nepublikované literatury a tedy využití všech možných a existujících zdrojů, aby nedošlo ke zkreslení. Poté je potřeba kritického zhodnocení článků podle již specifikovaných kritérií a následné zhodnocení vybraných článků za účasti nezávislých a nezaujatých osob [62].

Použitím systematické rešerše lze zajistit kvalitní množství údajů, které vylepšuje určité domněnky a odpovídá na klinickou otázku určenou na začátku. Pro použití v medicíně založené na důkazech (EBM) se ve významnosti řadí po bok meta-analýzy [21, 62]. V roce 2007 byl publikován měřicí nástroj s názvem AMSTAR, který slouží k posouzení kvality systematických přehledů [58].

2.4 Nákladová analýza

Tradičně platilo, že klinické studie byly prostředkem pro ekonomické vyhodnocení přínosů. Nedávné studie a informace ale ukázaly, že klinické studie, jako jediný základ pro analýzu nákladů a důkazů o efektivnosti, jsou nedostatečné. V kapitole 1.1.10.1 *Obecně používané metody*, je k dispozici řada možných přístupů, avšak vhodnost použití a zvolení správné analýzy je závislá na účelu posouzení a dostupnosti zdrojů [21, 30, 82].

Existuje spousta metod pro zhodnocení celospolečenských a ekonomických dopadů. Pro pre-market hodnocení jsou vhodné dvě analýzy, a to analýza nákladů a užitku (CUA) – využívaná v léčivech a doporučena Ústavem, a analýza nákladů a přínosů (CBA). V některých případech je namíste využít i analýzu nákladové efektivity (CEA) [82].

2.4.1 Hodnocení nákladů a přínosů (Cost-benefits analysis)

Smyslem této metody je zjistit, zda je přínos zdravotnického prostředku úměrný jeho stanovené ceně, což by (v ideálním případě) tak mělo být.

Použitím tedy porovnáváme náklady a přínosy v peněžních jednotkách. Hodnoty jsou často získávány s ochotou platit „WTP“ (Willingness To Pay). Tato metoda je velmi výstižná pro efektivní rozdělování zdrojů. Použít ji lze například při náročném vyjádření pomocí QALY, nebo při obtížném ohodnocení některého atributu (např. spokojenost s léčbou). Princip a cíl analýzy je tedy velmi jednoduchý. Měřená efektivita, vyjádřená v peněžních jednotkách, by měla být vyšší než je pořizovací cena zdravotnického prostředku [82, 84]. Souběžně s touto metodou by mělo dojít k vytvoření citlivostní analýzy, která definuje existující proměnné a určí pravděpodobnost jejich výskytu.

2.4.2 Analýza nákladů a užitku (Cost-utility analysis)

Analýza nákladů a užitku (CUA), porovnává náklady v nepeněžních jednotkách s výsledky z hlediska jejich užitečnosti, čímž elegantně obchází etické problémy. Přínosy, obvykle pro pacienta, jsou potom nejčastěji vyjádřeny pomocí QALY (kvalita získaných let života) [21]. Tato metoda je vhodná v případech, kdy má použití zdravotnického prostředku vliv na kvalitu života související se zdravím (HRQL) a na délku života. QALY tedy kombinuje čas v určitém zdravotním stavu a kvalitu života. Jedna QALY se rovná jednomu roku s plným zdravím [30].

Analýza CUA využívá velmi obecné hodnocení, přímé i nepřímé náklady a umožňuje zahrnout všechny relevantní výsledky kvality života, včetně vedlejších a nežádoucích účinků a srovnat jejich ekonomickou účelnost. Díky tomu lze provést velmi široké srovnání napříč různými zdravotnickými prostředky nebo diagnózami, a velmi přehledně tak porovnat ekonomickou efektivitu jednotlivých zdravotnických prostředků mezi sebou. Usnadňuje tak rozdělení zdrojů na základě dosažených efektů.

Je vhodné jí použít v případech, kdy jsou demonstrovány významné odchylky mezi hodnocenou technologií a komparátorem, ke kterému jsou již známé dosažené přínosy [82, 84]. Cílem je optimalizovat zdravotní péči a maximalizovat QALY.

$$CUA = \frac{\$Cost_A - \$Cost_B}{Utile_A - Utile_B} \quad (2.4.-1)$$

2.4.3 Analýza nákladové efektivity (Cost-effectivness analysis)

Metodu v pre-market lze použít ve chvíli, kdy použití CUA není vhodné, tedy ji využít jako náhradní analýzu. Důvod jejího použití by měl být dostatečně nastíněn, okomentován a řádně zdůvodněn.

CEA měří zdravotní výsledky v přirozených jednotkách, např. míra zachráněných životů nebo klinické situace, kterým bylo zabráněno či naopak. Její výhodou je snadnost oproti CUA a CBA analýzám. Na druhé straně její obrovskou nevýhodou je, že se výsledky mohou porovnávat pouze s takovými zdravotnickými prostředky, které používají stejné, maximálně velmi podobné parametry přínosu. Tato závislost porovnání na stejných parametrech neumožňuje plně porovnávat zdravotnické prostředky mezi sebou a nemá tedy úplný vypovídací charakter. Nevhodná je v případech, kdy se nepočítá s výrazným rozsahem výsledků pacienta u jednoho parametru přínosu.

Při použití této metody je vhodné rozšířit výsledky o citlivostní analýzu a vytvořit model provázanosti mezi jednotlivými výstupy [84].

Požadavky ekonomického zhodnocení by správně měly obsahovat porovnání všech relevantních úprav, použití vhodného časového horizontu, zahrnout všechny relevantní důkazy, aplikovat příslušná rozhodnutí odpovídající kontextu a v neposlední řadě charakterizovat nejistotu. Pro splnění těchto požadavků je potřeba využít modelování rozhodnutí, které se používá čím dál více [30].

Aby bylo možné posoudit, zda se má nová technologie zavádět, je nutné, aby náklady a zdravotní efekty byly ve srovnání s dosavadními náklady, výsledky příslušných a fungujících technologií, minimálně stejné a v ideálním případě vyšší, pro definované skupiny pacientů.

Výpočet poměru nákladové efektivity je popisován jako ICER. ICER vyjadřuje vztah rozdílu v nákladech a rozdíl ve zdravotnických výsledcích, nebo rozdíl v účinku. Vychází podle vzorce:

$$ICER = \frac{(C_T - C_T)}{(E_T - E_T)} = \frac{\Delta C}{\Delta E} \quad (2.4. -2)$$

2.5 Analýza citlivosti

Při rozhodování, nebo odhadu ekonomických nákladů, výsledků či jiných proměnných, které se používají v různých analýzách a situacích, ve kterých dochází k rozhodování, dochází k předvídání budoucích stavů, u kterých není přítomna jistota. Nejistoty mohou plynout z použité metody nebo nejistoty ve vstupních parametrech [21]. Se stejným problémem se můžeme potýkat i u modelování. Nedílnou součástí je provedení citlivostní analýzy. Ta bere v úvahu všechny potenciální situace, které mohou nastat, a určuje, zda změny v konkrétních klíčových proměnných podléhají určité míře nejistot. Zároveň určí pravděpodobnost, se kterou může ke změně stávajících výsledků dojít a jaký dopad by změna měla na zjištěný stav. Jedná se vlastně o nástroj, kterým dokážeme určit stabilitu výsledků při změně parametrů. Citlivostní analýza dokáže odhadnout, zda např. zahrnutí nepřímých nákladů, nebo použití vyšší diskontní sazby může vést k výrazné pozitivní změně při zachování stejného výsledku [21].

I ve zdravotnictví je využívána jak jednorozměrná, tak vícerozměrná analýza. V dnešní době je možné využít pravděpodobnostní analýzu citlivosti (PSA – Probabilistic Sensitivity Analysis) a předchozí uvedené analýzy za pomoci výpočetní techniky.

V případě že je nejistota některých parametrů zanedbatelná a nemusí nijak ovlivnit výsledek rozhodování, stačí využít jednocestnou citlivostní analýzu. Pokud ale dojde k situaci, kdy dochází ke kombinaci několika parametrů, nejen že se zvyšuje hodnota dodatečné informace, ale je potřeba, aby všechny tyto parametry byly zahrnuty a přerozděleny na základě všech dostupných údajů. Pro toto zhodnocení je zapotřebí použít vícerozměrnou analýzu, nebo pravděpodobnostní analýzu PSA.

Každému parametru je nejdříve určena pravděpodobnost, s jakou může nežádoucí situace nastat. Odhad je poté opakovaně zpracován za pomoci simulace, do které se zapojí náhodné výběry z klíčových parametrů. Výsledek těchto simulací se poté prezentuje podle potřeby, často jako křivka nebo diagram. Diagramy umožňují srozumitelně shrnout výsledky citlivostní analýzy [83].

U nákladových analýz lze využít i metody Value analysis (Hodnotová analýza), jejíž součástí je citlivostní analýza. Dále lze využít modelování nejistot a rizik. Model se sestaví jako soubor možných nahodilých situací, které lze očekávat, že by mohli nastat a mohli mít dopad na výsledek. Získané hodnoty by pak měly být brány v potaz a mělo by se s nimi dále operovat [83].

2.6 Analýza rizik

Většina analýz probíhá v sestaveném odborném týmu, kde se dotyční rozhodují na základě vlastních zkušeností a poznatků. Tato rozhodnutí mohou být ve zdravotnictví zavádějící a nevhodná. Je potřeba vybrat takové metody, kde se takový vliv úsudku eliminuje.

Lepší komunikace o možném riziku a tím spojená lepší evidence nežádoucích příhod a snadnější dostupnost informací se subjekty, které mají oblast vigilancí („oznamování a vyhodnocování nežádoucích příhod a bezpečnostně nápravných opatření týkajících se zdravotnických prostředků“ (SÚKL)) na starost, by výrazně pomohlo stávající situaci, které může umožnit vhodné posouzení rizik. Tyto údaje by měly být zpřístupněny i veřejnosti, aby měla povědomí o jasných důkazech, a to zejména u přístrojů s nejvyšším rizikem [70, 72].

2.6.1 Failure Mode and Effects Analysis (FMEA)

Je analýzou selhání a jejich dopadů, která dokáže včasné odhalit všechny možné poruchy, chyby a vady, které mohou ovlivnit nejen funkčnost, ale také kvalitu a bezpečnost [75, 77]. Pro správné provedení je nutné složení týmu z více lidí s různými znalostmi a zkušenostmi. Nejdříve dochází k brainstormingu, kde se specifikují možné chyby a rizika. Následně experti hodnotí parametry podle vlastní zvolené škály, a to podle zjistitelnosti, závažnosti a pravděpodobnosti, že definované chyby nebo stavy mohou nastat a jaké budou případné následky. Použitá stupnice je libovolná (např. 1 - 10, 1 - 8), obecně by ale nejlepšímu hodnocení měla odpovídat 1.

Pro zdravotnictví byl modifikován model HFMEA, který přesněji hodnotí rizika, specifická pro zdravotnictví [50]. Postup HFMEA je víceméně stejný jako u původní FMEA analýzy, jen využívá čtyřstupňové škály hodnocení (tedy od 1 do 4) a hodnotí pouze parametry pravděpodobnosti a závažnosti. Zjistitelnost je podle autorů ve zdravotnictví nedostatečná a při hodnocení pak bývá silně ovlivněna zkušeností hodnotících osob, což může být v některých situacích zkreslující a nežádoucí.

2.6.2 Fault Tree Analysis (FTA)

Analýza stromu poruchových stavů je graficko-analytická metoda, která se běžně používá k ilustraci událostí za pomoci rozvětvených stromů, které by mohly vést k vybrané vrcholové události. Metoda umožňuje zvýšit spolehlivost a odhad pravděpodobnosti výskytu prvotního klíčového problému. Nejprve se definuje nejvyšší událost, tzv. klíčový problém a poté se ilustrace systematicky rozvětzuje, celý proces a znázorněné schéma probíhá od shora směrem dolů. Vzniklé schéma lze využít k identifikaci způsobů, jak eliminovat zjištěné příčiny selhání a navrhnout nápravná opatření pro jejich prevenci [76, 77]. Metoda je vhodná pro použití v raných fázích vývoje pro identifikaci nebezpečí.

3 VÝSLEDKY

Všechny oblasti (domény) v metodice, v sobě mají zapracovány náležitosti a otázky. Nadřazené jsou označeny velkými římskými čísly (I, II, III), a podřazené otázky jsou označeny malými římskými čísly (i., ii, iii). Pro specifikování důležitosti jednotlivých otázek, jsou stanoveny úrovně, viz tabulka 1.

Tabulka 3.1: Klasifikace důležitosti pro stanovené oblasti

Míra důležitosti	Výklad	Definice
A	Zásadní	Významný vliv, zpracování má prokazatelné přínosy
B	Důležitý	Méně významný vliv, přínos může být přítomen a zpracováním podpořen
C	Podpůrný	Minimální vliv, přínos nemá zásadní hodnotu na výsledek
D	Doplňkový	Nemá vliv, zpracování není relevantní

Zpracované oblasti metodiky jsou tvořeny 4 základními částmi:

1. obecná charakteristika a popis oblasti
2. vymezení základních otázek (tabulka)
3. provázanost oblasti s vývojovým procesem (obrázek)
4. doporučené metody pro použití a vyhodnocení dostupných důkazů o zdravotnickém prostředku

Individuálně mohou být oblasti doplněny o dodatkové informace, pro upřesnění výkladu. Každá oblast má také uvedeny citace pro podrobnější informace o problematice

Přenositelnost a nepřenositelnost dat

Nepřenositelné jsou jednotkové náklady a vlastnosti cílové skupiny, problematické jsou potom i ekonomické ukazatele. Pokud dojde k přenosu dat z jiných zemí, je potřeba tyto údaje zahrnut do citlivostní analýzy. Při přebírání je nutné přihlížet ke klinické praxi, zdravotnímu systému a dalším zásadním aspektům.

Obecně přenositelné výsledky jsou naopak klinické výsledky.

Pro správné posouzení účinku zdravotnického prostředku je zapotřebí vybrat takový komparátor, který je určen pro stejnou nebo hodně podobnou diagnózu (MEDDEV 2.7/1 rev 4). Volba by měla reflektovat aktuální klinickou praxi a měla by zvažovat všechny vhodné a v praxi existující prostředky. Přednost by měli mít ty, u kterých jsou prokázány klinické a ekonomické efekty klinicky silnými studiemi, např. metaanalýzy, randomizované a kohortní studie.

Měl by být proveden rozbor komparátoru ve všech, v metodice uvedených oblastech. Je zapotřebí prokázat veškeré výsledky a vlastnosti stávajícího prostředku, který chceme

vyvíjeným zdravotnickým prostředkem nahradit. Komparátorem může být zvolena i kombinace zdravotnických prostředků, které mají odlišný účel použití, ale v jejich kombinaci jsou se stejným výstupem jako nový prostředek. Nutné je porovnání a zhodnocení rozdílů a uvedení jejich významu pro prokázání rovnocennosti.

V určitých případech, kdy neexistuje přímý prostředek řešící stejnou diagnózu či chorobu lze využít prostředky s hodně podobným účelem, nebo stejným principem a v odůvodněných případech může být zvolen i takový komparátor, který je pro praxi stanoven jako standard.

Rozdělení nákladů v HTA

V oblasti HTA, která se snaží o ucelení a systematizování postupů a přístupů jsou náklady rozděleny na zdravotnické a nezdravotnické. Zdravotní náklady jsou děleny na **přímé** náklady (lékařské výkony, doplatky pacienta, zdravotnické prostředky hrazené pojišťovnou aj.), a nezdravotní náklady jsou děleny na **přímé a nepřímé** náklady. Mezi nezdravotnické přímé spadají (náklady na dopravu, náklady druhých osob – čas s pacientem, neplacená péče o pacienta – nákupy, domácí úklid) a mezi nepřímé (příspěvky na péči, nemocenské dávky – tzv. sociální, ztráta produktivity a vznik pracovní absence – náklady na produktivitu).

3.1 Proces návrhu

V této kapitole je popsána úvodní oblast, která je bránou mezi zamýšleným procesem a jeho praktickou realizací.

3.1.1 Proof of Concept

Jedná se o základní oblast, ve které jsou specifikovány a předběžně uvedeny budoucí kroky až do schvalovacího procesu a uvedení zdravotnického prostředku na trh. Musí zahrnovat počáteční zhodnocení celého předpokládaného vývoje. Koncept musí být realistický, proveditelný a musí předběžně zajistit následné budoucí procesy.

Utváří se i další dílčí procesy, kterými je návrh na materiály, sestavení vývojového týmu, specifikace lidských sil, návrh na výrobní proces, odhad předpokládané délky vývoje. S tím vším souběžně probíhá analýza rizik. Je nutné provést předběžné zhodnocení budoucích nákladů [43].

Po celou dobu by mělo docházet k ověřování návrhu plánu, tzv. iterační smyčka. Ta slouží jako porovnávací ukazatel, jak se skutečný vývoj posunul od plánovaného vývoje, kde k výkyvu došlo, jaké dopady to mělo a jaké řešení si to vyžádalo. Dokumentace poté slouží jako vzor pro budoucí vývoj.

Základní vstupy, které je potřeba na začátku proof of Concept vyřešit:

1. **Stakeholders** - v průběhu je nutná přítomnost rozsáhlého zastoupení stakeholders a jejich názorů, připomínek, představ a odborných poznatků. Mimo technického týmu je potřeba, aby byli přítomni i relevantní zdravotníci a lékaři, odborníci a pacienti, designový inženýři a další vhodné lidské faktory [43].
2. **Design** – prototyping - určuje se vzhled, dojem, funkčnost, provoz a finální design. Prototyp je zásadní fází vývoje a proto se cyklus designu často opakuje. Je potřeba důkladné analýzy potřeb a vytvoření plánu. Tvoří jej různé funkční skupiny [43].
3. **Rizikové třídy** - zdravotnický prostředek musí být správně klasifikován z hlediska rizikových tříd. Proces vývoje se v závislosti na rizikové třídě velmi liší. *Při zatřídění je důležité uvádět, dle jakého pravidla a jaké části pravidla k zatřídění zdravotnického prostředku došlo. Veškerá výsledná dokumentace musí prokázat, že se opravdu o zdravotnický prostředek jedná* [42].
4. **Vstupy** - zajištění rozsahu příležitostí pro všechny zainteresované strany (vládní i nevládní subjekty, akademici, průmysl, zájmové skupiny aj.), které mohou přispívat k diskusi, nebo rozhodování o určitých procesech vlastními poznatky a zkušenostmi. V České republice existují subjekty, které musí vstoupit a vytvářet dozor nad procesy, např. SÚKL v oblasti klinických zkoušek.

5. **Specifikace potřeb a požadavků** - úspěch je spojen s jasným a přesným porozuměním potřeb zákazníků (pacientů, zdravotnických zařízení, lékařů aj.). Je nutná důkladná analýza trhu, která může ukázat na mezery na trhu.

Základní otázky v Proof of Concept shrnuje následující tabulka.

Tabulka 3.2: Základní otázky v Proof of Concept

Základní otázky v Proof of Concept		Míra důležitosti
I. Specifikace požadavků uživatelů		
i.	Co od zdravotnického prostředku uživatelé očekávají? <i>Odpověď bez omezení; dáno tím, pro koho je ZP určen k používání nebo kde vznikla poptávka, např. funkce ZP, zdravotní stav po léčbě, mobilita ZP, snadnost ovládnání aj.</i>	C
ii.	Jaké jsou klinické cíle zdravotnického prostředku? <i>Již konkrétně, např. kompletní léčba, navrácení původního zdravotního stavu, návrat do práce, zkrátit délku hospitalizace, možnost domácí péče, úleva od bolesti</i>	B
iii.	Jaká je potencionální poptávka a žádanost nového zdravotnického prostředku?	A
iv.	Co není známo v rámci provedeného přehledu?	D
II. Specifikace vlastního zdravotnického prostředku		
v.	Obecný popis, technický popis a zamýšlené použití zdravotnického prostředku? <i>Výkon, funkční parametry, odhady nákladů, odhad výroby, určený účel.</i>	A
vi.	Jaký je očekávaný přínos pro personál nebo uživatele? <i>Naplnění očekávání uživatelů, vychází ze zjištěných potřeb uživatelů a jejich požadavků.</i>	C
III. Připravenost infrastruktury		
<i>Zhodnocení vlastní infrastruktury společnosti, její připravenost, stabilita, schopnost a kvalifikace zaměstnanců, potřeba lidských zdrojů, zajištění existujících zdrojů a případné řešení potřeby nových lidských zdrojů.</i>		
vii.	Bude potřeba nových lidských zdrojů? <i>Využití externích služeb, které nedokážeme zajistit – testování aj. Externí pracovníci, konzultace, odborný tým, outsourcing</i>	A
viii.	Požadavky na zázemí a prostorové kapacity společnosti <i>Analýza, jestli dojde k cílenému rozšíření podniku nebo nákupu nových prostor. Nebo tento zásah není potřeba či využití služeb a možností outsourcingu.</i>	A

ix.	Jedná se o zdravotnický prostředek a podle jakého pravidla a které části bude pro zařazení použito?	A
	<i>V rámci zemí Evropské unie vycházejí všechny předpisy, i v České republice, z doporučujících a interpretačních dokumentů MEDDEV</i>	
x.	Jaké jsou uvažované komparátory zdravotnického prostředku?	A
	<i>Předběžná analýza situace českého zdravotnictví, bez hlubšího zkoumání. Zjišťuje se dostupnost alternativního zdravotnického prostředku v České republice.</i>	
xi.	Jaké materiály budou pravděpodobně použity?	B
	<i>Prokázání kompatibility a bezpečnosti všech použitých materiálů (hlavních i komponent, např. šrouby), které budou použity, obzvláště pokud budou v kontaktu s kůží pacienta. Jsou uvažované materiály vhodné a kompatibilní s určeným účelem? Je prokázán vzájemný vliv materiálů na biokompatibilitu finálního zdravotnického prostředku?</i>	
IV. Koncepce návrhu		
xii.	Existují slabé stránky návrhu, a jaké to jsou?	C
xiii.	Je vytvořena předběžná analýza nákladů?	A
xiv.	Je vytvořena počáteční analýza rizik návrhu?	A

Specifikace požadavků uživatelů pomáhají pochopit postoj osob v praxi a cílit přesně na jejich potřeby.

Specifikace vlastního produktu zachycuje veškeré požadavky na vlastní výrobek. Zdroje celého procesu, ať již odborné, personální nebo finanční, by měly vhodně zvládat všechny kroky a rozhodnutí. Je namístě si odpovědět, zda je proces dobře připravený a zajištěný kompetentními osobami.

Osoby, které se na vývoji aktivně podílejí, bohužel nemají čas věnovat se dostatečnému získávání informací a z toho mohou plynout špatná rozhodnutí. Vyčleněním kompetentních osob, které budou mít k dispozici správné zdroje, odborné znalosti a čas, může být zajištěna správná a vysoká kvalita procesu [81].

3.2 Proces vývoje

Kapitola obsahuje zpracované stěžejní oblasti, které vstupují do procesu vývoje a výrazně ovlivňují jeho podobu.

3.2.1 Představení a technická specifikace

Jde o absolutní základní představení prostředku, ze kterého vychází obsah dalších oblastí. Oblast se věnuje hlavně popisu, definování a specifikaci zdravotnického prostředku. Popisuje technické vlastnosti, zamýšlený účel použití, funkčnost, výkonnost a provozní podmínky. Informuje o používání, kdo s prostředkem bude pracovat a pro koho je určen. Dochází ke zpřesňování některých zmíněných řešených záležitostí, jako je specifikace a volba materiálu, potřebné prostory, zvolení výrobního procesu nebo požadavky na infrastrukturu [51]. Konkrétně musí dojít k upřesnění a odlišení od jiných prostředků.

Je důležité, aby vše bylo podrobně a detailně specifikováno a popsáno, aby nedošlo k nejasnosti ve fungování nebo v zamýšleném využití. Dokumentace musí být vedena jasně, srozumitelně s cílenými informacemi pro všechny zainteresované strany. Výklad musí být pro všechny jednotný a pochopitelný.

Používaná terminologie by měla být ve všech směrech a pro všechny sjednocená. Pro interpretaci náročnějších údajů může být využito v technické dokumentaci i různých popisujících materiálů (např. videa, obrázky, grafy, diagramy či jiné výukové materiály). Takové zpracování umožní snazší pochopení principu a funkčnosti technologie i osobě, která není v tomto směru odborně vzdělaná [51].

Volba komparátoru

Pro správné posouzení účinku zdravotnického prostředku je zapotřebí vybrat takový komparátor, který je určen pro stejnou nebo hodně podobnou diagnózu (MEDDEV 2.7/1 rev 4). Volba by měla reflektovat aktuální klinickou praxi a měla by zvažovat všechny vhodné a v praxi existující prostředky. Přednost by měly mít ty, u kterých jsou prokázány klinické a ekonomické efekty klinicky silnými studiemi, např. metaanalýzy, randomizované a kohortní studie.

Měl by být proveden rozbor komparátoru ve všech v metodice uvedených oblastech. Je zapotřebí prokázat veškeré výsledky a vlastnosti stávajícího prostředku, který chceme vyvíjeným zdravotnickým prostředkem nahradit. Komparátorem může být zvolena i kombinace zdravotnických prostředků, které mají odlišný účel použití, ale v jejich kombinaci jsou se stejným výstupem jako nový prostředek. Nutné je porovnání a zhodnocení rozdílů a uvedení jejich významu pro prokázání rovnocennosti.

V určitých případech, kdy neexistuje přímý prostředek řešící stejnou diagnózu či chorobu lze využít prostředky s hodně podobným účelem, nebo stejným principem a v odůvodněných případech může být zvolen i takový komparátor, který je pro praxi stanoven jako standard.

Tabulka 3.3: Základní otázky v představení a technické specifikaci

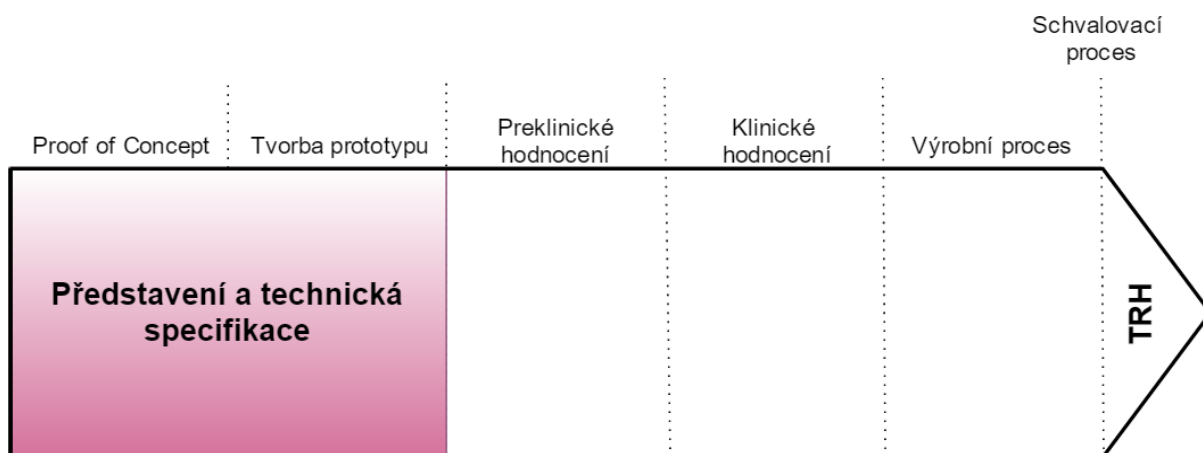
Představení a technická specifikace		Míra důležitosti
I. Popis zdravotnického prostředku		
<i>Obsahuje technický a konstrukční popis, princip a funkčnost prostředku, výkonnost, základní charakteristické vlastnosti, specifikace použití, odlišení od podobných prostředků/alternativ.</i>		
i.	Jaký je zamýšlený určený účel použití zdravotnického prostředku?	A
ii.	Jedná se o nový nebo inovativní zdravotnický prostředek?	B
iii.	Jaké jsou očekávané přínosy a účinky nového zdravotnického prostředku?	A
II. Porovnání komparátoru		
<i>Obsahuje popis zvoleného komparátoru, jeho technickou a konstrukční specifikaci, základní vlastnosti a parametry, principy účinku a funkčnost. Uvedení klinických přínosů na zdravotní stav pacienta, využitelnost v medicíně, doba použití v klinické praxi. V jakých zemích je používán a jaké jsou jeho výsledky. Pokud chceme použít informace z jiných zemí, musíme doložit doplňující informace o zdravotním stavu a úrovni dané země.</i>		
iv.	Jak může vyvíjený zdravotnický prostředek svými přínosy nahradit komparátor?	C
v.	Regulují komparátor i jiné právní předpisy?	C
vi.	Jaký dopad má komparátor na zdravotní stav populace v České republice?	A
vii.	Jaká je míra využitelnosti komparátoru v českém zdravotnictví?	A
viii.	Může zdravotnický prostředek plně nahradit komparátor?	C
III. Charakteristika zdravotnického prostředku		
ix.	Kdo bude novou technologií používat?	
	<i>Určení, jestli bude potřeba asistence personálu a lékaře, nebo budou pacienti používat prostředek sami nebo s ním přijdou do styku blízké osoby pacienta. Pokud je potřeba zdravotnického personálu, je nutné přesně definovat specializaci a potřebné vzdělání.</i>	
x.	Jaký bude uživatelský přínos prostředku?	A
xi.	Jaké jsou požadavky na servis, odbornou údržbu a bezpečnostně technickou kontrolu a jak budou zajištěny?	B

xii.	Vyvolá použití zdravotnického prostředku nutnost dalších činností?	B
	<i>Jestli bude potřeba použít další prostředky, nebo léčby pro dosažení přínosu. Uvedou se všechny, které se mohou v časovém horizontu objevit, příznivé i nepříznivé situace.</i>	

Po celou dobu by mělo docházet ke kontrole a důkladnému zanášení všech informací do vytvářené dokumentace. Informace jsou tedy v určitém ohledu duplicitní.

Provázanost s vývojovým cyklem zdravotnického prostředku

Je řešena hlavně v *Proof of Concept* a v *Prototypu*. Je potřeba provádět zpětnou kontrolu vytvořené dokumentace při každém dalším kroku, aby byly dodrženy uvedené požadavky a vývoj se neodchýlil od stanoveného konceptu, viz obrázek



Obr. 3-1: Představení a technická specifikace

Sběr dat

Je potřeba využít všech přístupných a existujících zdrojů. Informace se mohou zjišťovat osobním dotazováním a kontaktováním jiných výrobců a klinických odborníků, které technologii využívají. Vhodné jsou srovnávací studie nebo technické zprávy a nákresy stejných, nebo minimálně principově a funkčně podobných prostředků u kterých lze prokázat rovnost. V tomto případě nejsou údaje závislé na místě klinické praxe a může se tedy jednat o prostředky využívané i mimo Evropu. Z hlediska komplexnosti je ale vhodné využít informace komparátoru.

Vítané je využití bibliografických databází, jako je Medline (Národní knihovna lékařů Spojených států), Pubmed, Embase, nebo Cochrane Library. Je možné využít ukazatele statistik (ÚZIS, ČSÚ, VZP, SZÚ) [46]. Pro zajištění komplexního podkladu by měla být zajištěna pestrost odborných zájmů jednotlivých odborníků.

3.2.2 Zdravotní oblast a zamýšlené využití

Oblast poskytuje široký pohled na prostředí, ve kterém má být prostředek využíván. Soustředí se hlavně na cílovou skupinu a podmínky, za jakých bude technologie použita. Samotný Core Model doporučuje tuto oblast řešit ve vývojové fázi. Zaměřuje se na popis epidemiologie a dostupnost dat a na způsob využití a prospěch zdravotnického prostředku pro pacienta i pro celou společnost [51]. Ve všeobecném zájmu je umožnit rychlejší začlenění jedince do pracovního procesu a snížit nepřímé náklady na pacienta. Zamýšlené využití umožňuje poznání celkového stavu a sumarizaci důležitých faktorů a klíčových informací se kterými je nutné pracovat. Nové technologie a jejich inovace jsou hnacím motorem celého odvětví a zaručují zdravotnictví jeho dynamiku. Jedním z naléhavých problémů jsou nedostatečné a špatně zvolené informace při procesu posuzování.

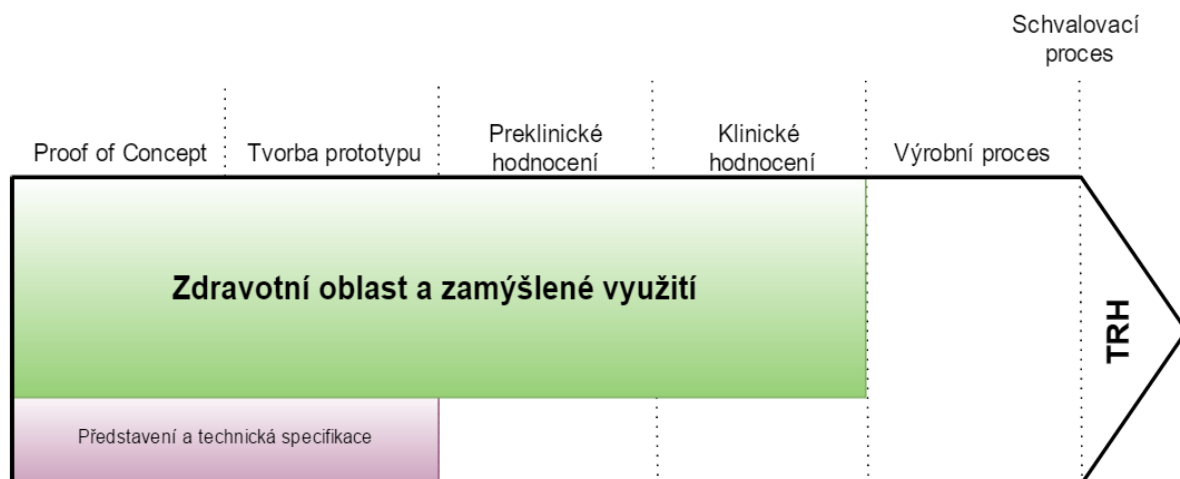
Tabulka 3.4.: Základní otázky ve zdravotní oblasti a zamýšleném využití technologie

Základní otázky v oblasti zdravotní a v zamýšleném využití		Míra důležitosti
I. Specifikace onemocnění pro použití		
i.	Pro které onemocnění/diagnózu/zdravotní stav je prostředek určen?	A
ii.	Jaký je přirozený průběh onemocnění/diagnózy/zdravotního stavu bez zásahu léčby? <i>Popis přirozeného průběhu onemocnění, jeho vedlejší účinky, typické příznaky, stádia onemocnění a indikace pro použití zdravotnického prostředku.</i>	A
iii.	Jaká je známa prevalence a incidence vázaná k tomuto onemocnění/diagnóze/zdravotnímu stavu?	A
iv.	Jaká je známá morbidita a mortalita vázaná k tomuto onemocnění/diagnóze/zdravotnímu stavu?	A
v.	Jaký vliv má indikované onemocnění/diagnóza/zdravotní stav na kvalitu života pacienta?	A

II. Současný klinický stav		
vi.	Jaké metody/technologie či lékařské postupy jsou v současné klinické praxi využívány pro indikované onemocnění?	A
	<i>Popis klinických postupů a současných technologií, které jsou aktuálně standardní léčbou ke stanovenému onemocnění. Typy léčby mohou být v tomto případě různé (nezávislost podoby) a poznatky mohou být z Evropských i dalších zemí. Musí být uvedena četnost použití, možná nahraditelnost a doba užívání v praxi. Jaké jsou rozdíly při léčbě, v jakých stádiích k léčbě dochází, zda dochází ke kombinaci s jinými metodami.</i>	
vii.	Jaké jsou uvažované komparátory? A jaké prostředky jsou velmi podobné nebo mohou být alternativami?	A
	<i>Zjistit financování v jiných státech., jestli jsou zahrnuty do úhrady veřejného zdravotního pojištění, a v jaké výši dochází k úhradě (plné, částečně proplácené – doplatek pacienta). Je potřeba uvádět konkrétní sumy. Snažit se zaměřit na státy Evropské unie, nebo země, které mohou být s Českou republikou porovnatelné.</i>	
viii.	Jaké jsou účinky/dopady alternativní technologie v různých fázích indikovaného onemocnění na zdravotní stav pacienta?	A
III. Vymezení cílové populace		
ix.	Velikost cílové populace a indikace pro použití?	A
	<i>Jaké jsou známy indikace a hodnoty pro použití. Předpokládaný objem populace a velikost cílové populace v poměru ke společnosti. Měly by být uvedeny i hodnoty a indikace nevhodné pro použití prostředku.</i>	
IV. Vlastní zdravotnický prostředek		
x.	Jaké jsou předpokládané důsledky nebo přínosy přijetí nového zdravotnického prostředku pro pacienta?	B
xi.	Jaký je předpokládaný odhad vývoje onemocnění nebo zdravotního stavu při použití nového zdravotnického prostředku?	B

Provázanost s vývojovým cyklem zdravotnického prostředku

K využití a definování samotného účelu dochází v *konceptu návrhu*. Využití není otázkou pouze této části, ale mělo by k ní docházet po celou dobu vývoje. Zjištěné informace a poznatky by se měly s postupujícím časovým vývojem stále doplňovat a aktualizovat, Tím je opět zajištěna zpětná a pravidelná kontrola původního návrhu. Je vhodné porovnávat změnu propisující se v jednotlivých krocích s konceptem, protože v průběhu času může dojít ke změně preferencí



Obr. 3-2: Zdravotní oblast a zamýšlené využití

Sběr dat

Tato oblast je závislá na datech, údajích a informacích z různých průzkumů, epidemiologických statistik, medicínské literatury, národních i mezinárodních registrů a klinických studií. Je zapotřebí postupovat velmi pečlivě a podrobně.

Zdroje a získání potřebných dat záleží na charakteru prostředku. Využívají se zde odborné články nebo informace z publikované i nepublikované literatury. V takových případech jsou nejvýznamnější systematické rešerše. Neopomíjeny by měly být různé věstníky, registry, statistiky nebo jiné zdroje medicínských informací (ÚZIS, VZP aj.). Významné jsou poznatky získané z Evropy a z míst, která mají podobnou ekonomickou či populační strukturu. Důležité informace poskytují i databáze (např. bibliografické databáze Medline, Embase, Pubmed, Cochrane Library), které obsahují přehled studií o prevalenci a incidenci, nebo databáze sociálních věd.

Je nutné dbát na to, aby nedošlo k ovlivnění informací zaujatostí, prostředky mají více účinků a vlivů na zdravotní stav. Nalezené údaje, se kterými se pracuje, poskytují základní poznatky ze všech oblastí.

Metody

Multikriteriální rozhodování souběžně s citlivostní analýzou – viz kapitola 2 Metody.

3.2.3 Klinické využití a efektivita

Klíčové aspekty ovlivňující kvalitu života pacienta musí být prokázány prostřednictvím klinické účinnosti. Klinické výstupy jsou důležité také při prokazování funkčnosti, bezpečnosti a efektivity prostředku [43, 51]. Je zřejmé, že se zvyšující se rizikovou třídou prostředku je potřeba silnějších důkazů. U nového prostředku se očekává jeho vyšší prospěšnost a příznivý vliv na kvalitu života. Prokázání efektivity je velmi složitý a časově náročný proces. Zpracování vyžaduje zvláštní pozornost a přednost zde mají data s vyšší kvalitou důkazů. Obecnou a nepsanou zásadou je významnost dat zaměřena na pacienty. Nemůžou-li se nalézt potřebná a vhodná data z hierarchicky nejvýznamnějších studií a data nejsou zaměřena na pacienty, využívá se dalších dat v hierarchickém pořadí stanovených důkazů. Je vhodné odůvodnit, proč data nebyla v silnějších důkazech nalezena a proč došlo ke zvolení vybraných důkazů.

Je na místě uvádět indikátor nejen hlavního přínosu, ale i další vzniklá pozitiva. Pro posouzení je dobré tyto hodnoty uvést i u zvoleného komparátoru. Uplatnění v ekonomickém zhodnocení může mít hodnota QALY.

Nejen u léčiv, ale i u zdravotnických prostředků jsou klinické studie zásadní pro jejich další vývoj. U mnoha technologií se zjistí, že in vitro testování, či testování na zvířatech nemusí mít vždy stejný prokazatelný účinek u lidí. Za pomoci vhodných vybraných studií a metod musí být prokázána bezpečnost a účinnost u lidí ještě před použitím v běžné praxi [40].

Cílem klinického hodnocení je tedy vytvoření důkazů a získání takových dat, které podporují tvrzení výrobce o výkonu a určeném účelu zařízení, zároveň prokazují klinickou a nákladovou efektivitu, ale hlavně poukazují na přínos pro pacienta [52, 53].

Klinické hodnocení je rozděleno do dvou fází, preklinického a klinického hodnocení. Pokud preklinické testování prokáže dostatečnou účinnost a bezpečnost použití, mohou být spuštěny klinické studie, které bývají definovány jako „vědecky kontrolované studie bezpečnosti a účinnosti s použitím souhlasu pacienta“ [54]. Praktická realizace samotné klinické zkoušky však nemusí být vždy využita ke kritickému vyhodnocení klinických údajů. Prokázání bezpečnosti a účinnosti je možné zajistit i s pomocí klinické rešerše. V takovémto případě musí být prokázána rovnocennost hodnoceného zdravotnického prostředku s vybraným komparátorem používaným v klinické praxi.

Pokud dochází k vývoji klinicky zásadního a úplně nového zdravotnického prostředku, u kterého nelze nalézt data, která by prokázala klinické přínosy podle stanovené hierarchie, mohou být jako důkazy použity poznatky lékařů a jejich vědomosti a zkušenosti. V tomto případě se musí provést rozsáhlé testování pro prokázání bezpečnosti. Důležitost důkazů je přímo vázána na specifikované onemocnění.

Klinické výstupy

Vychází z popisu a účelu technologie a indikací, ke kterému jsou použity. Koncové výstupy se musí průběžně vyhodnocovat, protože má prostředek hlavní, i vedlejší účinky (léčba konkrétní diagnózy s pozitivním vlivem na průběh jiného onemocnění), např. morbidita, mortalita, nežádoucí příhody.

Další výstupy

Mohou být přímé a nepřímé. Zapojení přímých ukazatelů kvality života, QoL, QALY, nebo HRQL, jako hlavních přírůstkových parametrů může být silným nástrojem, který sjednotí hodnocené klinické výstupy. Musí se specifikovat, jak se budou přínosy měřit, v jakých budou jednotkách a jak se získají.

Primárně by měly být uváděné přínosy pro cílového pacienta, které mají v hierarchii větší váhu. Mohou jimi být například zmíněné získané roky života, nebo získaná kvalita samotného života, vyšší pohodlí pacienta, snížený počet dní lůžkové péče. Využit se dají i celospolečenské přínosy (morbidita, mortalita).

V případě klinických zkoušek se můžou využít dotazníky, pro přímé hodnocení kvality života [71].

Tabulka 3.5: Základní otázky v klinickém využití a efektivitě

Základní otázky v oblasti klinického využití a efektivitě		Míra důležitosti
I. Klinická praxe		
i.	Jaká je v klinické praxi standardní používaná metoda při léčbě konkrétního onemocnění a jaké jsou její přínosy pro zdravotnictví? <i>Pouze metody, postupy léčby, prostředky nebo technologie, které jsou využívány v českém zdravotnictví.</i>	A
ii.	Jaké jsou celkové přínosy a známá rizika a poškození těchto standardních metod?	A
II. Klinická účinnost komparátoru		
<i>Uvedení a popis zdravotního stavu pacienta před a po použití komparátoru, vliv na průběh onemocnění, celospolečenský dopad na zdraví českých obyvatel, vyvolané nepříznivé události a jak došlo k zamezení, velikost cílové skupiny. Zjištěná kvalita života pacienta a dopady na jeho pracovní a běžný život.</i>		
iii.	Jaký dopad má komparátor na celkovou/běžnou/pracovní kvalitu života?	A

iv.	Byl zaznamenán vliv použití komparátoru na celkovou mortalitu daného onemocnění v českém zdravotnictví?	A
	<i>Pokud nejsou dostatečně známy údaje z místní medicínské praxe, využijí se data z Evropských zemí nebo klinickou praxí podobných zemí.</i>	
v.	Byla zaznamenána morbidita daného onemocnění způsobená použitím komparátoru?	A
	<i>Pokud nejsou dostatečně známy údaje z místní medicínské praxe, využijí se data z Evropských zemí nebo klinickou praxí podobných zemí.</i>	
vi.	Má komparátor vliv na hospitalizaci pacienta?	
III. Klinická účinnost zdravotnického prostředku		
<i>Podrobný popis a zhodnocení vyvíjeného prostředku, veškerá porovnání, testování a zkoušky se musí zaznamenat. Počet zúčastněných pacientů. Očekává se, že klinické přínosy budou vyšší než v dosavadní praxi u komparátoru.</i>		
vii.	Jaký je primární/sekundární cíl zdravotnického prostředku na zdravotní stav pacienta/populace?	A/B
viii.	Předpokládá se pozitivní/neutrální/negativní vliv na kvalitu života pacienta a jaký je očekávaný vliv na celkovou kvalitu života?	A
ix.	Má použití zdravotnického prostředku vliv na jiné probíhající onemocnění nebo jej může použití vyvolat?	B
x.	Je potřeba využít dalších prostředků/léčby? A jsou k tomu potřebné nové zdroje?	A
xi.	Jaký je očekávaný hlavní přínos pro české zdravotnictví a jak ovlivní použití zdravotnického prostředku přirozený průběh onemocnění?	A
	<i>Např. eliminace výskytu určeného onemocnění a tím celospolečenské zlepšení zdravotního stavu.</i>	
xii.	Jaký je předpokládaný dopad na celkovou/běžnou/pracovní kvalitu života?	A
xiii.	Vyvolá zdravotnický prostředek změny v dosavadních medicínských postupech?	B

Provázanost s vývojovým cyklem zdravotnického prostředku

Měla by probíhat v *klinické fázi* vývoje. V určitých situacích je vhodné začít již v preklinické fázi, tato otázka je závislá na zvoleném postupu klinického hodnocení výrobcem. Uvedené metody mohou být jen souběžně probíhající a podpůrné nebo se o ně naopak klinická účinnost může opírat.

Čím delší časový horizont je k prokázání přínosu věnován, a čím více je dodržena hierarchie důkazů, tím silnější výsledky se získávají.



Obr. 3-3: Klinické využití a efektivita

Sběr dat

Významnou váhu zajištěných dat mají systematické rešerše. Síla důkazů je dána posloupností výše uvedené hierarchie důkazů. Pokud takové důkazy nejde nalézt, postupuje se postupně v hierarchii dolu. Měl by být vytvořen obecný popis, proč nedošlo k nalezení klinických dat v konkrétních významných důkazech a proč byly zvoleny stávající důkazy. Klinická účinnost u komparátoru by měla být prokazatelná a přenositelná na vyvíjený zdravotnický prostředek – prokázání rovnocennosti.

Lze použít i odborné zdroje, např. publikované a nepublikované specializované literatury, odborné a lékařské časopisy nebo studie. Bohaté na informace jsou specializované medicínské články a registry. Dají se využít i registry ve kterých se evidují klinické zkoušky. Mezinárodní medicínské databáze, které poskytují potřebné údaje, jsou např. Scopus, Emcare, Medline, Embase aj., dále specializované databáze, např. Cinahl a Sociological Abstract.

Metody

Vhodné metody, které lze využít jsou uvedeny v kapitole 2 Metody – Klinické hodnocení, jejich použití je závislé na zamýšleném účelu účelu a přínosu zdravotnického prostředku. Randomizované studie jsou zlatým standardem (riziková třída III), ale jejich použití není vždy vhodné.

3.2.4 Ekonomická oblast – nákladové analýzy

Vzhledem k nákladnosti investice je potřeba vytvořit přehled pravidel a priorit. V praxi probíhá komunikace s vládními subjekty až při klinickém hodnocení. Tato skutečnost má dopad na informovanost výrobce o vlastních potřebách a potřebách vládních subjektů. Čím dříve se začne komunikovat se zainteresovanými stranami, tím více si vzájemně obě strany porozumí. Regulační subjekty kladou požadavky na výstupy a hodnoty, ale všechny postrádají vodítko, jaké důkazy mají být předloženy [41]. Musí dojít k pochopení, že tyto záležitosti zvyšují hlavně hodnotu rozhodování. Požadavky na předložení přesvědčivějších důkazů u nás nemá právní postavení, ale z pohledu výrobce mají významný vliv. Postup stanovení nákladů je závislý na volbě parametru a na stanovení přesného postupu, jak se s daty bude dále operovat. Je závislý na určení jasných mantinelů.

V této oblasti dochází k formulaci a hodnocení nákladů vyvíjeného prostředku. Náklady vyvíjeného prostředku se opírají o náklady komparátoru. Později dochází k vzájemnému porovnávání, ve kterém se hodnotí přínos oproti komparátoru. Přínos by měl mít efektivní dopad na kvalitu zdraví a tedy mít vliv na celospolečenský zdravotní stav obyvatel. Prokázán by měl být i přínos pro pojišťovny, které stanovují výši úhrad, v opačném případě musí být předloženy kvalitní důkazy pro zařazení, i přes vysokou nákladovost. Hlavním smyslem je posouzení zdrojů a sumarizace všech nepřímých nákladů a všech přímých a nepřímých zdravotních nákladů a zajištění přínosné efektivity nové technologie.

Včasné hodnocení nákladů umožní získat brzký pohled na všechny vstupující náklady, které nemusí být viditelné, ale budou nevyhnutelné. Tím se zajistí představa finančních potřeb vývojového procesu. S pomocí silných a kvalitních důkazů je možné získat také investory, kteří se na vývoji podílí s vlastním zájmem. Takové spolupráce mají vliv na renomé investorů, zlepšuje se obchodní jméno, povědomost, důvěryhodnost a taky se tím upevňuje tržní stabilita. Získáním investorů se na straně jedné zajistí určitá finanční úleva a na straně druhé, se získají širší možnosti

Pro doplnění chybějících nebo klinických údajů se dá použít modelování. Provedení citlivostní analýzy je v tomto případě nezbytné.

Perspektiva

Měla by být provedena co nejširší, z celospolečenského hlediska, protože bude obsahovat veškeré náklady na daný prostředek. Je vhodné provést perspektivu z pohledu zdravotní pojišťovny, pacienta nebo zdravotnických zařízení.

Outcomes

Mohou jimi být čas a náklady na vývoj, čas a náklady na schvalování prostředku, prokazatelnost přínosu. Záleží na specifikaci a charakteru zdravotnického prostředku.

Časový horizont analýz

Časový horizont by měl být relevantní a stanoven tak, aby došlo k prokázání hlavního zamýšleného přínosu. Horizont ekonomických nákladů musí být stejný jako klinických přínosů.

Diskontování

Zahrnuje srovnání nákladů a přínosů v čase. Využitelné jsou, pokud se náklady a přínosy nevyskytují paralelně a k přínosům dochází později.

Struktura rozdělení nákladů

Musí se zahrnout všechny zdroje, spojeny nejen s vývojem, ale se samotným používáním zdravotnického prostředku v následné praxi. Obecně jsou náklady děleny na přímé zdravotnické (náklady pacienta, veřejné zdravotní pojištění a jiné veřejné zdroje), přímé nezdravotnické (čas pacienta) a nepřímé (ztráta produktivity a zatížení sociálního systému). Činnosti, které budou v praxi vyvíjeny, jsou také náklady, které musí být zahrnuty do prokazování ekonomické efektivity.

Určení zdrojů nákladů

Musí obsahovat všechny přímé i nepřímé vynaložené náklady na vývoj. Dále vychází ze zjištěných nákladů komparátoru. Je potřeba vymezit kritéria na vlastní prostředek, poté jsou údaje doplňovány. Mohou se definovat přímé i nepřímé náklady pojišťoven, zdravotní nebo nezdravotní, či skutečné a ceníkové náklady. Mohou být využity náklady z pohledu pacienta. Volba ekonomických údajů záleží na perspektivě a zvolených metodách.

Zhodnocení nákladů

Výběr vhodné nákladové analýzy je závislý na načasování zvolených outcomes a na zvolené perspektivě. Správně zvolené přínosy slouží jako přesvědčovací ukazatele. Případné získání investorů značně snižuje finanční zatížení výrobce a prostředek může získat důvěru třetích stran. Tato spolupráce může být využita i pro zvýšení prodejnosti v prodejní fázi.

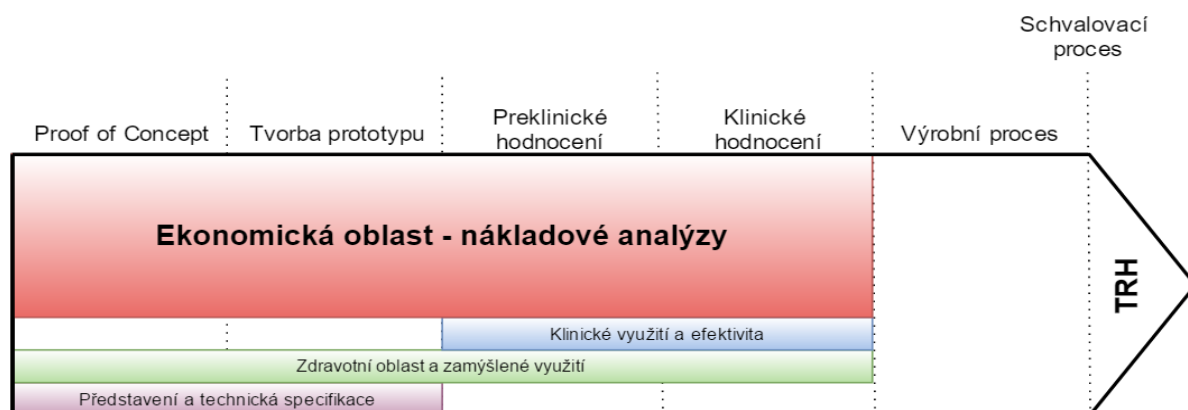
Tabulka 3.6: Základní otázky v ekonomické oblasti – nákladové analýzy

Základní otázky v oblasti ekonomické a nákladových analýz		Míra důležitosti
I. Ekonomické náklady komparátoru		
<i>Všechny zjištěné přímé i nepřímé náklady, perspektiva, časový horizont, výše poskytovaných úhrad v číselníku, seznam výkonů a ZUM atd.</i>		
i.	Jaký je způsob a výše úhrady zvoleného komparátoru?	A
ii.	Jaké byly zjištěny náklady na zvolený komparátor v poměru s klinickými přínosy?	B
II. Vlastní vyčíslení ekonomických nákladů		
iii.	Z jakého pohledu, časového horizontu a jaké zdroje budou hodnoceny?	A
	<i>Je potřeba uvést všechny typy zdrojů, se kterými se bude operovat. Volbu odůvodněte.</i>	
iv.	Výběr metody analýzy?	A
	<i>Správná metoda je závislá na dostupnosti dat, na specifikovaných zdrojích a na čase. CUA prokazuje přínosy, nejčastěji ve formě QALY. CBA prokazuje přínosy ve finančních jednotkách – klíčové přínosy jsou předmětem citlivostní analýzy.</i>	
v.	Jaké přínosy budou zvoleny a jak budou měřeny?	A
	<i>Vyhledání všech významných přínosů, nejlépe QALY nebo HRQL. Pro stanovení kvality života může být využito osobního dotazování respondentů, nebo pomocí dotazníků (pacienti klinických zkoušek).</i>	
III. Náklady vlastního zdravotnického prostředku		
vi.	Jaké investice a nástroje jsou nutné k vývoji technologie?	A
vii.	Je potřeba využití pro určený účel zdravotnického prostředku dalších komponent? Jaké jsou s tím spojeny potřeby zdrojů a náklady?	A
viii.	Vyvolá použití zdravotnického prostředku potřebu další léčby či použití techniky/technologie?	A
	<i>Např. farmakologická léčba, rehabilitace, fyzioterapie. Popisuje se léčba při úspěšném použití prostředku. (pro lepší přehlednost by měl výrobce definovat všechny léčby potřebné při vzniku identifikovaných nepříznivých událostí a vyčíslit náklady na léčbu).</i>	
ix.	Je možné získat investory pro financování vývoje zdravotnického prostředku?	A

x.	Předpokládaný dopad na rozpočet zdravotního systému v dlouhodobém časovém horizontu při přijetí zdravotnického prostředku?	B
xi.	Jaká je předpokládaná délka návratnosti vynaložené investice?	B
xii.	Zvolená pořizovací cena technologie?	A
xiii.	Jaký je odhad klinických výstupů v souvislosti se zdravotním stavem pacienta?	A

Provázanost s vývojovým cyklem zdravotnického prostředku

Ekonomické zhodnocení je zásadní. Problémem je absence dat, o která by se dalo opřít. Je potřeba vytvořit předběžný odhad co nejdříve, tedy v počátku návrhu. Poté by mělo docházet průběžně k analýzám. Data zjištěná v klinické fázi mohou být významná při formulaci ekonomických faktorů. Čím více analýz bude provedeno, tím větší se získá přehled o celé situaci.



Obr. 3-4: Ekonomická oblast - nákladové analýzy

Sběr dat

Je vhodné zjistit situaci a aktuální přístup pojišťoven pro zdravotnické prostředky. Zdrojem informací jsou platné úhradové katalogy pojišťoven, platné seznamy výkonů a seznamy ZUM. Využit se dají klinické údaje s poznatky o zdrojích, různé úhradové registry a databáze. Pro výpočet nepřímých nákladů jsou informace dostupné ve statistikách (ČSÚ, ČSZZ).

Z klinických studií jsou pro rané hodnocení upřednostňovány náklady randomizovaných kontrolovaných studií, protože poskytují spolehlivé náklady a také prokazatelné výsledky.

Metody

Časový horizont může přesáhnout délku klinických studií, proto se může vytvořit model, viz Modelování – kapitola 2 Metody. V modelu bude znázorněn předpokládaný vývoj ekonomických nákladů a klinické efektivity. Souběžně musí být vytvořena analýza citlivosti. Porovnávání různorodých prostředků umožňuje Analýza nákladů a přínosu CBA – kapitola 2 Metody, nebo může být využita Analýza nákladové efektivity CEA a nákladů a užitku CUA – viz kapitola 2 Metody. Ve všech těchto metodách musí být provedena Analýza citlivosti – viz kapitola 2 Metody.

Faktory nákladových analýz

Přístupy a hledané zdroje se v řadě situací liší. Existují základní faktory, které by měly být pečlivě zváženy a přezkoumány, Komparátor, perspektiva, účinnost/efektivnost, outcomes/výstupy, přímé/nepřímé náklady, časový horizont analýzy, diskontování a další.

Inkrementální přínosy

QALY – je preferovanou hodnotou pro CUA. Vypočítá se jako počet let života získaných s použitím zdravotnického prostředku. Je žádáno pro jednoduchost, přehlednost a snadnou aplikovatelnost do všech oblastí ve zdravotnictví. Preference jsou měřeny na stupnici (uvedeno v kapitole 2 Metody). Preference se zjišťují dvěma metodami. První možností je přímé měření (Standard Gamble, Time Trade-Off a Visual Analogue Scale). Obecně preferovaná je Standard Gamble, ale výběr vhodné metody je závislý na použití. Přímé měření je velmi komplexní, ale také velmi nákladné. K nepřímému měření se používají generické dotazníky (EQ-5D, SF-6D) [9, 84]. *QALY* může být zjištěno kvalitou života (*HRQL*) a délkou tohoto stavu. *HRQL* odráží současný zdravotní stav, či zdravotní problémy pacienta na jeho celkovou duševní, fyzickou a psychickou pohodu. Metody, kterými se *HRQL* měří, jsou stejné jako u *QALY* [84].

Správně zvolená metoda ekonomického hodnocení je schopným nástrojem k poskytnutí objektivního a etického ukazatele, který pomáhá při rozhodování v nelehkých situacích. V současné době není v České republice věnována výrazná pozornost oblastem ekonomických ukazatelů i přes to, že zdravotnictví výrazně ovlivňuje ekonomiku celého státu. Fenoménem je nízká pořizovací cena zdravotnického prostředku. Pokud by ale žadatelé o úhradu byli schopni poskytnout dokumentaci, která prokazuje, ač přes velikost nákladů, významný klinický efekt při použití, mohl by se tento fenomén změnit. Posun chápání důležitosti ekonomických ukazatelů a specifikování si základních kritérií může dosáhnout komplexnější efektivity ve zdravotnictví

3.2.5 Bezpečnost a analýza rizik

Jedním z nejdůležitějších posuzovaných kritérií je bezpečnost zdravotnického prostředku, která je v hlavním zájmu samotného výrobce. Nový prostředek musí splňovat bezpečnost jak legislativně, tak i bezpečnost na základě své individuality a účelu použití. Řeší nežádoucí účinky, které mohou v praxi vzniknout při oslabeném zdravotním stavu pacienta (imunitní onemocnění), používáním prostředku (úraz personálu), nebo mohou být způsobeny prostředkem samotným (míra invazivity). Prokazuje se, že nežádoucí účinky jsou minimální, nejsou výrazně zdraví ohrožující a že přínosy jsou výrazné k potencionálním nežádoucím účinkům. Je důležité založit veškerou dokumentaci rizikové analýzy s podrobnými záznamy [43].

Obecně platí, že čím vyšší riziková třída prostředku, tím je výskyt nežádoucích účinků pravděpodobnější. Bezpečnost a rizika se musí analyzovat při návrhu a neustále musí docházet k jejich kontrolám. Je potřeba vhodnými postupy rizika identifikovat, identifikovat sekvence rizik a četnost těchto situací. Poté uvést jak tyto škody eliminovat [49]. Identifikace problémů a zajištění bezpečnosti před distribucí eliminuje náklady spojené s nebezpečím prostředku při používání, nebo jeho následnou nápravou.

Může se jednat o skryté i zjevné chyby které můžou mít různý stupeň závažnosti na zdravotní stav a které mohou být vázané na míru a intervaly použití. Každým rokem je evidováno velké množství zdravotnických prostředků, které byly pro svojí nízkou bezpečnost staženy z trhu, nebo u nich byla vydána upozornění. Provedení a zajištění bezpečnostních hledisek snižuje náklady na případnou nápravu těchto nežádoucích situací.

Ve výsledné zprávě o řízení rizik by měli být obsaženy explicitní informace o rizicích souvisejících s používáním zdravotnického prostředku, proběhlé ověřovací činnosti a popis nových možných rizik, které mohou vzniknout z aplikovaných opatření. Stává se, že souvislost mezi identifikovanými riziky a přijatým opatřením nejsou dostatečná [73]. Často není zhodnoceno ani celkové zbytkové riziko. Výrobce má povinnost provést rizikovou analýzu s použitím nejnovějších poznatků z vědy, techniky a zdravotnických postupů.

K dispozici je mezinárodní standardizovaná norma v oblasti řízení rizik, ČSN EN ISO 14971 a v České republice je zakotvena i v mnohých zákonech, např. zákona č. 102/2001 Sb. o obecné bezpečnosti výrobků

Povinností výrobce je i zpracování přehledného rámce o ochraně životního prostředí. Musí se zaznamenat vliv, neutrálnost nebo dopad na životní prostředí. Zpracovat se musí i dopady na globální, národní nebo místní zdraví a bezpečnost.

Osoby

Je potřeba využít multidisciplinárních týmů, tedy rozdílnost specializace a zájmů posuzujících odborníků (zapojení externích stran, lékařů a zdravotnického personálu). Výhodou je zapojení samotného pacienta, mimo rizika je schopen vnímat i přínosy.

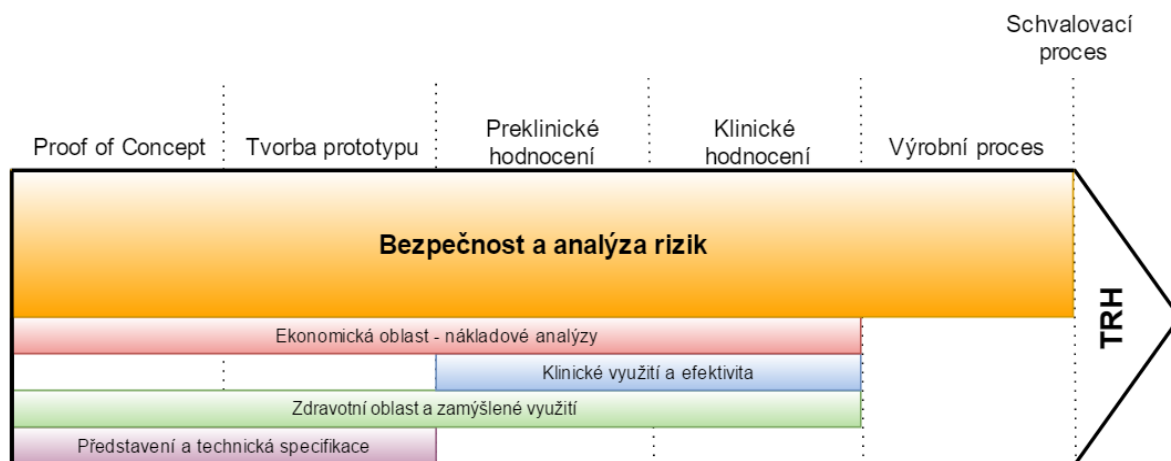
Tabulka 3.7: Základní otázky v bezpečnosti a analýze rizik

Základní otázky v oblasti bezpečnosti a analýze rizik		Míra důležitosti
I. Bezpečnost pacienta		
<i>Musí se popsat všechna klinická rizika, která by mohla pacientovi vzniknout, pravděpodobnost a četnost výskytu, míra závažnosti, délka trvání a vliv na kvalitu života pacienta.</i>		
i.	Je prokázána bezpečnost pacienta při používání komparátoru?	A
ii.	Jaké nežádoucí účinky komparátoru byly zjištěny a hrozí tyto účinky i u vyvíjeného zdravotnického prostředku?	A
iii.	Jsou známy nepříznivé zdravotní důsledky komparátoru? A pokud ano, jsou důsledky reverzibilní a v jakém čase?	A
iv.	Byla prokázána snížená kvalita života pacienta po vzniklém nežádoucím účinku?	A
v.	Jaká je pravděpodobnost výskytu nežádoucího účinku na pacientovi při použití vyvíjeného zdravotnického prostředku v praxi?	A
	<i>Zda byly zjištěny nežádoucí příhody a specifikace rizikových pacientů cílové skupiny, např. snížená imunita, těhotné ženy. Popis vlivu nežádoucího účinku na přirozený průběh onemocnění nebo na zdravotní stav. Uvedení pravděpodobnosti výskytu nežádoucího účinku při použití na pacientovi mimo cílovou skupinu.</i>	
vi.	Jaká je pravděpodobnost návratu pacienta do plného předchozího způsobu života bez jakýchkoliv omezení?	B
vii.	Jaké množství a jaké druhy informací budou poskytnuty pacientům?	A
viii.	Je vyvíjený zdravotnický prostředek méně/stejně/více bezpečný v porovnání s podobnými prostředky se stejným účelem použití?	A
ix.	Jsou v medicíně známy alergie na použitý materiál vyvíjeného zdravotnického prostředku?	A
x.	Je zajištěna biokompatibilita finálního zdravotnického prostředku?	A

II. Bezpečnost uživatelů		
xi.	Může dojít ke snížení bezpečnosti práce a ohrožení života při manipulaci se zdravotnickým prostředkem v praxi?	A
	<i>Např. lékaři, sestry, zdravotnický i nezdravotnický personál, nebo jiné osoby, které s prostředkem mohou manipulovat. Uvést jak těmto situacím předcházet.</i>	
xii.	Jak je možné tyto rizika regulovat a předcházet tak snížení bezpečnosti pro uživatele?	B
III. Dopady na životní prostředí		
<i>Vliv na místní i globální životní prostředí, jestli je negativní/neutrální/pozitivní i z dlouhodobého hlediska. Jestli výrobní procesy nenaruší místní faunu a floru. Lze využít dat z komparátoru. Zda nedošlo/nedojde ke znečištění/utlačení/vyhynutí přírodních pramenů a zdrojů. Prokazatelné údaje o ekologické manipulaci s odpadem. Zapracovat všechny údaje k prokázání environmentální bezpečnosti.</i>		
xiii.	Jak lze předcházet a eliminovat rizika dopadu na životní prostředí?	B
IV. Analýza rizik		
<i>Definování kritických provozních parametrů, můžou se použít výsledky rizik komparátoru, jaké metody byly použity, podložené zkušenosti, délka a četnost testování.</i>		
xiv.	Kdo je odpovědná osoba při vzniku rizikových situací?	A
xv.	Jsou vytvořené návrhy na řešení vzniklých rizik?	A
xvi.	Existují informace o nápravných opatřeních? Došlo k jejich dokumentaci? Je tato dokumentace dostupná?	A

Provázanost s vývojovým cyklem zdravotnického prostředku

Analýza rizik začíná na začátku současně se vznikem plánu pro řízení rizik. Nesmírně důležité je zaměření na klinickou oblast. V ní se prokazují klíčové informace, které je potřeba dostatečně zmapovat. Selhání a neprovedení důkladné analýzy bezpečnosti může mít fatální dopad na náklady českého zdravotnictví. Pro přehlednost se můžou formulovat otázky, na které by se mělo dát na konci odpovědět.



Obr. 3-5: Bezpečnost a analýza rizik

Sběr dat

Pro zachování prokazatelnosti by se mělo vycházet z hierarchie důkazů. Informace o nežádoucích příhodách jsou velmi citlivé a nemusí být v záznamech plně zdokumentovány. Při použití databází jako zdroj vyhledávání se dá citlivost těchto informací ovlivnit důkladným definováním hledaných termínů [46]. Je potřeba pečlivý výběr klíčových slov. Významné je použití poznatků z výsledků klinických studií, nebo meta-analýz těchto studií. Ani randomizované kontrolované studie nemusí mít vždy zaznamenány všechny nastalé nepříznivé situace a jejich dopady. Přehledy o všech existujících nepříznivých situacích, které nastaly, jsou více zpracovány popisnými studiemi.

Nutný je obsáhlý popis a důkladné definování okolností, ve kterých může k nežádoucímu účinku dojít. Vyhodnotí se všechny možné přímé i nepřímé ztráty, které se navíc ekonomicky zvažují. Tyto možné zdroje nákladů se vezmou v úvahu při provedení citlivostní analýzy.

Metody

Je vhodné operovat s informacemi komparátoru, které mohou pomoci k pochopení a předejití určitých situací, ale nelze se o ně opírat. Informace komparátoru jsou pouze pomocným nástrojem, a veškeré klíčové kroky by měly být provedeny na samotném zdravotnickém prostředku [70]. Doporučené metody jsou FMEA (HFMEA) a FTA – viz kapitola 2 Metody.

3.2.6 Legislativní a právní požadavky

Je důležité zajistit všechny požadavky, zákony, nařízení, předpisy a normy. Zákonný výklad je složitý, proto by měly být zajištěny co nejdříve a kontrolovat se jejich plnění. Vhodné je navázání spolupráce se subjektem, který bude na tuto činnost dohlížet.

Při klinických zkouškách dochází k testování na lidech, proto musí být zajištěna základní práva těchto pacientů (informovaný souhlas, pojištění pacientů). Základní práva by měla být zajištěna i v klinické praxi.

Požadavky jsou upravovány zákony, předpisy a příslušnými národními normami. Legislativa v České republice vychází z požadavků vydávaných Evropskou unií, konkrétně interpretační dokumenty MEDDEV. Požadavky se zvyšují a je potřeba ohlídat jejich aktuálnost. Protože je zajištěn volný pohyb všech na území evropských států, je nutné všechny požadavky plnit. Obecně použitelné jsou mezinárodní standardizované normy uvedené v kapitole 1.1.4.1 *Základní normy při vývoji v České republice*. Systém řízení kvality 9001 (QMS) je standardem v oblasti požadavků na kvalitu výrobku, který zvyšuje důvěryhodnost produktu.

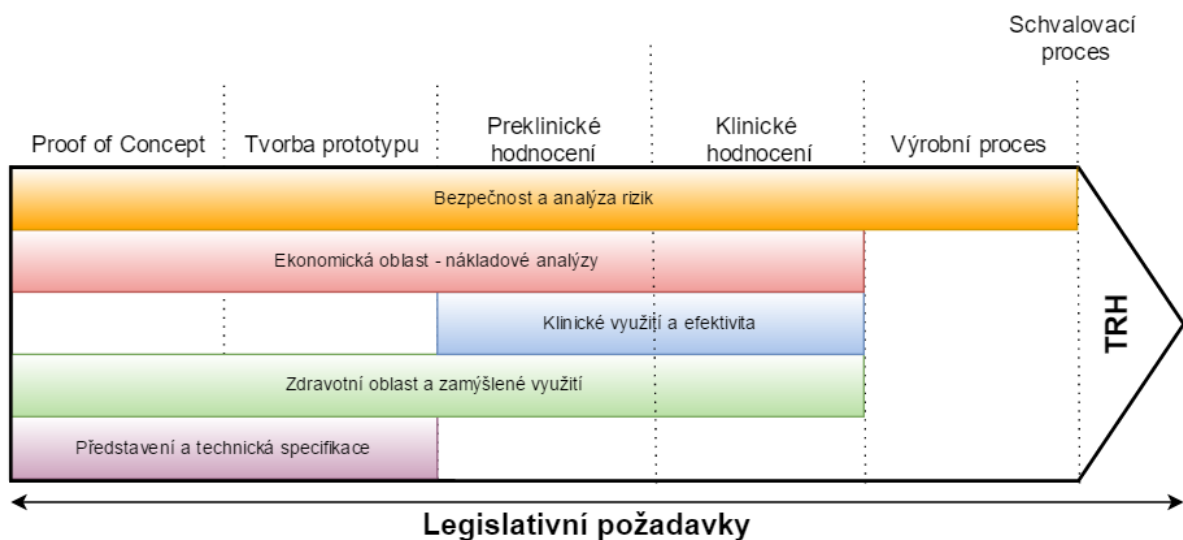
Tabulka 3.8: Základní otázky na legislativní a právní požadavky

Základní otázky na legislativní a právní požadavky		Míra důležitosti
i.	Je komparátor nebo podobné alternativy schváleny na území Evropské unie?	A
ii.	Jaká je dosažitelnost prostředku v těchto státech?	B
iii.	Jaké jsou stanovené požadavky a právní předpisy pro vyvíjený zdravotnického prostředku v České republice?	A
	<i>Jestli jsou všechny tyto požadavky zajištěny, dodržovány a jaký je rozsah dopadu při jejich nedodržení.</i>	
iv.	Jaké jsou požadavky na kvalitu a jakost a jakých zdrojů a kvalifikace je potřeba k zajištění a kontrole?	A
v.	Je zapotřebí informovaného souhlasu pacienta pro použití zdravotnického prostředku?	A
I. Regulace odvětví		
vi.	Jaké mechanismy nebo jiné subjekty vstupují a jaké kontroly se vztahují k vývoji?	A
	<i>Např. vládní subjekty při žádosti o klinickou zkoušku. Dále potřeba testování, prokázání vlastnosti materiálů – využití odborných služeb aj.</i>	
vii.	Jaká je charakteristika trhu?	A

viii.	Jsou použité komponenty regulovány jiným odvětvím?	A
ix.	<i>Jakým odvětvím, požadavky a míra regulace?</i>	
II. Úhrada		
x.	Je komparátor nebo jsou podobné alternativy zahrnuty do úhrad v České republice?	A
	<i>Pokud ano, zjistit podmínky zahrnutí, přínosy, ekonomické náklady, výhledy a další detailní prozkoumání.</i>	

Provázanost s vývojovým cyklem zdravotnického prostředku

Již na začátku této kapitoly bylo zmíněno, že aby vše mohlo plynule proběhnout, je potřeba zajištění všech legislativních požadavků České republiky a v nejlepším případě by tomu měl být přítomen někdo, kdo by dokázal po celou dobu kontrolovat, zda dochází k plnění a dodržování.



Obr. 3-6: Legislativní a právní požadavky

3.2.7 Sociálně etický pohled

Po celou dobu musí být zajištěn rozsah ochrany a bezpečnosti účastníků, které mohou být součástí klinických zkoušek. Musí být vnímány i pocity pacientů před použitím, v průběhu nebo po ukončení, zda nedošlo k vlivu na psychický nebo fyzický stav pacienta. Pokud jsou tyto poznatky známy u komparátoru nebo podobných prostředků, měly by být také zpracovány a popsány. Je samozřejmostí, že sociální a etický přístup musí být zachován i u finálních pacientů. Účel a podmínky použití prostředku by měly být v souladu s etickým kodexem.

Etická oblast je spíše problémem zavedených zdravotnických prostředků, kdy může dojít k ovlivnění životních, náboženských či kulturních hodnot pacienta nebo zájmových skupin. U nových zdravotnických prostředků případný vliv není znám, a je proto potřeba provést dobrou analýzu, kde dojde k rozboru všech standardů a zvyklostí nebo zavedených zdravotnických postupů. Musí být zanalyzovány pacienti, osoby či skupiny, u kterých může být narušena jejich víra a přesvědčení. Případná rizika se musí identifikovat a najít pro ně vhodná řešení.

Sociálně etická oblast propojuje všechny uvedené domény, přístup k pacientovi i jeho osobní pocity a zkušenosti. Všechny aktivity z výstupů musí zaručit nedotknutelnost etických standardů a ochranu pacientů.

Zdravotnictví je specifické tím, že jeho produkty přímo ovlivňují zdravotní stav pacientů a celé společnosti a zdravotnické prostředky se tak pohybují na tenkém ledě. Musí být zachována zvyklost zdravotního systému v České republice, správná klinická praxe, podmínky Helsinské deklarace a listina základních práv a svobod.

Tabulka 3.9: Základní otázky v sociálně etické oblasti

Základní otázky v sociálně etické oblasti		Míra důležitosti
I. Sociální oblast		
i.	Může být použitím vyvíjeného ZP ovlivněna sociální nebo životní úroveň pacienta nebo jiných zainteresovaných osob? <i>Uvede se, jestli vůbec může ovlivnit sociální oblast a životní úroveň a pokud ano, v jaké míře a jaké mohou být dopady, např. potencionální vznik nepříznivé sociální situace – změna životních návyků, změna zdravotního stavu, pracovní neschopnost a tím snížená schopnost uspokojit základní potřeby aj.).</i>	A
ii.	Může vyvíjený zdravotnický prostředek vyvolat negativní reakci společnosti?	B

iii.	Jaké množství a jaké druhy informací budou poskytnuty pacientům?	A
<i>Mohou se uvádět i informace poskytnuté nejen personálu a blízkým osobám ale i veřejně dostupné informace. Poskytnuté informace musí být relevantní, pochopitelné a musí zachovat nezávislost rozhodující osoby (pacienta, v případě neschopnosti patřičného rozhodnutí jeho zastupující osoby).</i>		
II. Etická oblast		
<i>Zjistit současný stav a pohled českého zdravotnictví a etického standardu. V případě inovativního prostředku posoudit situace, pacienty a jiné skupiny, které vstupují do používání u komparátoru a alternativních prostředků. Jestli může dojít k ovlivnění lidské důstojnosti, přesvědčení nebo víře, a případně zajistit předejít těmto situacím. Důraz by měl být veden hlavně u klinických zkoušek.</i>		
iv.	Může zdravotnický prostředek ovlivnit zavedené etické postupy v českém zdravotnictví?	A-B
v.	Jaká osoba bude zodpovědná za případná rizika a vznik negativních následků při použití?	A
<i>Nejen u konkrétních pacientů, ale u všech zainteresovaných stran. Ve většině případů je zodpovědný pacient, který je seznámen se všemi možnostmi i nežádoucími situacemi, které mohou nastat.</i>		
vi.	Jaký bude sdělený rozsah informovanosti pacienta (také u KZ), bude zachována jejich nezávislost? Nemá použití vliv na důstojnost?	B
vii.	Je klinická účinnost a její přínos adekvátní k variabilitě možných rizik?	A
<i>Důležité zjistit hlavně u nových zdravotnických prostředků, u kterých nejsou dostupné existující údaje pro porovnání.</i>		

Provázanost s vývojovým cyklem zdravotnického prostředku

Tato doména zahrnuje tři oblasti, sociální, etickou a dopad na životní prostředí. Sociální a etické dopady jsou nejvíce viditelné v klinickém hodnocení. Klinické zkoušky jsou ošetřeny etickou komisí, které se věnuje zákon o zdravotnických prostředcích a která dohlíží na bezpečí a přístup k pacientovi. Dopad na životní prostředí je spojen s hlavně se správně zvoleným výrobním procesem.



Obr. 3-7: Sociální a etický pohled

Doporučení

Na samém konci by mělo dojít ke zhodnocení změn od původního návrhu, ke kterým došlo v čase. Odpovědět si tedy na otázku „Do jaké míry se plán s časem měnil.“ Změna může být vhodným nástrojem nových informací pro budoucí vývoj, do kterého se již nebude vstupovat s tak vysokou absencí informací. Míra nejistoty je vázána na specifickou zdravotnických prostředků, a bude tak vždy při každém kroku a při každém rozhodnutí přítomna.

Pro lepší interpretaci a přehlednost provedených analýz a metod se obecně doporučuje využívání grafů, schémat a procesních map.

Doporučené hodnocení by mělo probíhat souběžně se zákonem stanovenými požadavky a předpisy na proces vývoje. Neupravuje zaběhnuté praktické postupy.

3.3 Praktická aplikace metodiky

V teoretické části této práce bylo uvedeno, že HTA v oblasti zdravotnických prostředků není v České republice v procesech a rozhodování ukotveno a v současné době existují pouze iniciační subjekty. Tím se dochází k tomu, že zájmy subjektů narážejí na necelistvost systému zavedeného ve zdravotnictví. Pro zavedení je potřeba její provázanosti ve všech oblastech a procesech a následné právní zavedení do systému. Současný systém je alarmující a jeho změna se tak, jak bylo uvedeno v kapitole 1.1.3 v teoretické části, začíná projednávat. Pokud budou existovat přesvědčivé postupy a návrhy, je možné alespoň částečné zavedení a pozvednutí českého zdravotnictví na mezinárodní úrovni zase o kousek výše.

Na území České republiky je evidováno relativně vysoké množství výrobců. Seznam výrobců je k dohledání v RZPRO. Toto číslo je ovlivněno evidencí všech výrobců, kteří dovážejí prostředky na české území, a bez požádání Ústavu pro kontrolu léčiv, který tento registr spravuje, není běžný člověk schopen české výrobce vyselektovat. Výrobci jsou registrovaní také v Asociaci českých výrobců a distributorů (AVDZP). Registrace není povinná a nemusí tak obsahovat seznam všech existujících výrobců. Katalog členů je dostupný online.

Přes složitost a náročnost, kterou je fáze vývoje a výroby, je práce zaměřená hlavně na české výrobce, expandující na český trh. Pro obsazení všech výrobců, myšleno zahraničních, by byla potřeba navázat s těmito zahraničními subjekty spolupráci a zahrnout do metodiky jejich pohled. Z práce byli vyřazeni i výrobci, kteří zajišťují vývoj a výrobu kooperacemi se zahraniční společnostmi.

U navázaných spoluprací se často naráželo na nepochopení principu. Oblasti, které jsou navrženy, a vycházejí z obecných požadavků Core Modelu a ze sumarizovaných částí HTA, nejsou při vývoji ničím novým. Výrobce zavedenými postupy a dodržováním legislativních požadavků vědomě i nevědomě všechny tyto části zpracovává, ovšem nedochází v nich k hodnocení potřebných přínosů, celospolečenských ukazatelů a parametrů.

Bylo potvrzeno, že se výrobci vyšších rizikových tříd setkávají s komplikacemi při posuzování o shodě a vydání certifikátu je vázáno na dodatečné náklady. Tyto komplikace jsou vázány na celosvětově zpřísněné požadavky (viz kapitola 1.5.1). Časovou i finanční náročností vývoje (otázka několika let) je zajištěn dostatečný prostor pro využití navrženého modelu.

Myšlenkou je spojit klinickou oblast HTA s vývojem a pomoci tak budoucímu rozhodování. Spojení slouží k přenosu znalostí z klinického rozhodování a ke shromažďování a analyzování vhodných důkazů systematicky a reprodukovatelně.

3.3.1 Implementace metodiky

Zpracování celé metodiky je nad rámec této práce a je zapotřebí úplných interních dat a údajů od výrobců, kooperace a práce s nimi. Proto bude provedena pouze ukázka vybraných částí, pro prokázání proveditelnosti navržené metodiky.

Pro zachování struktury informací byly použity získané interní informace a pro sběr dalších dat byly využity veřejně přístupné zdroje českého zdravotnictví. Některé jsou uváděny v jednotlivých oblastech. Čerpáno bylo z lékařských časopisů, Českého statistického úřadu, Ústav informací a statistiky, českých pojišťoven, ČSSZ a různých sdružení či asociací. Použití zahraniční studie k zodpovězení otázky je u odpovědi uvedeno. Zahraniční zdroje jsou velmi přínosné na informace, jejich obsah je ale předmětem důkladné rešerše a jejich použití je pouze na ukázkové úrovni.

Zdravotnickým prostředkem byl zvolen **TEP kolenní implantát**.

Na území ČR spravuje Ústav zdravotnických informací a statistiky Národní registr kloubních náhrad (NRKN), který shromažďuje informace o provedených kloubních operacích (kyčel, koleno, rameno, loket, hlezno). Smyslem je vést evidenci všech pacientů a operačních technik, s cílem souhrnného ukazatele o vlastnostech použitých materiálech, životnosti a nákladech. Data mohou být poskytnuta pro epidemiologické studie a zdravotnický výzkum jen v souladu s platnými zákony a se souhlasem Rady NRKN (ÚZIS).

Specifikace kolenního implantátu

Obecným určeným účelem umělého kolenního kloubu je totální náhrada kolenního kloubu, který je těžce poškozen artritidou, nebo jinou vážnou indikací. Po kyčli se jedná o druhou nejčastější totální implantaci, která má velmi úspěšné výsledky.

Implantáty jsou tvořeny třemi komponentami:

- Femorální komponenta – dolní konec stehenní kosti
- Tibiální komponenta – horní povrch holeně
- Zadní plocha česky

Druhy tibiálních komponent jsou dále děleny na:

- Pevně uložené implantáty
- Mobilní ložiska

Podle implantace se dělí na:

- Cementované – implantát upevněn pomocí kostního cementu do předem připraveného lůžka
- Necementované – správné vytvoření lůžka, do kterého endoprotéza zapadne
- Hybridní – kombinace dvou výše uvedených

Totální artroplastika kolene je operace, která vykazuje 95% úspěšnost.

Tabulka 3.10: Základní legislativní a právní požadavky pro TEP kolenní implantát

i.	Je komparátor nebo podobné alternativy schváleny na území Evropské unie?
<i>ANO</i>	
ii.	Jaká je dosažitelnost prostředku v těchto státech?
<i>Dostupný, v klinické praxi standardně využíváný.</i>	
iii.	Jaké jsou stanovené požadavky a právní předpisy pro vyvíjený zdravotnický prostředek v České republice?
<i>Zatřídění: III riziková třída (Komise 2005/50/ES o nové klasifikaci endoprotéz kyčelního, kolenního a ramenního kloubu v rámci směrnice Rady 93/42/EHS o zdravotnických prostředcích, Příloha č. 9 (Pravidlo 13) NV 54/2015 Sb.), technická dokumentace - NV 54/2015 Sb., ČSN EN ISO normy (výčet uveden níže), výčet norem viz Přílohy</i>	
iv.	Jaké jsou požadavky na kvalitu a jakost a jakých zdrojů a kvalifikace je potřeba k zajištění a kontrole?
<i>ČSN EN ISO normy (výčet uveden v Příloze)</i>	
v.	Je zapotřebí informovaného souhlasu pacienta pro použití zdravotnického prostředku?
<i>ANO</i>	
I. Regulace odvětví	
xi.	Jaké mechanismy nebo jiné subjekty vstupují a jaké kontroly se vztahují k vývoji?
<i>Lékaři se svými požadavky, klinické zkoušky – SÚKL a další odborné osoby (lékaři, hodnotitelé aj.), etická komise, pacienti, právníci, externí laboratoře na materiálové, mechanické, fyzikální testování, zkoušky biokompatibility, dodavatelé materiálů</i>	
xii.	Jaká je charakteristika trhu?
<i>Druhá nejčastěji prováděná operace endoprotézy, vysoká úspěšnost léčby, hrazené výkony, vysoké procento potencionálních pacientů, prostor pro inovace</i>	
xiii.	Jsou použité komponenty regulovány jiným odvětvím?
<i>ANO - materiálové, mechanické, kinetické a fyzikální testování a zatěžování, chemické vlastnosti (upraveno ČSN EN ISO normami a příslušnými zákony)</i>	

II. Úhrada	
xiv.	Je komparátor nebo jsou podobné alternativy zahrnuty do úhrad v České republice?
<i>ANO – dohledatelné v úhradovém katalogu českých pojišťoven, individuálně smluvně sjednané složky úhrady (cena dána typem použitého implantátu, počtem dnů strávených v nemocnici, celková doba operace)</i>	

Dále byla provedena analýza epidemiologie v České republice a využití TEP kolenního implantátu (viz následující tabulka)

Tabulka 3.11: Základní zdravotní otázky a účel použití TEP kolenního implantátu

I. Specifikace onemocnění pro použití	
i.	Pro které onemocnění/diagnózu/zdravotní stav je prostředek určen?
<i>Gonartróza (osteoartróza III a IV stupně) rezistentní na konzervativní terapii (nejčastější indikace). Speciální: Zánětlivá revmatická onemocnění (revmatoidní artritida, M. Bechtěrew, psoriatická artritida), poúrazové stavy, systémové poruchy postihující pohybový aparát (např. aseptické nekrózy, hemofilie, DNA) (Sosna 2001).</i>	
ii.	Jaký je přirozený průběh onemocnění/diagnózy/zdravotního stavu bez zásahu léčby?
<i>Gonartróza (primární, poúrazová, sekundární). Primární (predispozice-kvalita chrupavek, pevnost vazů) a sekundární (získaná-důsledek jiných stavů). Nejčastějším projevem je bolest a omezená pohyblivost. Má 4 stádia (1-2) a 3-4 jsou výlučně pro chirurgickou operaci (v kombinaci s konzervativní). Stádium 1 - ztenčení chrupavky a štěrbiny, stádium 2 - progresse zúžení, lehké nerovnosti ploch, sklerotizace, stádium 3 - progresse zúžení, osteoskleróza, stádium 4 - vymizení štěrbiny, deformace konců kostí, osteonekrotické změny (III a IV indikována kloubní náhrada) V ostatních případech revmatického onemocnění je průběh obdobný – bolest, snížená pohyblivost, zarudnutí a otok (ÚZIS).</i>	
iii.	Jaký vliv má indikované onemocnění/diagnóza/zdravotní stav na kvalitu života pacienta?
<i>Subjektivní: bolest při chůzi, nestabilita (subjektivní), oteklé a omezený rozsah v pohybu (napětí ve svalu). Bolest omezuje každodenní aktivity (nákup, chůze, vstávání ze židle) Objektivní: změna postavení pánve, porucha statiky páteře, zkrácená končetina, varózní postavení kolenních kloubů, zvukové projevy při pohybu. (Fyzioklinika 2011, Gonartroza)</i>	

II. Současný klinický stav

iv.

Jaké metody/technologie či lékařské postupy jsou v současné klinické praxi využívány pro indikované onemocnění?

Využívá se konzervativní léčba: **Farmakoterapie:** paracetamol, nesteroidní antirevmatika aj.

Nefarmakologická léčba: úprava životosprávy, rehabilitace, opěrné pomůcky, zdravotní obuv, aplikace tepla, akupunktura, fyzioterapie - rázová vlna – až do pokročilého stádia onemocnění (cca do 3 stádia podle klinických projevů)

Chirurgická léčba: totální kloubní náhrady, unikompartmentální kloubní náhrady, preventivní chirurgické výkony na kloubech, kloubní laváž a arroskopické ošetření, děza kloubu (akutní výkon při selhání náhrady)

Kolagenový implantát

v.

Jaké jsou uvažované komparátory? A jaké prostředky jsou velmi podobné nebo mohou být alternativami?

Chirurgická léčba: totální kloubní náhrady, hemiartoplastika, unikompartmentální kloubní náhrady, preventivní chirurgické výkony na kloubech, kloubní laváž a arroskopické ošetření, děza kloubu (akutní výkon při selhání náhrady)

Z hlediska uchycení: cementované, necementované, hybridní.

Materiály: femorální komponenty- kov, slitiny kobaltu, titanu nebo zirkonu, keramický povlak. Tibiální komponenta – polyethylenové vložky, titanové, chrom-kobaltové slitiny. Celopolyethylenové tibiální komponenty - allpolish

Aktuálně firmy Prospan, Medin, Beznoska (viz jejich internetové stránky)

Dále kolagenový implantát (poprvé použit v ČR v roce 2014)

vi.

Jaké jsou účinky/dopady alternativní technologie v různých fázích indikovaného onemocnění na zdravotní stav pacienta?

Kolagenový implantát – stimuluje tělo k vytvoření vlastní chrupavky (biokompatibilní), operace 30-45 minut, redukuje bolesti do 6 týdnů a do 6 měsíců kompletní přeměna chrupavky, řeší defekty do průměru 34 mm, významné pro sportovce (návrat ke sportu za 1 rok), požadovaný věk 18-50 let.

Farmakoterapie a nefarmakologická léčba-v počátečních stupních úspěšná, potlačuje příznaky, v některých případech i vyléčení, důkladné dodržování předepsaného režimu, poté doprovází chirurgickou léčbu

III. Vymezení cílové populace

vii.

Velikost cílové populace a indikace pro použití?

Pacienti kolem 65. roku. Indikace u revmatických chorob je častá v nižším věku.

Četnost gonartrózy: cca 200 případů na 100 000 obyvatel ročně. Cca 1% ve věku 25 – 34 let, cca 60% nad 60 let, až 90% nad 75 let, celkem cca 10 % obyvatel. (ÚZIS, Diplomová práce, 2014)

Revmatické onemocnění: prevalence je udávána 0,5-1 % dospělé populace. V České republice výskyt odpovídá 50 000 – 90 000 nemocným. Incidence se pohybuje kolem 40 nemocným na 100 000 obyvatel ročně (v České republice cca 3 000 – 4 200 nových pacientů. Nejvíce zastoupeni, až 80 %, jsou lidé mezi 35 až 50 lety (cca 70 000 osob). Ženy jsou postiženy až 3x častěji. V klinické praxi léčeni biologickými léčivými přípravky, až v 86% případů. Středně těžký (41,8%) až těžký průběh onemocnění (15,8%).

IV. Vlastní zdravotnický prostředek	
viii.	Jaké jsou předpokládané důsledky nebo přínosy přijetí nového zdravotnického prostředku pro pacienta?
<i>Očekávaným přínosem je snížení bolestivosti kloubu standardní chirurgickou metodou (endoprotéza) a to v době mezi předoperačním vyšetřením a pooperační kontrolou po 3 měsících po operaci a minimálně zachování dosažených jejich hodnot při kontrolách po 6 měsících a dále (zpráva z KH)</i>	
ix.	Jaký je předpokládaný odhad vývoje onemocnění nebo zdravotního stavu při použití nového zdravotnického prostředku?
<i>V současné době trvá hospitalizace cca 10 dní po operaci (dle stavu pacienta). Předpokládá se snížení počtu hospitalizovaných dní, snížení délky subjektivní bolesti a návrat do běžného života. Rehabilitace cca 6 týdnů pro navrácení pohyblivosti. Cca 2 roky plné zvyknutí. Sportovní využití musí být konzultováno lékařem, nejsou známy výrazné problémy.</i>	

Poslední oblastí, která byla v této části diplomové práce zpracována je, pojednává o bezpečnosti TEP kolenního kloubu (viz následující tabulka). V rámci této části bude navržena analýza FMEA.

Tabulka 3.12: Základní otázky v bezpečnosti a analýze rizik pro TEP kolenní implantát

Základní otázky v oblasti bezpečnosti a analýze rizik pro TEP kolenní implantát	
I. Bezpečnost pacienta	
i.	Je prokázána bezpečnost pacienta při používání komparátoru?
<i>ANO - jsou známy nežádoucí účinky, které jsou závislé na individuálním přijetí implantátu tělem pacienta, použití nevhodných materiálů (koroze a elektrický potenciál kovů), extrakce implantátu. Přínosy výrazně převažují nad riziky.</i>	
ii.	Jaké nežádoucí účinky komparátoru byly zjištěny a hrozí tyto účinky i u vyvíjeného zdravotnického prostředku?
<i>Operační a pooperační: anestezie, krvácení, cévní a nervové poranění krevní sraženiny, infekce (nesterilní TEP implantát, v 1-2 %), nepříznivé tkáňové reakce (narušená biokompatibilita, toxicita), peripatetické zlomeniny)</i>	
iii.	Jsou známy nepříznivé zdravotní důsledky komparátoru? A pokud ano, jsou důsledky reverzibilní a v jakém čase?

<p><i>ANO jsou známy - subjektivní vnímání pacienta, nutnost reoperace a farmakologické léčby</i> <i>Čas reverzibility je dán úrovní a typem komplikace.</i> <i>Zdravotní stav je závislý na vzniklých potížích - ve většině případů pacienti uvádí, že i vzniklé komplikace jsou přijatelnější, než zdravotní stav před operací.</i> <i>Kvalita života je s komplikacemi vyšší než před operací TEP implantátu (zahraniční studie).</i></p>	
iv.	Byla prokázána snížená kvalita života pacienta po vzniklém nežádoucím účinku?
NE	
v.	Jaká je pravděpodobnost výskytu nežádoucího účinku na pacientovi při použití vyvíjeného zdravotnického prostředku v praxi?
<p><i>Viz nežádoucí účinky komparátoru.</i> <i>Vázané na KH a detailní rozbor analýzy rizik (norma ČSN EN ISO 14971:2012, FMEA)</i></p>	
vi.	Jaká je pravděpodobnost návratu pacienta do plného předchozího způsobu života bez jakýchkoliv omezení?
<p><i>Při současných technikách a dostupných metodách je v ideálních podmínkách pravděpodobnost 100% (závislé na individualitě pacienta - aktivním stylu, životospráva aj.).</i></p>	
vii.	Jaké množství a jaké druhy informací budou poskytnuty pacientům/lékařům?
<p><i>Informovaný souhlas pacienta u KH + předoperační souhlas pacienta + příbalový leták + návod na sterilizaci</i> <i>Druhy informací jsou závislé na výrobci - délka operace, průběh, indikace, kontraindikace, možné nežádoucí účinky, skladování, sterilizace, manipulace aj.</i> <i>Návod k použití – indikace pro použití, kontraindikace, použité materiály,</i> <i>Brožury, katalogy, Informace na webových stránkách výrobců</i></p>	
viii.	Je vyvíjený zdravotnický prostředek méně/stejně/více bezpečný v porovnání s podobnými prostředky se stejným účelem použití?
<p><i>Při zachování všech klinických standardů, je stejně bezpečný. Při inovaci stávajících materiálů, designu, použitých komponent či technik je nutné důkladné testování! (upraveno legislativně a předmětem zpříšňování v důsledku nebezpečných materiálů ve světě)</i> <i>Zajímavost: UK - jamka a hlavice ze stejné slitiny kovů; při tření docházelo k uvolňování kovových mikročástic obsahujících Co a Cr, které způsobovaly záněty. Firma byla o komplikacích informována ortopedy minimálně po dobu 3 let.</i></p>	
ix.	Jsou v medicíně známy alergie na použitý materiál vyvíjeného zdravotnického prostředku?
<p><i>ANO – Zaoperování ocelového implantátu pacientovi s alergií na Ni.</i> <i>- při použití nových nedostatečně testovaných materiálů. Používání standardních doporučených materiálů využívaných v medicínské praxi je toto riziko potlačeno. Může dojít pouze k reakce tkáně (způsobeno nesterilním implantátem a chirurgickými nástroji). (zahraniční studie)</i></p>	
x.	Je zajištěna biokompatibilita finálního zdravotnického prostředku?

ANO – dodržení standardů a ČSN EN ISO 10993-1:2010
 - v případě zkoušek zdůvodnit provádění a vyloučení, zkoušky provádět na finálním produktu ve finálním stavu, např. po sterilizaci,
 - charakterizace materiálů - historie použití např. v kontaktu s krevním řečištěm, vliv kombinace materiálu na finální ZP a vliv výrobních metod na biokompatibilitu.

II. Bezpečnost uživatelů

xvii.

Může dojít ke snížení bezpečnosti práce a ohrožení života při manipulaci se zdravotnickým prostředkem v praxi?

NE

- zjištěna byla rizika ostrých hran, a břitů u instrumentária a možnost poškození obalu při převozu. Možné jsou uživatelské chyby (špatně provedená repozice zlomeniny, neprovádění RTG kontroly, špatné sestavení instrumentária aj.)

xviii.

Jak je možné tyto rizika regulovat a předcházet tak snížení bezpečnosti pro uživatele?

Důkladné provedení analýzy rizik. Použit metodu **FMEA (HFMEA)**.

III. Dopady na životní prostředí

xix.

Jak lze předcházet a eliminovat rizika dopadu na životní prostředí?

Nebyla dohledána žádná rizika nepříznivého dopadu na životní prostředí.

IV. Analýza rizik

xx.

Kdo je odpovědná osoba při vzniku rizikových situací?

Odpovědnost je závislá na vzniklé situaci (při nedodržení instrukcí při operaci – lékař, nedostatečně zpracovaná dokumentace – důsledek nedostatečné analýzy rizik – výrobce, nedodržení léčebného postupu – pacient).

xxi.

Jsou vytvořené návrhy na řešení vzniklých rizik?

Ze zjištěných částých nedostatků dokumentace, která je předkládána NO byly součástí i nedostatečně provedené analýzy rizik.

Návrhy na řešení vzniklých rizik přikazují provést všechny metody! – nutné plnit všechny náležitosti.

V rámci České republiky proběhla v letech 1997 do 2004 retrospektivní studie, která prokazuje 98% přežití po 12,5 letech.

K nejčastějším komplikacím patří bolest, která je způsobena infekcí, aseptickým onemocněním nebo opotřebením měkkou tkání. Tyto údaje jsou vztaženy na pacienty s kolenní náhradou od 5 do 10 let od operace (informace čerpány z databáze Medline a Embase).

Úspěšnost operace je dána zkušenostmi operátora a jeho vybavením a nejvíce fyzickým a zdravotním stavem samotného pacienta. V tabulce č. 11 je uveden nejčastější seznam nežádoucích příhod řešených u kolenních implantátů. Tabulka obsahuje i základní seznam klinických kritérií.

Ukázka řešení metodou FMEA

Rizika můžeme seskupit do tří obecných kategorií: infekce; nežádoucí reakce tkáně; ztráta nebo snížení funkce kloubu.

Rizika pacienta jsou znázorněna ve třech tabulkách (viz tabulka č. 13, č. 14 a č. 15) s použitím nástroje FMEA (FMEA vytvořena literární rešerší na PubMed, WebOfScience).

Tabulky jsou rozděleny podle uvedených rizikových kategorií. V každé je uvedeno potencionální riziko a uveden návrh na zmírnění jedním, nebo více řešeními či opatřeními, jejichž cílem je snížení hrozícího potencionálního rizika pro pacienta. FMEA obsahuje i výčet harmonizovaných a platných norem, kterými lze těmto rizikům předcházet

Mnoho uvedených rizik může být sníženo správným návrhem řešení, materiálovými normami, označováním a kontrolou kvality zařízení prostřednictvím předpisů o systému jakosti („GMP“).

Tabulka 3.13: Zdravotní riziko – Infekce

Potencionální rizika	Potencionální příčina	Opatření ke snížení rizika	ČSN EN ISO-*
Nesterilita implantátu	Infekce pacienta, vyžadující lékařský nebo chirurgický zákrok	Sterilizace implantátu (vhodný obal, varování na obalu, přísné dodržování sterility chirurgické techniky, perioperační antibiotika)	* 11135

Tabulka 3.14: Zdravotní riziko - Nežádoucí reakce tkáně

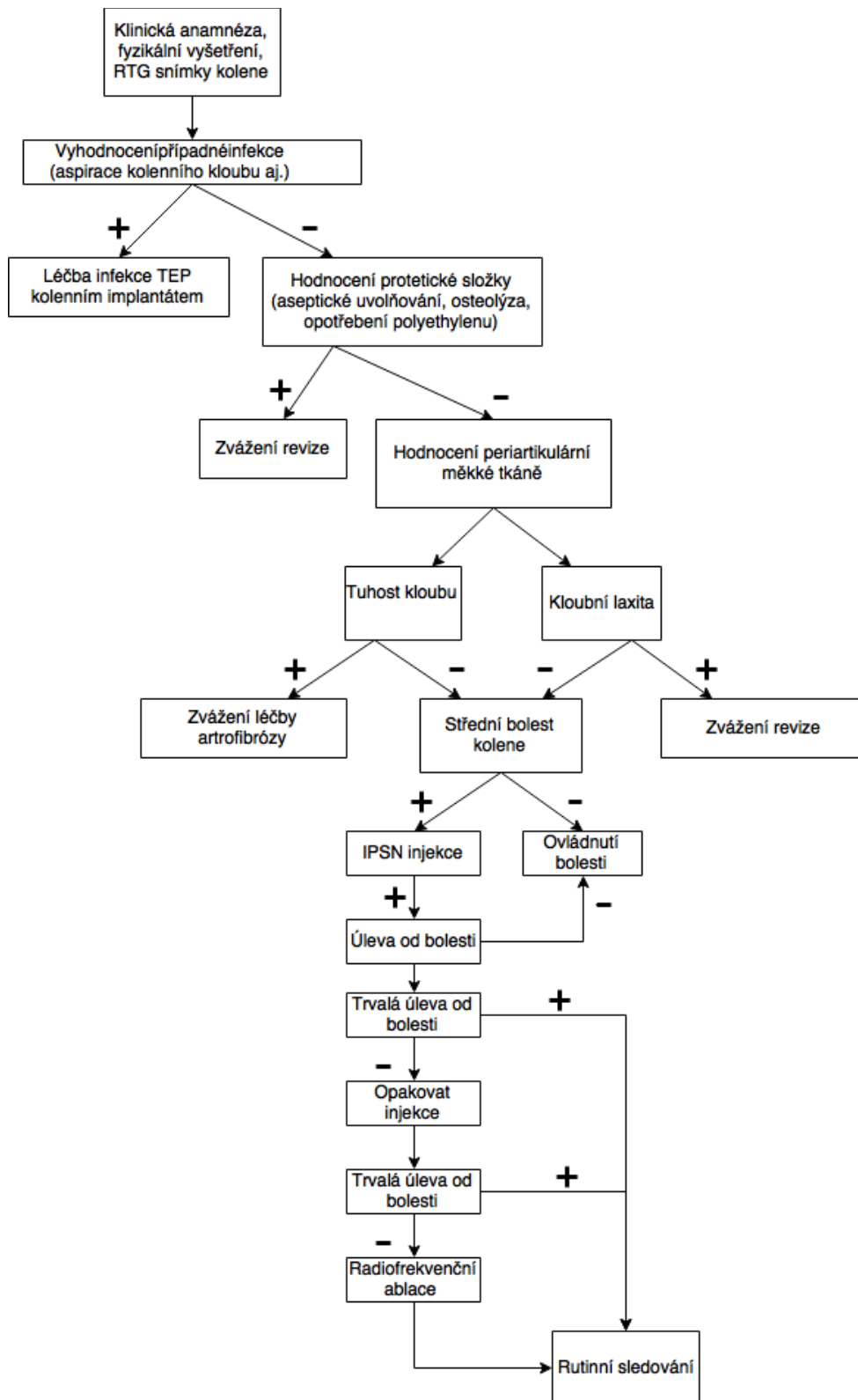
Potencionální rizika	Potencionální příčina	Opatření ke snížení rizika	ČSN EN ISO-*
Bioinkompatibilit a nebo toxicita implantátu	Místní tkáň vyžaduje léčivou nebo chirurgickou intervenci (revize)	Důkladné testování použitých materiálů, používání materiálů s klinickou historií	* 10993
Reakce na kovový materiál	Místní tkáň vyžaduje chirurgickou intervenci (revize)	Používání materiálů s klinickou historií, dodržování materiálových standardů	* 5832-2/3/4/12

Tabulka 3.15: Zdravotní riziko - Ztráta nebo snížení funkce kloubu

Potencionální rizika	Potencionální příčina	Opatření ke snížení rizika	ČSN EN ISO-*
Osteolýza	Uvolnění implantátu, zhoršení struktury kosti v blízkosti implantátu	Používání materiálů s klinickou historií, dodržování materiálových standardů, návrh konstrukce k minimalizaci opotřebení	* 5832-2/3/4/12 * 5834-2

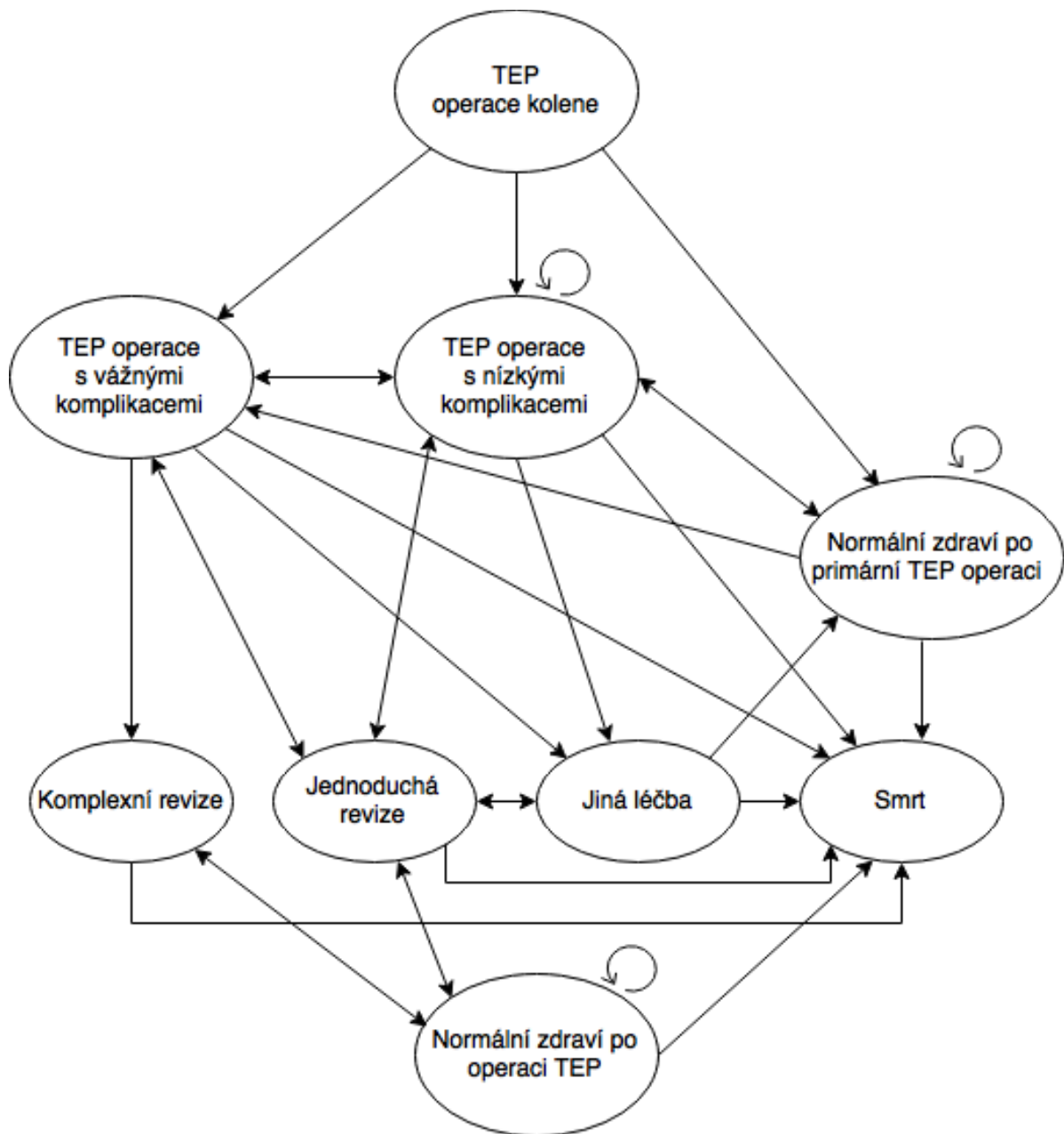
Zlomení kolenní komponenty	Revizní chirurgie k odstranění zlomené komponenty, bolest nebo zranění pacienta, dislokace	Používání materiálů s klinickou historií, dodržování materiálových standardů, návrh konstrukce k minimalizaci opotřebení, analýza konečných prvků (FEA)	* 5832-2/3/4/12 * 5834-2, * 14879-1
Deformace komponenty	Bolest pacienta / ztráta funkce, oddělení komponenty od tibiální desky, potenciální revizní chirurgický zákrok k odstranění komponent	Podržování materiálových standardů, mechanické testování styčných ploch a spojovacího mechanismu	* 5834-2
Opotřebení povrchového materiálu	Implantát se uvolňuje, zhoršení struktury kosti v blízkosti implantátu, potencionální revizní operace	Dodržování materiálových standardů, vzájemné použití pouze s doporučenými femorálními materiály, testování pro ověření návrhu	Materiály: * 5834-2 Testování: *14243-1/2
Oddělení porézního povlaku z kovového substrátu	Nestabilita protézy, potencionální revizní operace	Používání materiálů s klinickou historií, dodržování materiálových standardů, návrh konstrukce komponent k minimalizaci delaminace, testování pro ověření návrhu	* 5832-2/3/4/12 * 14879-1
Použití v rozporu s doporučením	Poškození implantátu a nepoužitelnost, Bolest pacienta / ztráta funkce, prodloužený čas operace, nestabilita protézy, potencionální revizní operace, implantát nefunguje podle návržení	Indikace použití jasně označena (upozornění v příbalovém letáku, postup operační techniky, školení lékařů)	* 6018
Nesprávná chirurgická technika	Implantát je poškozený a nepoužitelný, bolest pacienta / ztráta funkce, prodloužený čas operace, nestabilita protézy, potencionální revizní operace k odstranění nesprávně implantovaných součástí	Návrh konstrukce pro minimalizaci nesprávné implantace, postup operační techniky lékaři, školení lékařů, informace lékařů	* 6018
Uvolnění pro nedostatečnou vrstvu cementu	Nestabilita protézy, potencionální revize k odstranění uvolněných komponent	Vytvoření rehabilitačního protokolu, vhodný výběr pacienta nebo zařízení, postup operační techniky lékaři, návrh konstrukčních prvků pro lepší fixaci cementu	* 6018
Brzké uvolnění komponentů z důvodu pomalého biologického růstu	Nestabilita protézy, potencionální revizní operace	Vytvoření rehabilitačního protokolu, vhodný výběr pacienta nebo zařízení, postup operační techniky lékaři	* 6018
Brzké selhání způsobené uvolněným spojem	Nestabilita protézy, potencionální revizní operace k odstranění chybných komponent, nebo utažení měkkých tkání	Vhodný výběr pacienta nebo zařízení, dodržování pokynů operační techniky, trénink lékařů	* 6018

Na základě vytvořeného návrhu FMEA analýzy pro TEP kolenní implantát a výskytu potencionálních rizik, bylo namodelováno schéma pravděpodobnostních stavů, které mohou vzniknout při infekci viz obrázek níže.



Obr. 3-8: Pravděpodobný vývoj infekce

Na následujícím obrázku je zobrazen Markov model poté znázorňuje obecná rizika, hrozící při operaci.



Obr. 3-9: Markov model TEP kolenního kloubu

4 DISKUZE

Zdravotnictví je plné střetu zájmů. Výrobci chtějí volnější přístup na trh, investoři chtějí krátkodobé investice a vysoké výnosy, lékaři chtějí léčit nejmodernější dostupnou technikou v souladu se zásadami EBM, pacienti si chtějí udržet neomezený výběr možností a kvalitu péče a pojišťovny usilují o minimalizaci nákladů při zlepšování kvality poskytované péče a tím zlepšování celospolečenského zdraví.

Pokud budeme tento proces více konkretizovat a zaměříme se na vývoj prostředků, stojí proti sobě přímý zájem výrobce, který požaduje více jistot a informací s cílem vyvinout úspěšný zdravotnický prostředek a na straně druhé zájem veřejnosti, s cílem zajistit optimální kvalitu péče s přiměřenými riziky a mezi těmito dvěma stranami stojí příslušné orgány.

V devadesátých letech vznikla organizace GHFT jejímž cílem bylo zvýšení bezpečnosti zdravotnických prostředků prostřednictvím jednotných standardů a postupů. I přes aktivitu této organizace zůstávají přístupy Evropy a ostatních světových regionů odlišné. Ve Spojených státech existuje agentura FDA, která v současné době má odpovědnost za hodnocení zdravotnických prostředků před uvedením na trh. V Evropě zatím ve velké míře neexistují žádné agentury, které by byly ukotveny do procesu posuzování a zajišťovaly tuto pre-market činnost. Zdravotnické prostředky pouze musí projít systémem pro označení CE, založené zatím výhradně na předpisech. Činnosti GHFT jsou stále aktivní a její vydané standardy a poznatky, které nejsou povinné, jsou podnětem aktuálního zpřísnování a většího regulačního dozoru nad trhem zdravotnických prostředků v Evropě.

I v České republice tak dochází k situaci, kdy jsou po výrobci, ze strany plátců stále častěji vyžadovány důkazy o efektivitě pro zařazení do úhrad a příslušné orgány (v ČR notifikované osoby), jsou při posuzování shody konfrontovány s nedostatkem klinických důkazů vysoké úrovně, zvláště u zdravotnických prostředků s vysokým rizikem.

V praktické části této práce bylo uvedeno, že v České republice neexistuje HTA agentura, která by byla součástí procesního schvalování, a tak požadavky, které jsou v současné době požadovány, musí být výrobce schopen zajistit sám.

Posouzení technologií je časově náročné a náročné na zdroje, takže je důležité rozumné vyhodnocení potenciálu zdravotnického prostředku. Neexistuje žádný algoritmus, který by určoval, který zdravotnický prostředek by se měl posoudit, do jaké míry a jakými nástroji. Obecně platí, že zdravotnický prostředek s vysokým rizikovým zatříděním a potenciálem pro velké klinické přínosy nebo zdravotnické prostředky s výrazným nákladovým dopadem mají prioritu. To prokazuje i současné zatřídění zdravotnických prostředků do čtyř rizikových tříd (I, IIa, IIb, III), kdy se zvyšujícím se potenciálním rizikem zdravotnického prostředku se zvyšuje riziková třída i požadavky na prokázání bezpečnosti.

Jedním z cílů práce bylo zanalyzování současných používaných metod pro včasné posuzování zdravotnických prostředků. Určitou zajímavostí byla odlišnost získávaných informací. Některé studie se zaměřovaly na velmi včasné hodnocení, které primárně přináší informace pouze výrobci. Nevýhodou těchto studií bylo jejich omezené množství. Omezený počet studií, zaměřen na výrobce, je nejspíš dáno neochotou výrobců zveřejňovat taková data, což je škoda, protože nemůže být plně zhodnocen potenciál a přínos (např. pro tuto situaci platí výrok Vallejo-Torrese [8], který ve svém článku napsal, „že není nutné vidět metody

jako izolované volby, ale jako sadu nástrojů“, a s tímto jeho tvrzením naprosto souhlasím. V jedné studii se tvrdilo, že zdravotnické technologie a léčiva jsou si pro potřeby HTA podobná, a byla hodnocena jednotně, stejnými nástroji. Poznatky ze studie MATCH [5] toto tvrzení vyvrátili a prokázali specifickou léčiv a prostředků nejen v rané fázi. Velmi často byla ve studiích prosazována metoda AHP. Hummel a kolektiv multikriteriální analýzu použili u rakoviny prsu, a jejich výsledky se promítly do 3 studií, které uváděly použití AHP, jako jedinou vhodnou. S tímto tvrzením ale nesouhlasím, AHP je možná nejvyužívanější metodou, ale rozhodně s ní nelze provést všechna rozhodnutí.

Pre-market tedy vychází z nástrojů HTA. Pro vytvoření doporučující metodiky byly předmětem zájmu nejen studie, ale bylo zkoumáno několik organizací, které jsou součástí posuzovacího systému, a které kodifikovaly svůj přístup k hodnocení zdravotnických prostředků. Obecně můžeme říci, že v premarket existují tři fáze.

První je jasné vymezení otázek a cílových skupin, které je třeba při hodnocení posoudit. Pacienti, intervence, komparátory, výsledky, časové rozvržení a stanovení, které mají být vyhodnoceny, musí být jasně specifikovány. Indikace pro zdravotnický prostředek, názory odborníků (stejně jako pacientů) a tvrzení o výhodách nového přístroje by měly být brány v úvahu při zvažování přínosů a rizik. Při hodnocení je důležité, aby byl důraz kladen na výsledky, které jsou klinicky významné pro pacienty a byly v nich specifikovány i nejdůležitější přínosy, rizika a výsledky, které jsou důležité pro celkové posouzení zdravotnického prostředku.

Dalším krokem je vyhodnocení dostupných důkazů o zdravotnickém prostředku. Výrobci by pro zpracování správné dokumentace měli vybírat hlavně takové studie, které podporují konkrétní pohled nebo zdůrazňují konkrétní výsledky vztažené ke zdravotnickému prostředku. Výběru by mělo přecházet komplexní a systematické hodnocení všech klinických studií zdravotnického prostředku, aby se vyloučila předpojatost při identifikaci, výběru a interpretaci výsledků. Cílem je poskytnout důkladnou a nestrannou syntézu dostupných důkazů, která definuje silné stránky a omezení nového zdravotnického prostředku a pokud možno, poskytne nejlepší odhady a rozsahy nejistoty pro svou klinickou účinnost a efektivitu nákladů.

V rámci zpracování praktické části bylo zjištěno, že metody pro provádění systematických recenzí se také liší. Někteří výrobci vyhledávají nepublikované údaje s cílem omezit zkreslení publikace a jiné skupiny explicitně vyloučí nepublikované údaje, protože nejsou přezkoumány a mohou představovat zkreslené posouzení údajů. Většina studií se přesto shodovala v tom, že v ideálním případě by rozhodnutí o klinické účinnosti nových zdravotnických prostředků měla pocházet z recenzovaných publikací, které uvádí zprávy z několika velkých multicentrických randomizovaných studiích, které porovnávají komparativní prostředek se současnou standardní klinickou praxí v časovém období dostatečně dlouhém k posouzení daného onemocnění. Tyto údaje jsou však zřídka k dispozici.

Provádění systematických rešerší nelze harmonizovat, a pro výrobce, kteří nemají dostatečné zkušenosti a poznatky s jejich zpracováním je příznivějším postupem provádění systematických přehledů

Pro hodnocení nákladů je potřebná určitá forma modelování k odhadu efektivity nákladů nového zařízení, protože údaje o charakteristikách pacientů, standardech péče i nákladech se liší napříč různými systémy zdravotní péče a nelze z nich tedy vycházet.

Přítomná je i určitá absence některých dat. Častým ekonomickým modelem v pre-market hodnocení jsou analýzy, které převádí všechny výsledky na, ve zdravotnictví hojně používané, QALY, které umožňuje odhadnout přírůstkové náklady na QALY spojené s použitím nového zařízení. Údaje potřebné pro takové analýzy nákladů zahrnují odhady účinnosti zdravotnického prostředku v porovnání se standardem péče. Pro vyhodnocení těchto nejistot vstupů se využívají zmíněné analýzy citlivosti, nebo se odhadují pomocí pravděpodobnostních modelovacích technik. Ken Redeskop ve své studii [5] zmiňuje metodu headroom jako účinný nástroj pro velmi časně posuzování. Metoda odhaduje maximální částku prostředku a pracuje s WTP a QALY, pro vyhodnocení. Mohla by být nejspíš významným nástrojem hlavně pro výrobce, a výsledky by se mohly dále zpracovávat. V žádné jiné studii se ale tato metoda nepoužila, určitě by bylo vhodné jí dále rozpracovat a zjistit její potenciál.

V poslední fázi jsou všechny tyto vyhodnocené důkazy předmětem pro rozhodování regulačních subjektů, kterým tak umožňují přijímat rozhodnutí, která jsou založena na důkazech a odráží tak hodnotu populace, kterou zastupují. Pokud existují vysoce kvalitní důkazy, které ukazují, že nový zdravotnický prostředek jasně přispívá ke zlepšení zdravotního stavu a vede k úsporám nákladů pro systém zdravotní péče, je zde jen málo sporů nad rozhodnutím o jeho schválení.

Tento přísnější regulační přístup se odráží i do podmínek České republiky. Současný stav, je umocněn faktem, že není legislativně dána aktivita HTA subjektu v systému zdravotnictví v oblasti zdravotnických prostředků. Včasné posuzování zdravotnických technologií obecně použitelnými metodami, nebo přístupy a jejich postupy tak nemá žádný nástroj, ani doporučení a metody HTA a jejich využití jsou pro většinu výrobců velkou neznámou. Současný proces prokázání shody se na důkazy nejvíce dotýká III rizikových tříd, od kterých se žádá rozsáhlé technologické a klinické testování. Rizikové třídy I, IIa, IIb mají v jejím poměru relativně snazší požadavky pro uvedení na trh.

V práci bylo potvrzeno, že notifikované osoby vyžadují v rámci přísnějších požadavků dostatečné klinické důkazy, které prokazují bezpečnost a přínos zdravotnického prostředku pro populaci a které se zvyšují se vzestupnou rizikovostí zdravotnických prostředků. Výrobci z velké části tyto požadavky nevědomě nesplní, a zprávy v předloženém klinickém hodnocení nejsou adekvátní a dostatečné. Tento fakt, má za následek zvyšování časové náročnosti uvedení prostředku na trh a v mnohých případech i zvýšení nákladů na dodatečné hodnocení. Stejně tak tomu v některých případech může dojít i při žádosti o úhradu. Proplácení zdravotnických prostředků prostřednictvím úhradového mechanismu nemusí být při nedostatečné dokumentaci zaručeno. Po výrobci tak mohou být požadovány další studie, které prokazují a dokumentují příznivou analýzu nákladů a přínosů pro pacienty, poskytovatele zdravotní péče nebo dokonce celospolečenské náklady.

Porovnáme-li tento stav u léčivých přípravků, setkáme se s opačnou situací. Léčiva jsou velmi nákladným i časově zatěžujícím procesem s přímým vlivem na zdraví pacienta. Proto jsou velmi regulována a procesy během jejich vývoje jsou přísné a propracované. V této oblasti funguje i výrazná spolupráce mezi státy. Povaha léčiv je naprosto odlišná a prokazování je v tomto případě snazší, neboť jako chemické substance se nejen dobře klasifikují, ale pracují na ověřených reakcích. Při jejich vývoji a v celém životním cyklu jsou zastoupeny prvky HTA, které jsou prakticky využívány. Oproti tomu je posuzování účinků

u zdravotnických prostředků obtížnější, protože dochází k různým kombinacím účinků. Přesto bychom si měli vzít z léčiv příklad, že zakotvení HTA do systému pro zdravotnické prostředky není nemožné. Tento rozdíl mezi léčivy a zdravotnickými prostředky více specifikoval L. Pechia ve své studii [6].

Na základě analýzy současného stavu si troufám tvrdit, že je vědecky podloženo, že v celém světě existuje veliké množství prostředků, které nejsou dostatečně využívány a nejsou tak prokázány jejich vlivy na pacienta. Pro pacienty jsou takové prostředky potencionálním nebezpečím. HTA může ty, které nejsou bezpečné a účinné, nebo jsou rizika příliš vysoká vzhledem k prokázaným přínosům z trhu odstranit, nebo inovovat v souladu s EBM. Od začátku vývoje by se měla systematicky získávat a zpracovávat taková data, která tohoto cíle mohou dosáhnout. Pro výrobce má tento koncept očekávaný přínos v tom, že dojde ke zvýšení hodnoty a množství dostupných informací, což sníží míru jeho nejistoty.

Pro správné uchopení pre-market hodnocení v České republice chybí pro některé zdravotnické prostředky dostatek místních a regionálních údajů, které mohou prokázat inkrementální přínos pro celkovou populaci. Stejně tak je přítomen i nedostatek objektivních údajů konkrétního onemocnění a pro výrobce tím neexistují dostatečné údaje ze kterých by se dalo vycházet. Problémem je i nedostatečný přístup k existujícím zprávám. Přínosné informace jsou tak dostupné převážně ze zahraničních studií a proběhlých hodnocení, kde se ale setkáváme v určitých situacích s rozdílností vstupních dat, kde je nutná jejich úprava. Pro správnou úpravu je ale potřeba určitých zkušeností metod a procesů z oblasti HTA, a tím narážíme na další překážku. Absence reálných aplikací a zkušeností z této oblasti vrhá výrobce do nevýhodného postavení v současném stavu. Výrobci s těmito postupy a procesem posuzování nemají ve většině případů žádné zkušenosti nebo jsou zkušenosti natolik malé, že přínosné posuzování nevytváří, nebo je prováděno nedostatečně až nevhodně. Typická je v tomto směru i určitá nechuť ke změně zaběhlé praxe, nedostatečná motivace k zahájení takového přístupu a skepse ze strany výrobců, kteří vnímají tyto regulační kroky jako omezování jejich činnosti a nevnímají v tomto případě žádné, pro ně výrazné, přínosy. Všechny tyto stavy ztěžují vznik základů pro včasné posuzování na našem území. Paradoxem je, že včasné posuzování je přínosem a hlavním zdrojem informací hlavně pro samotné výrobce, nikoliv jeho omezujícím faktorem. Výrobci se zvyšuje podvědomost o specifikaci jeho vyvíjeného zdravotnického prostředku, je tak schopen zavčas ovlivnit jeho design a účinnost, mohou být objevena nová potencionální rizika, ke kterým se včasně vytvoří nápravná opatření. Předejde se tím k případnému výskytu nežádoucího rizika a s tím spojenými náklady.

Současný stav by výrazně zlepšilo nové postavení Ministerstva zdravotnictví k aktuální situaci. Vytvořením zastupující agentury HTA, která tuto činnost bude spravovat na úrovni českého veřejného zdravotnictví a která tyto procesy usnadní a sjednotí jejich požadavky. Na trhu zdravotnických prostředků by touto intervencí došlo k vytvoření transparentního systému, který zohlední zájmy všech zainteresovaných stran a zároveň se stane součástí vznikajícího medicínského standardu ve zdravotnictví na úrovni celosvětového EBM. Je nutné dostat do podvědomí českého zdravotnictví v oblasti prostředků, že HTA je důležitým zdrojem informací, který kooperuje s medicínou založenou na důkazech a významné podklady pro tyto informace vznikají právě vývojem a jeho posuzováním.

Navržený model čerpá tedy nejen z prvků Core Modelu, projektu MATCH a studií, ale byly využity i dostupné informace a poznatky z agentur, které se tímto hodnocením aktivně zabývají a které jsou součástí zdravotnického systému (FDA, NICE). Tvrdě nasadit celý koncept early assessment na současné podmínky by nebylo reálné. Za prvé z důvodu aktuálního postoje státu a zainteresovaných osob k HTA hodnocení a za druhé z důvodu finanční i organizační náročnosti na zavedení, která si v případě pozitivního vývoje českého zdravotnictví vyžádá mnoho let práce na zapojení do praxe.

Navržená metodika v sobě obsahuje tři výše uvedené části, ze kterých posuzování zdravotnických prostředků ve vývoji vychází. Obsahuje v sobě tedy jasné vymezení otázek a cílových skupin, které je třeba při hodnocení posoudit. Dále vyhodnocení dostupných údajů a jako poslední je možnost transponovat tyto vyhodnocené důkazy jako předmět pro rozhodování regulačních subjektů.

V práci byl pominut fakt, že některé chyby jsou způsobené lidským faktorem, odpovědností a přístupem. Uvažován byl pouze aktuální stav nedostatečně provedených hodnocení a posuzování s cílem předejít těmto stavům. Proto metodika vytváří přehled důležitých oblastí s doporučením nejvhodnějších metod pro získání potřebných dat.

Navržený koncept snadným a jednoduchým způsobem shrnuje základní poznatky early assessment, a i přes nepovinnost dodržení těchto postupů je schopný být významným nástrojem, který za pomoci vytvořených otázek a doporučených metod může zajistit dostatečně silné důkazy jak pro samotného výrobce, tak její výstupy mohou být součástí dokumentace při žádosti o posouzení. Na vybraném zdravotnickém prostředku (TEP kolenní implantát) byla provedena názorná ukázka některých částí, ale její plné zpracování v reálné praxi je zajímavým základem pro vědeckou práci. Je ale možné, že se bude narážet na neochotu výrobců, neboť v rámci práce musí být zpracovány citlivé údaje, které výrobci nemají zájem zveřejňovat. TEP kolenní implantát byl vybrán pro svojí vysokou rizikovost a pro to, že je vyráběn v České republice.

Dalším z cílů bylo vytvoření metodiky, která bude obecná a aplikovatelná do všech rizikových tříd. Jelikož jsou rizikové třídy „nadřazeny“ těm méně rizikovým, z logiky věci vyplývá, že byl tento bod splněn. Z pohledu požadavků státu na rizikové třídy a z konceptu zpracování metodiky lze ale tvrdit, že význam sestavených otázek a doporučených metod má hlavní váhu a přínos pro vyšší rizikové třídy. Použití metodiky u I. rizikové třídy je samozřejmě možné, ale bude potřeba dostatečné modifikace návrhu, neboť plné zpracování je v tomto případě spíše zatěžující činností s téměř nulovými výsledky, neboť nejnižší rizikové prostředky třídy I nevyžadují tak rozsáhlé a hluboké testování.

Na samotný závěr lze tedy říci, že současný trend ve světovém zdravotnictví směřuje k posílení úlohy HTA v oblasti vývoje zdravotnických prostředků a Česká republika by v tomto směru měla vyvinout vyšší míru aktivity, neboť je v jejím zájmu zastoupeno zdraví české populace.

5 ZÁVĚR

V rámci diplomové práce byl nejprve zpracován popis současného stavu a legislativních požadavků pro vývoj a vstup zdravotnických prostředků na trh v EU a v ČR. Teoretická část také popisuje současné postavení HTA v České Republice, a zároveň i současnou roli pre-market hodnocení v českém zdravotnictví.

V práci byly dále analyzovány současné postupy využívané v pre-market hodnocení zdravotnických technologií ve světě. Pro důkladnou analýzu metod byly použity databáze PubMed, WebOfScience, Medline a SpringerLink. Seznam obecně používaných metod je v samostatné kapitole č. 2 – Metody.

Navržené metody, které mají být použity pro vyplnění navržené metodiky, byly vybrány z předcházející analýzy a modifikovány pro podmínky České republiky.

Pro vlastní vytvoření metodiky byly navázány tři významné spolupráce na území České republiky. Využity byly také základní prvky z Core Modelu a poznatky z Britské agentury NICE a Amerického úřadu FDA. Další informace byly čerpány z výše uvedených databází.

Vytvořená doporučující metodika se skládá ze sedmi základních specifických oblastí, které jsou doplněné o jednu úvodní obecnou oblast. Každá samostatná oblast v sobě obsahuje tři základní části, nejdříve popis a charakteristiku, poté jasné vymezení výzkumných otázek s informacemi, které je třeba při hodnocení posoudit a jako poslední jsou navržené metody, které umožní vyhodnocení údajů.

Pro praktickou aplikaci navržené metodiky byl vybrán TEP kolenní implantát. Pro obsáhlost a komplexnost metodiky byly provedeny pouze vybrané části. Pro plné znázornění byla vytvořena metodika na které jsou provedeny jednotlivé vstupující činnosti a části, ve kterých by k posuzování mělo docházet. Navržená metodika neupravuje legislativní požadavky a měla by probíhat souběžně se zákonem stanovenými požadavky a předpisy na proces vývoje.

Cílem práce bylo vytvoření harmonizovaného přístupu pro hodnocení zdravotnických prostředků v podmínkách České republiky, což bylo úspěšně provedeno.

ZDROJE

- [1] Markiewicz, Katarzyna, Janine A. van Til, and Maarten J. IJzerman. "Medical devices early assessment methods: systematic literature review." *International journal of technology assessment in health care* 30.02 (2014): 137-146.
- [2] PIETZSCH, Jan B. a M. Elisabeth PATÉ-CORNELL. Early technology assessment of new medical devices. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* [online]. 2008, **24**(01), 36-44 [cit. 2016-12-03]. DOI: 10.1017/S0266462307080051. ISSN 0266-4623. Dostupné z: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0266462307080051
- [3] Hartz, Susanne, and Jürgen John. "Public health policy decisions on medical innovations: What role can early economic evaluation play?." *Health Policy* 89.2 (2009): 184-192.
- [4] IJzerman, Maarten J., and Lotte MG Steuten. "Early assessment of medical technologies to inform product development and market access." *Applied health economics and health policy* 9 (2011): 331-347.
- [5] KIRISITS, Andreas a W. Ken REDEKOP. The Economic Evaluation of Medical Devices. *Applied Health Economics and Health Policy* [online]. 2013, **11**(1), 15-26 [cit. 2016-12-03]. DOI: 10.1007/s40258-012-0006-9. ISSN 11755652. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s40258-012-0006-9>
- [6] Pecchia, Leandro, and Michael P. Craven. "Early stage Health Technology Assessment (HTA) of biomedical devices. The MATCH experience." *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering May 26-31, 2012, Beijing, China*. Springer Berlin Heidelberg, 2013.
- [7] SONNENBERG, F. A. a J. R. BECK. Markov Models in Medical Decision Making: A Practical Guide. *Medical Decision Making* [online]. 1993, **13**(4), 322-338 [cit. 2016-12-05]. DOI: 10.1177/0272989X9301300409. ISSN 0272989x. Dostupné z: <http://mdm.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/0272989X9301300409>
- [8] PECCHIA, Leandro, Jennifer L MARTIN, Angela RAGOZZINO, Carmela VANZANELLA, Arturo SCOGNAMIGLIO, Luciano MIRARCHI a Stephen P MORGAN. User needs elicitation via analytic hierarchy process (AHP). A case study on a Computed Tomography (CT) scanner. *BMC Medical Informatics and Decision Making* [online]. 2013, **13**(1), - [cit. 2016-12-05]. DOI: 10.1186/1472-6947-13-2. ISSN 14726947. Dostupné z: <http://bmcmmedinformdecismak.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6947-13-2>
- [9] GIRLING, Alan, Terry YOUNG, Celia BROWN a Richard LILFORD. Early-Stage Valuation of Medical Devices: The Role of Developmental Uncertainty. *Value in Health* [online]. 2010, **13**(5), 585-591 [cit. 2016-12-05]. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2010.00726.x. ISSN 10983015. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301510601003>
- [10] Medical device. Health technology assessment [online]. World Health Organization. c2017. [cit. 2016-05-27]. Dostupné z: http://www.who.int/medical_devices/assessment/en/

- [11] *Evropská komise: Právní předpisy* [online]. 2015 [cit. 2016-05-27].
- [12] KRÁL, Jakub. *Farmaceutické právo*. Praha: Erudikum, 2014. ISBN 9788090589704.
- [13] PEŠEK, Jaromír a Jiřina PAVLÍKOVÁ. *Naše zdravotnictví a lékárenství v EU*. Praha: Grada, 2005. ISBN 8024713926.
- [14] *Zákony pro lidi: Sbírka zákonů ČR v aktuálním konsolidovaném znění* [online]. 2016 [cit. 2016-05-24]. Dostupné z: www.zakonyprolidi.cz
- [15] *Elektrotechnický zkušební ústav* [online]. [cit. 2016-05-25]. Dostupné z: www.ezu.cz
- [16] JUDr. CELERÝN, Jakub. *Epravo.cz: © EPRAVO.CZ – Sbírka zákonů, judikatura, právo* [online]., 2015 [cit. 2016-05-24]. Dostupné z: www.epravo.cz
- [17] MNOŽIL, Bc. Lukáš. *Certifikace zdravotnických prostředků*. Praha, 2009. Diplomová práce. Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta. Vedoucí práce Ing. Tomáš Schwarz.
- [18] POHL, Doc. MUDr. Ivan. *Metody posuzování návrhu nového výrobku-zdravotnického prostředku*. Brno, 2011. Dostupné také z: http://www.projekt-endoskopie.cz/attachment/KA_Metody_Posuzovani_Navrhu_Noveho_ZP.pdf
- [19] POHL, Doc. MUDr. Ivan. *Od prototypu zdravotnického prostředku k pacientovi: Legislativa EU*. Hradec Králové, 2015. Dostupné také z: <http://ctbt.cz/wp-content/uploads/2015/11/zdravotnickeprostredky20140314.pdf>
- [20] *Zdravotnický deník* [online]. 2015. Dostupné z: <http://www.zdravotnickydenik.cz/2015/07/uh rady-zdravotnickych-prostredku-ziskaji-jasna-pravidla-usporit-by-se-tak-melo-az-sest-miliard/>
- [21] GOODMAN, PH.D, Clifford S. *HTA 101: Introduction to Health Technology Assessment*. 3rd. Bethesda, Virginia, USA: National Library of Medicine (US), 2014. Dostupné z: <http://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/>
- [22] BANTA, David. The development of health technology assessment. *Health Policy* [online]. 2003, **63**(2), 121-132 [cit. 2016-12-08]. DOI: 10.1016/S0168-8510(02)00059-3. ISSN 01688510. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168851002000593>
- [23] KUBÁTOVÁ, PH.D., Ing. Ivana. *Využití hodnotového inženýrství a multikriteriálního rozhodování při hodnocení zdravotnické techniky*. Kladno, 2015. Disertační práce. České vysoké učení technické Fakulta biomedicínského inženýrství. Vedoucí práce Doc. Ing. Juraj Borovský, Ph.D.
- [24] *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* [online]. C2017. [cit. 2016-05-05]. Dostupné z: <http://www.inahta.org/European network for Health Technology Assessment>), HTAi (Health Technology Assessment International), INATHA (The International Network of AgenciesforHealth Technology Assessment), ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research), Euroscan.
- [25] Institute od Health Economics and Technology Assessment: Přednášky a semináře. *IHETA* [online]. Praha 2: Allstar Group, 2010 [cit. 2016-12-10]. Dostupné z: <http://hta.iheta.org/sit-hta>
- [26] Institute od Health Economics and Technology Assessment: Síť HTA. *IHETA* [online]. Praha 2: Allstar Group, 2013 [cit. 2016-12-10]. Dostupné z: <http://hta.iheta.org/sit-hta>

- [27] VAIDYA, Omkarprasad S. and Sushil KUMAR. Analytic hierarchy process: An overview of applications. *European Journal of Operational Research* [online]. 2006, vol. 169, no. 1, pp. 1–29. ISSN 03772217. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejor.2004.04.028
- [28] SCHMIDT, Katharina, Ines AUMANN, Ines HOLLANDER, Kathrin DAMM a J.-Matthias Graf VON DER SCHULENBURG. Applying the Analytic Hierarchy Process in healthcare research: A systematic literature review and evaluation of reporting. *BMC Medical Informatics and Decision Making* [online]. 2015, **15**(1), - [cit. 2016-12-10]. DOI: 10.1186/s12911-015-0234-7. ISSN 14726947. Dostupné z: <http://www.biomedcentral.com/1472-6947/15/112>
- [29] VÍCEKRITERIÁLNÍ ANALÝZA VARIANT ZA JISTOTY, 2006, dostupné z: www2.ef.jcu.cz/~jfrieb/rmp/data/teorie_oa/VICEKRIT_HODNOCENI.pdf
- [30] BRODTKORB, Thor-Henrik. Cost-effectiveness analysis of health technologies when evidence is scarce. 2010.
- [31] CLAXTON, Karl, Mark SCULPHER, Chris MCCABE, Andrew BRIGGS, Ron AKEHURST, Martin BUXTON, John BRAZIER a Tony O'HAGAN. Probabilistic sensitivity analysis for NICE technology assessment: not an optional extra. *Health Economics* [online]. 2005, **14**(4), 339-347 [cit. 2016-12-11]. DOI: 10.1002/hec.985. ISSN 10579230. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/hec.985>
- [32] Ríos-Insua, Sixto, Antonio Jiménez, and Alfonso Mateos. "Sensitivity analysis in a generic multi-attribute decision support system." *Advances in decision technology and intelligent information systems* 4 (2003): 31-35.
- [33] CHENG, Michael. *Medical device regulations: global overview and guiding principles*. Geneva: World Health Organization, c2003. ISBN 9241546182.
- [34] QM Profi, Principi certifikace dle ISO 13485 [online].c2017. - [cit. 2017-05-11]. Dostupné z: https://www.qmprofi.cz/33/principy-certifikace-dle-iso-13485-uniqueidgOke4NvrWuOKaQDKuox_Z-7_H6FliPjcJyFACj915Bk/?uri_view_type=4
- [35] ISO 13485. *Institut pro testování a certifikaci a. s.* [online]. Zlín, 2017 [cit. 2017-03-29]. Dostupné z: <http://www.itczlin.cz/iso-13485>
- [36] Nová verze ISO 13485:2016 již publikována. *LRQA - Lloyd's Register LRQA* [online]. London, 2016 [cit. 2017-03-29]. Dostupné z: <http://www.lrqa.cz/novinky/2016/nova-iso-13485-2016-publikovana.aspx>
- [37] *Zdravotnické prostředky - Systémy managementu kvality - Požadavky pro účely předpisů: ČSN EN ISO 13485 ed. 2 (855001)*. Ed. 2. 2016.
- [38] Příručka pro klienty ITC 2016; Posuzování shody zdravotnických prostředků dle směrnice Rady 93/42/EHS, ve znění pozdějších předpisů; Institut pro testování a certifikaci a.s. Česká republika
- [39] Certifikace zdravotnických prostředků. *Elektrotechnický zkušební ústav* [online]. Praha [cit. 2017-03-29]. Dostupné z: <http://ezu.cz/produkty/zdravotnicke-prostredky/>
- [40] What is the MaRS excite? [online]. c2017. MaRS Excite [cit. 2017-03-29]. [MaRS dostupné z <https://www.marsdd.com/systems-change/mars-excite/mars-excite/>](https://www.marsdd.com/systems-change/mars-excite/mars-excite/)
- [41] BACKHOUSE, Martin E., Michael WONDER, Edward HORNBLY, Anne KILBURG, Michael DRUMMOND a Friedrich Karl MAYER. Early Dialogue Between the Developers of New Technologies and Pricing and Reimbursement Agencies: A Pilot Study. *Value in Health* [online]. 2011, **14**(4), 608-615 [cit. 2017-04-18]. DOI:

- 10.1016/j.jval.2010.11.011. ISSN 10983015. Dostupné z:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S109830151000080X>
- [42] The Device development process [online]. 2014. U.S. Food and Drug Administration. c2017 [cit. 2017-04-18]. Dostupné z:
<https://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Devices/ucm405378.htm>
- [43] NASS, Rich. *Medical Device Prototyping for Clinical Trials* [online]. 2010. Medical device and diagnostic industry. [cit. 2017-04-18]. Dostupné z:
<http://www.mddionline.com/article/medical-device-prototyping-clinical-trials>
- [44] KAPLAN, A. V. Medical Device Development: From Prototype to Regulatory Approval. *Circulation* [online]. 2004, **109**(25), 3068-3072 [cit. 2017-04-09]. DOI: 10.1161/01.CIR.0000134695.65733.64. ISSN 00097322. Dostupné z:
<http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.0000134695.65733.64>
- [45] KUMAR, Mukesh. MATTHEWS, Michael. *Global Development of an Innovative Medical Device for the US Market* [online]. 2011. Regulatory Affairs Professionals Society: Driving Regulatory Excellence. C2017 Dostupné z:
file:///C:/Users/Kate%C5%99ina/Downloads/focus_Dec11_14-19%20(1).pdf
- [46] EUnetHTA Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model ® version 3.0 (Pdf); 2016. Dostupné z: www.htacoremodel.info/BrowseModel.aspx
- [47] LAMPE, Kristian, Marjukka MÄKELÄ, Marcial Velasco GARRIDO, et al. The HTA Core Model: A novel method for producing and reporting health technology assessments. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* [online]. 2009, **25**(S2), 9-20 [cit. 2017-05-11]. DOI: 10.1017/S0266462309990638. ISSN 02664623. Dostupné z:
http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0266462309990638
- [48] MOHANDAS A, FOLEY KA. *Medical Devices: Adapting to the Comparative Effectiveness Landscape*. *Biotechnology healthcare*. 2010;7(2):25-28. [cit. 2017-05-11]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2899795/>
- [49] Fraunhofer Institute for Manufacturing Engineering and Automation IPA, c2017. [cit. 2017-05-11]. Dostupné z:
http://www.ipa.fraunhofer.de/en/medbio_quality_regulatory.html
- [50] KAMM, Daniel. P.E., C.Q.A. *An Introduction to Risk/Hazard Analysis for Medical Devices* [online]. 2005. KAMM & ASSOCIATES International FDA Consulting. [cit. 2017-05-11]. Dostupné z: <http://www.fda-consultant.com/risk1.pdf>
- [51] EUnetHTA Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model ® version 3.0 (Pdf); 2016. Dostupné z: www.htacoremodel.info/BrowseModel.aspx
- [52] *Document: Medical Device Clinical Studies* [online]. National Innovation Centre NHS. C2012. [cit. 2017-05-11]. Dostupné z:
<http://knowledge.nic.nhs.uk/documentDetails.aspx?docId=22>
- [53] *Clinical Trials Toolkit* [online]. National institute for Health Research. c2017. [cit. 2017-05-11]. Dostupné z: <http://www.ct-toolkit.ac.uk/>
- [54] *Premarket Approval (PMA)* [online]. 2002. Medical Devices. Device Advice: Comprehensive Regulatory Assistance. U.S. Food Drug Administration. [cit. 2017-05-11]. Dostupné z:

- <https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/PremarketSubmissions/PremarketApprovalPMA/default.htm>
- [55] MAHAN, Vicki L. Clinical Trial Phases. *International Journal of Clinical Medicine* [online]. 2014, **05**(21), 1374-1383 [cit. 2017-05-11]. DOI: 10.4236/ijcm.2014.521175. ISSN 2158-284x. Dostupné z: <http://www.scirp.org/journal/PaperDownload.aspx?DOI=10.4236/ijcm.2014.521175>
- [56] https://predmety.fbmi.cvut.cz/sites/default/files/predmet/3333/prednasky/17PMSHZTA_20170308_143000_866597c5c9e9c5aca7417abf044414c6.pdf
- [57] https://predmety.fbmi.cvut.cz/sites/default/files/predmet/3333/prednasky/17PMSHZTA_20170320_164748_39d7e5ed2af63b1cd3816e43deb1aded.pdf
- [58] ZWAHLEN, Marcel, Andrew RENEHAN a Matthias EGGER. Meta-analysis in medical research: Potentials and limitations. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* [online]. 2008, **26**(3), 320-329 [cit. 2017-04-23]. DOI: 10.1016/j.urolonc.2006.12.001. ISSN 10781439. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1078143906002961>
- [59] DEKKER, Marcel STANGL. Dalene, BERRY. Donald. Meta-Analysis in Medicine and Health Policy [online]. NY, 2000. DUKE Trinity College of Arts Sciences, c2017. Dostupné z: <http://www2.stat.duke.edu/~dalene/prof/books/metabook/metabook.pdf>
- [60] SHEA, Beverley J, Jeremy M GRIMSHAW, George A WELLS, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology* [online]. 2007, **7**(1), - [cit. 2017-04-23]. DOI: 10.1186/1471-2288-7-10. ISSN 14712288. Dostupné z: <http://bmcmmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2288-7-10>
- [61] HTA 101: Introduction to Health Technology Assessment. B. Early Health Care Technology Assessment. U.S. National Library of Medicine, HTA 101: Glossary [online]. 2017. Dostupné z: <http://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/ta101014.html>
- [62] POTOMKOVÁ, Jarmila. Pediatrie pro praxi: Význam systematických přehledů pro medicínu založenou na důkazech. *Solen Medical Education* [online]. Olomouc, 2004 [cit. 2017-05-11]. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/ped/2004/02/17.pdf>
- [63] STERNE, Jonathan A.C, David GAVAGHAN a Matthias EGGER. Publication and related bias in meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology* [online]. 2000, **53**(11), 1119-1129 [cit. 2017-04-23]. DOI: 10.1016/S0895-4356(00)00242-0. ISSN 08954356. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895435600002420>
- [64] ISO 9001 – Systém managementu kvality: LRQA Business Assurance - Standardy a schémata. *Lloyd's Register LRQA* [online]. Londýn, c2017 [cit. 2017-05-11]. Dostupné z: <http://www.lrqa.cz/standardy-a-schemata/iso9001/>
- [65] Zdravotnické prostředky: Aktuální legislativa. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. Praha, c2010 [cit. 2017-05-11]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/zdravotnicke-prostredky/aktualni-legislativa-cr>
- [66] CONCATO, John, Nirav SHAH a Ralph I. HORWITZ. Randomized, Controlled Trials, Observational Studies, and the Hierarchy of Research Designs. *New England Journal of Medicine* [online]. 2000, **342**(25), 1887-1892 [cit. 2017-04-23]. DOI:

- 10.1056/NEJM200006223422507. ISSN 00284793. Dostupné z:
<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM200006223422507>
- [67] BENSON, Kjell a Arthur J. HARTZ. A Comparison of Observational Studies and Randomized, Controlled Trials. *New England Journal of Medicine* [online]. 2000, **342**(25), 1878-1886 [cit. 2017-04-23]. DOI: 10.1056/NEJM200006223422506. ISSN 00284793. Dostupné z:
<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM200006223422506>
- [68] *Randomizované kontrolované studie*. [online]. MEDVIK.MeSH deskriptor [publikační typ]. MeSH 2017. 2008. Dostupné z: <http://www.medvik.cz/bmc/link.do?id=D016449>
- [69] FRIEBELOVÁ, Jana. *Jednokriteriální rozhodování za rizika a nejistoty*. [online]. Tvorba a softwarová podpora projektů. Vícekriteriální hodnocení variant, [2017-05-11]. Dostupné z:
http://www2.ef.jcu.cz/~jfrieb/rmp/data/teorie_oa/RIZIKO_NEJISTOTA_JEDNOKRITER.pdf
- [70] DAVID R. CHALLONER, M.D., AND WILLIAM W. VODRA, J.D., Medical Devices and Health — Creating a New Regulatory Framework for Moderate-Risk Devices. [online]. 2011, [cit. 2017-04-23]. DOI: 10.1056/NEJMp1109150. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1109150#t=article>
- [71] RABE, E., H. PARTSCH, M. JÜNGER, et al. Guidelines for Clinical Studies with Compression Devices in Patients with Venous Disorders of the Lower Limb. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* [online]. 2008, **35**(4), 494-500 [cit. 2017-04-23]. DOI: 10.1016/j.ejvs.2007.08.006. ISSN 10785884. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1078588407005345>
- [72] HENEGHAN, C., M. THOMPSON, M. BILLINGSLEY a D. COHEN. Medical-device recalls in the UK and the device-regulation process: retrospective review of safety notices and alerts. *BMJ Open* [online]. 2011, **1**(1), e000155-e000155 [cit. 2017-04-23]. DOI: 10.1136/bmjopen-2011-000155. ISSN 20446055. Dostupné z: <http://bmjopen.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmjopen-2011-000155>
- [73] ROZSEK, B., BRUIJN, de A.C.P., POT, J.W.G.A., DRONGELEN, van A.W.. *Assessment of technical documentation of Class III medical device* [online]. 2010. National Institute for Public Health and the Environment, 2017-05-11. Dostupné z: <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/360050021.pdf>
- [74] <http://www.fbmi.cvut.cz/e/pouziti-technicky-norem-ve-zdravotnictvi-oblast-zkusebnictvi-a-pusobnosti-ezu-praha/1847.pdf>
- [75] What-if Analysis, 2015, [online]. Management Mania. c2017. 2017-05-11. Dostupné z: <https://managementmania.com/cs/co-kdyz-analyza-what-if-analysis>
- [76] Create a fault tree analysis diagram - Visio Standard 2007. [online]. England 2017. Microsoft Office, 2017-05-11. Dostupné z: <https://support.office.com/en-us/article/Create-a-fault-tree-analysis-diagram-11d9daff-46ea-47f8-82de-e0b5e37ade20>
- [77] Metody analýzy rizik. [online]. [2017-05-11]. Dostupné z: file:///C:/Users/Kate%C5%99ina/Downloads/metody_analyzy_rizik.pdf

- [78] FRIEBELOVÁ, Jana. *Vícekriteriální rozhodování za jistoty, Část I* [online]. Tvorba a softwarová podpora projektů. Vícekriteriální hodnocení variant, 2017-05-11. Dostupné z: <http://www2.ef.jcu.cz/~jfrieb/tspp/data/teorie/Vicekritko.pdf>
- [79] JANDOVÁ, Věra. *AHP – její silné a slabé stránky* [online]. Olomouc 2012. Diplomová práce (Mgr.). Univerzita Palackého v Olomouci, Přírodovědecká fakulta, Katedra matematické analýzy a aplikací matematiky. [cit.2017-05-11]. Dostupné z: http://theses.cz/id/5j4i3e/Jandova_-_AHP_Jeji_silne_a_slabe_stranky.pdf
- [80] ŽIVĚLOVÁ, I. *Finanční analýza* [online]. Mendelova univerzita v Brně. Provozně ekonomická fakulta. Ústav podnikové ekonomiky. Elektronické studijní materiály [cit.2017-05-11]. Dostupné z: http://is.mendelu.cz/eknihovna/opory/zobraz_cast.pl?cast=62881
- [81] KUZMA, Jennifer, Jordan PARADISE, Gurusurthy RAMACHANDRAN, Jee-Ae KIM, Adam KOKOTOVICH a Susan M. WOLF. An Integrated Approach to Oversight Assessment for Emerging Technologies. *Risk Analysis* [online]. 2008, **28**(5), 1197-1220 [cit. 2017-05-11]. DOI: 10.1111/j.1539-6924.2008.01086.x. ISSN 02724332. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1539-6924.2008.01086.x>
- [82] MLÝNEK, Jiří. *Ekonomické hodnocení zdravotnických služeb a možností jeho využití při tvorbě zdravotní politiky v ČR* [online]. Ostrava, 2006. 3. Mezinárodní konference Řízení a modelování finančních rizik. VŠB-TU Ostrava. Ekonomická fakulta. Katedra financí. [cit. 2017-05-11]. Dostupné z: <https://www.ekf.vsb.cz/export/sites/ekf/rmfr/.content/galerie-dokumentu/2006/prispevky/Jiri.Mlynek.pdf>
- [83] MILTOVÁ, Lenka. *Analýza nákladů a přínosů – případová studie* [online]. Brno, 2011. Diplomová práce. Masarykova univerzita, Ekonomicko-správní fakulta, Katedra veřejné ekonomie. [cit. 2017-05-11]. Dostupné z: https://is.muni.cz/th/364088/esf_m/Miltova_Diplomovaprace.pdf
- [84] Hodnocení zdravotnické technologie, Manuál pro žadatele 2 [online]. Centrum HTA [cit. 2017-05-11]. Dostupné z: http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:botW6_YNmRUJ:www.mzcr.cz/Soubor.ashx%3FsouborI
- [85] BERGSLAND, Jacob, Ole Jacob ELLE a Erik FOSSE. Barriers to medical device innovation. *Medical Devices: Evidence and Research* [online]. 205- [cit. 2017-05-08]. DOI: 10.2147/MDER.S43369. ISSN 1179-1470. Dostupné z: <http://www.dovepress.com/barriers-to-medical-device-innovation-peer-reviewed-article-MDER>
- [86] JELÍNEK, Martin Ph.D.. Zákon o zdravotnických prostředcích z pohledu plátců. [online]. Praha 2014. Všeobecná zdravotní pojišťovna. [cit. 2017-05-14]. Dostupné z: <http://www.psp.cz/doc/pdf/00/09/77/00097771.pdf>
- [87] Medical Device Innovation Initiative White Paper [online]., 2011, CDRH Innovation Initiative. Center for Devices and Radiological Health U.S. Food and Drug Administration [cit. 2017-05-14]. c2017. Dostupné z: <https://www.fda.gov/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cdrh/cdrhinnovation/ucm242067.htm>

- [88] ROGALEWICZ, Vladimír Doc. CSc. Health technology assessment (HTA): zdroj podpůrných informací pro strategické rozhodování. Review [online]. *Ekonomie zdravotnictví*. c2016. [cit. 2017-05-14]. Dostupné na www.eczr.cz

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obr. 1-1: Fáze vývoje zdravotnického prostředku	16
Obr. 1-2: Proces posuzování shody zdravotnických prostředků v ČR [15]	18
Obr. 1-3: HTA - vývojové schéma zdravotnických prostředků [1]	22
Obr. 1-4: Ideální spolupráce pro zajištění bezpečnosti a výkonu zdravotnických prostředků (.....	24
Obr. 1-5: Vývoj zdravotnické techniky (převzato z [2])	25
Obr. 1-6: Současný proces vývoje v ČR	28
Obr. 3-1: Představení a technická specifikace.....	44
Obr. 3-2: Zdravotní oblast a zamýšlené využití	47
Obr. 3-3: Klinické využití a efektivita.....	51
Obr. 3-4: Ekonomická oblast - nákladové analýzy	55
Obr. 3-5: Bezpečnost a analýza rizik.....	60
Obr. 3-6: Legislativní a právní požadavky	62
Obr. 3-7: Sociální a etický pohled.....	65
Obr. 3-8: Pravděpodobný vývoj infekce	76
Obr. 3-9: Markov model TEP kolenního kloubu	77

SEZNAM TABULEK

Tabulka 3.1: Klasifikace důležitosti pro stanovené oblasti	37
Tabulka 3.2: Základní otázky v Proof of Concept	40
Tabulka 3.3: Základní otázky v představení a technické specifikaci	43
Tabulka 3.4.: Základní otázky ve zdravotní oblasti a zamýšleném využití technologie.....	45
Tabulka 3.5: Základní otázky v klinickém využití a efektivitě.....	49
Tabulka 3.6: Základní otázky v ekonomické oblasti – nákladové analýzy.....	54
Tabulka 3.7: Základní otázky v bezpečnosti a analýze rizik.....	58
Tabulka 3.8: Základní otázky na legislativní a právní požadavky	61
Tabulka 3.9: Základní otázky s v sociálně etické oblasti	63
Tabulka 3.10: Základní legislativní a právní požadavky pro TEP kolenní implantát.....	68
Tabulka 3.11: Základní zdravotní otázky a účel použití TEP kolenního implantátu	69
Tabulka 3.12: Základní otázky v bezpečnosti a analýze rizik pro TEP kolenní implantát	71
Tabulka 3.13: Zdravotní riziko – Infekce.....	74
Tabulka 3.14: Zdravotní riziko - Nežádoucí reakce tkáně	744
Tabulka 3.15: Zdravotní riziko - Ztráta nebo snížení funkce kloubu.....	744

SEZNAM PŘÍLOH

Příloha č. 1: Seznam aktuální platné legislativy EU	95
Příloha č. 2: Seznam aktuální platné legislativy ČR	96
Příloha č. 3: Procesní mapa s navrženými oblastmi	97
Příloha č. 4: Seznam harmonizovaných norem vázaných na umělý kolenní kloub	98

Příloha č. 1: Seznam aktuální platné legislativy EU

Směrnice

- Směrnice Rady 93/42/EHS, o zdravotnických prostředcích, v konsolidovaném znění
- Směrnice Rady 90/385/EHS, o sblížení právních předpisů členských států týkajících se aktivních implantabilních zdravotnických prostředků, v konsolidovaném znění
- Směrnice Evropského parlamentu a Rady 98/79/ES, o diagnostických zdravotnických prostředcích in vitro, v konsolidovaném znění
- Směrnice Rady 92/59/EHS, o všeobecné bezpečnosti výrobků, v konsolidovaném znění
- Směrnice Komise 2003/32/ES, kterou se zavádějí podrobné specifikace, pokud jde o požadavky stanovené ve směrnici Rady 93/42/EHS pro zdravotnické prostředky vyrobené s použitím tkání zvířecího původu
- Směrnice Rady 2006/112/ES, o společném systému daně z přidané hodnoty, v konsolidovaném znění

Příloha č. 2: Seznam aktuální platné legislativy ČR

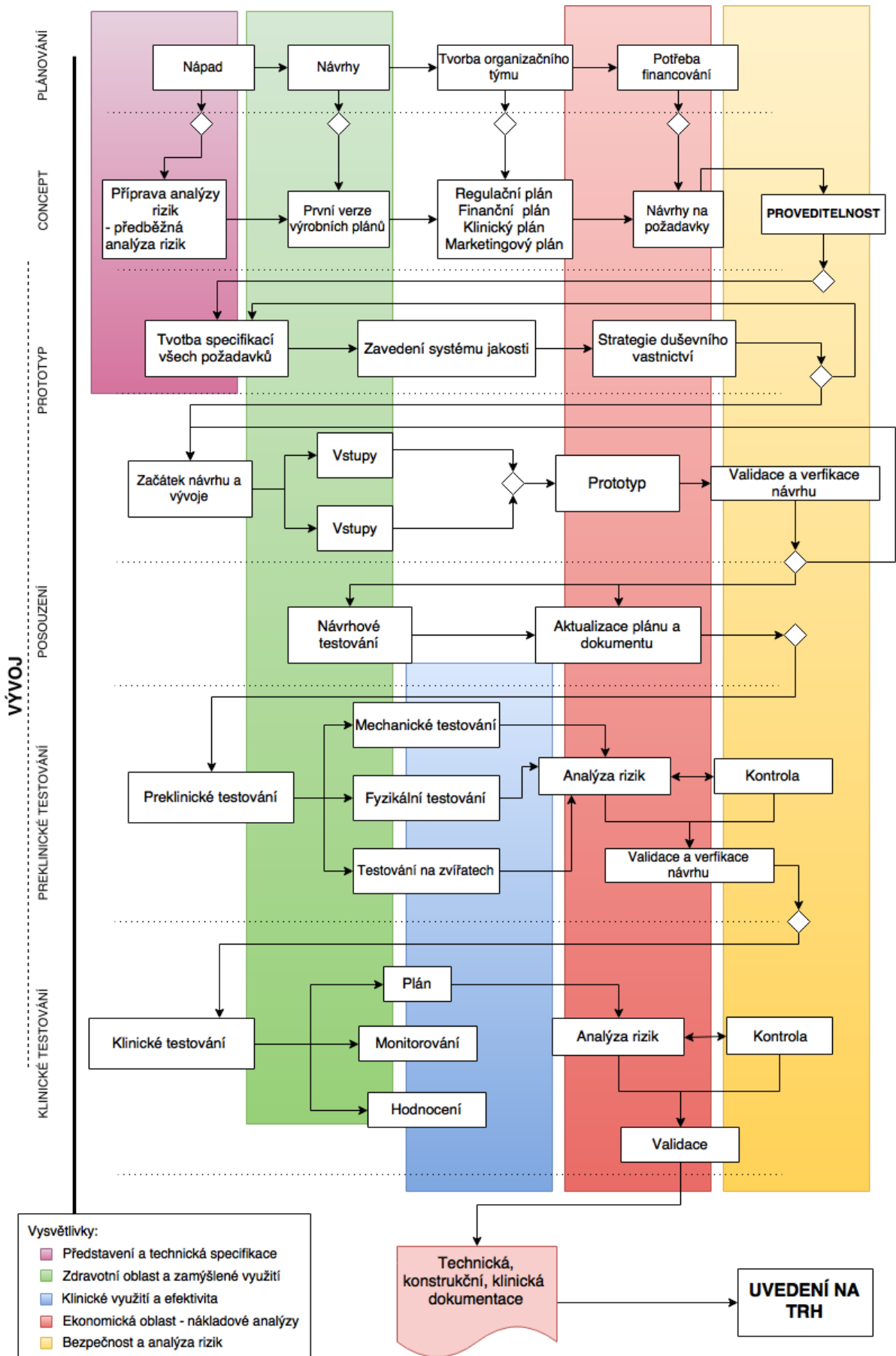
Zákony

- Zákon č. 268/2014 Sb., o zdravotnických prostředcích a o změně zákona č. 634/2004 Sb., o správních poplatcích, ve znění pozdějších předpisů
- Zákon č. 22/1997 Sb., o technických požadavcích na výrobky a o změně a doplnění některých zákonů, ve znění pozdějších předpisů
- Zákon č. 526/1990 Sb., o cenách, ve znění pozdějších předpisů
- Zákon č. 265/1991 Sb., o působnosti orgánů České republiky v oblasti cen, ve znění pozdějších předpisů
- Zákon č. 40/1995 Sb., o regulaci reklamy a o změně a doplnění zákona č. 468/1991 Sb., o provozování rozhlasového a televizního vysílání, ve znění pozdějších předpisů
- Zákon č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů
- Zákon č. 185/2001 Sb., o odpadech a o změně některých dalších zákonů, ve znění pozdějších předpisů
- Zákon č. 235/2004 Sb., o dani z přidané hodnoty, ve znění pozdějších předpisů
- Zákon č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování (zákon o zdravotních službách), ve znění pozdějších předpisů

Podzákoné právní předpisy

- Nařízení vlády č. 54/2015 Sb., o technických požadavcích na zdravotnické prostředky
- Nařízení vlády č. 55/2015 Sb., o technických požadavcích na aktivní implantabilní zdravotnické prostředky
- Nařízení vlády č. 56/2015 Sb., o technických požadavcích na diagnostické zdravotnické prostředky in vitro
- Vyhláška č. 61/2015 Sb., o stanovení výše náhrad výdajů za odborné úkony provedené Státním ústavem pro kontrolu léčiv podle zákona o zdravotnických prostředcích
- Vyhláška č. 62/2015 Sb., o provedení některých ustanovení zákona o zdravotnických prostředcích
- Cenový předpis Ministerstva zdravotnictví č. 3/2012/FAR, o regulaci cen zdravotnických prostředků
- Cenové rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví č. 2/13-FAR, kterým se stanoví seznam skupin zdravotnických prostředků s deregulovanými cenami výrobce

Příloha č. 3: Procesní mapa s navrženými oblastmi



Příloha č. 4: Seznam harmonizovaných norem vázaných na umělý kolenní kloub

- 1) ČSN EN ISO 13485 ed. 2:2016 - Zdravotnické prostředky - Systémy managementu kvality - Požadavky pro účely předpisů
- 2) ČSN EN ISO 9001 – Systémy managementu kvality
- 3) ČSN EN 1041 + A1 - Informace poskytované výrobcem zdravotnických prostředků (poskytuje výrobcí vhodné prostředky, které zajistí relevantnost poskytnutých informace pro všechny určené příjemce a budou ve shodě se základními požadavky směrnic)
- 4) ČSN EN ISO 14971:2012 ZP - Aplikace řízení rizika na zdravotnické prostředky (stanovuje proces, kterým se identifikuje nebezpečí spojené se zdravotnickými prostředky.
- 5) ČSN EN ISO 11135 – Sterilizace výrobků pro zdravotní péči - Sterilizace ethylenoxidem - Požadavky na vývoj, validaci a průběžné řízení sterilizačního postupu pro zdravotnické prostředky
- 6) ČSN EN 556-1:2002 – Sterilizace zdravotnických prostředků - Požadavky na zdravotnické prostředky označované jako „STERILNÍ“
- 7) ČSN EN ISO 14630:2013 – Neaktivní chirurgické implantáty – Obecné požadavky
- 8) ČSN EN ISO 14155:2012 – Klinické zkoušky zdravotnických prostředků pro humánní účely - Správná klinická praxe
- 9) ČSN EN ISO 15223-1:2012 - Zdravotnické prostředky - Značky pro štítky, označování a informace poskytované se zdravotnickými prostředky - Část 1: Obecné požadavky
- 10) ČSN EN ISO 21536:2009 - Neaktivní chirurgické implantáty - Implantáty pro náhradu kloubů - Specifické požadavky na implantáty pro náhradu kolenních kloubů
- 11) ČSN EN ISO 13356 Chirurgické implantáty – Keramické materiály na bázi yttria stabilizovaného tetragonálním zirkoniem (Y-TZP)
- 12) ČSN EN ISO 5832-2 – Chirurgické implantáty – Kovové materiály – Část 2: Nelegovaný titan
- 13) ČSN EN ISO 5832-3 – Chirurgické implantáty – Kovové materiály- Část 3: Slitina titanu, hliníku 6 a vanadu 4 pro vytváření
- 14) ČSN EN ISO 10993 Biologické požadavky hodnocení zdravotnických prostředků
- 15) ISO 5832-4 – Implants for surgery – Metallic materials – Part 4: Cobalt-chromium-molybdenum casting alloy
- 16) ISO 5832-12 – Implants for surgery – Metallic materials – Part 12: Wrought cobalt-chromium-molybdenum alloy
- 17) ISO 5834 – 2 - Implants for surgery – Ultra high molecular weight polyethylene – Part 2: Moulded forms
- 18) ISO 7207-1 – Implants for surgery – Components for partial and total knee joint prosthesis – Part 1: Classification, definitions and designation of dimensions
- 19) ISO 7207-2 - Implants for surgery – Components for partial and total knee joint prosthesis – Part 2: Articulating surfaces made of metal, ceramic and plastics materials
- 20) ČSN EN ISO 16061 - Instrumentárium používané ve spojení s neaktivními chirurgickými implantáty - Obecné požadavky