

**ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE**

---

**FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ**

**Katedra biomedicínské techniky**

## **Hodnocení bezpečnosti a kvality nových terapeutických přístrojů při vstupu na trh**

## **Evaluation of the safety and quality of new therapeutics devices when entering a market**

Diplomová práce

Studijní program:

Biomedicínská a klinická technika

Studijní obor:

Systémová integrace procesů ve zdravotnictví

Autor diplomové práce:

Bc. Petr Votava

Vedoucí diplomové práce:

Ing. Ivana Kubátová Ph.D.

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. Petr Votava**  
Studijní obor: Systémová integrace procesů ve zdravotnictví  
Téma: **Hodnocení bezpečnosti a kvality nových terapeutických přístrojů při vstupu na trh**  
Téma anglicky: Evaluation of the safety and quality of new therapeutics devices when entering a market

### Zásady pro vypracování:


Cílem diplomové práce je vytvoření metodiky pro hodnocení bezpečnosti a kvality terapeutických zdravotnických prostředků při vstupu na trh ČR. Analyzujte vhodné metody pro hodnocení bezpečnosti a kvality u terapeutických zdravotnických prostředků. V rámci řešení této problematiky se také zaměřte na metody z oblasti HTA a řízení rizik. Metodický koncept zasadte do hodnocení v rámci "Early stage HTA". Zmíněný koncept závěrem aplikujte na zdravotnický prostředek TULSA (Transurethral Ultrasound Ablation).


### Seznam odborné literatury:

- [1] Smejkal, V., Rais, K., Řízení rizik ve firmách a jiných organizacích, Praha: Grada Publishing, 2013, ISBN 978-80-247-4644-9
- [2] EUnetHTA, HTA Core Model Handbook, 26\_1\_2016, <http://meka.thl.fi/htacore/ViewHandbook.aspx>
- [3] Graban, M., Lean Hospitals: Improving Quality, Patient Safety, and Employee Satisfaction, ed. 2., Taylor & Francis, 2011, ISBN 1439870438

Vedoucí: Ing. Ivana Kubátová, Ph.D.  
Konzultant: doc.MUDr. Jan Lešták, CSc., MSc., FEBO, MBA, LL.A, DBA, FAOG

Zadání platné do: 20.08.2018

  
vedoucí katedry / pracoviště

  
děkan

V Kladně dne 20.02.2017

## **PROHLÁŠENÍ**

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci s názvem „Hodnocení bezpečnosti a kvality nových terapeutických přístrojů při vstupu na trh“ vypracoval samostatně a použil 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), ve znění pozdějších předpisů.

V Kladně 19. 5. 2017

.....

Bc. Petr Votava

## **PODĚKOVÁNÍ**

Rád bych poděkoval

vedoucí práce Ing. Ivaně Kubátové Ph.D. za odborné vedení mé práce a cenné rady. Dále bych rád poděkoval doc. MUDr. Jánu Leštákovi, CSc., MSc., FEBO, MBA, LL.A, DBA, FAOG za poskytnutí nezbytných dat.

## **ABSTRAKT**

### **Hodnocení bezpečnosti a kvality nových terapeutických přístrojů při vstupu na trh**

Zdravotnické prostředky musí splňovat jisté podmínky na bezpečnost, aby mohly být uvedeny na trh. Dále je u nich vyžadována určitá kvalita, aby se zdravotnický prostředek udržel na trhu v konkurenčním prostředí. Cílem diplomové práce je vytvoření metodiky pro hodnocení bezpečnosti a kvality nových terapeutických zdravotnických prostředků při vstupu na trh. Navrhovaná metodika je sestavena pro potřeby výrobce, který uvádí zdravotnický prostředek na trh. Dalším cílem diplomové práce je aplikace metod obsažených ve zmíněném konceptu na přístroj MRI–TULSA. Jedná se o novou metodu léčby karcinomu prostaty a v práci je porovnáván pomocí multikriteriální analýzy TOPSIS a nákladové analýzy CEA se zavedenými metodami léčby. Dále je provedena pro přístroj MRI–TULSA analýza rizik FMEA.

### **Klíčová slova**

MRI–TULSA, hodnocení bezpečnosti a kvality, TOPSIS, FMEA, CEA

## **ABSTRACT**

### **Evaluation of the safety and quality of new therapeutics devices when entering a market**

Medical devices must meet certain safety requirements in order to be placed on the market. It also requires a level of quality to keep these medical devices on the market in a competitive environment. The aim of this Master's thesis is to create a methodology for assessing the safety and quality of new therapeutical medical devices once they become accessible on the market. The proposed methodology is compiled based on the needs of manufacturers placing medical devices on the market. Another aim of the Master's thesis is to apply the above-mentioned methods on the MRI-TULSA device. This is a new method of prostate cancer treatment and is compared using a multiple criteria decision analysis TOPSIS and a cost effectiveness analysis with alternative treatment methods. Furthermore, a FMEA risk analysis is performed on the MRI-TULSA device.

### **Keywords**

MRI-TULSA, safety and quality assessment, TOPSIS, FMEA, CEA

# Obsah

Seznam zkratk	9
Úvod	11
1 Současný stav problematiky	12
1.1 Vstup nového zdravotnického prostředku na trh	12
1.1.1 Uvádění zdravotnického prostředku na trh ve světě	12
1.2 Uvádění zdravotnického prostředku na trh v zemích Evropské Unie	13
1.2.1 Další evropská legislativa	14
1.3 Uvádění zdravotnického prostředku na trh v ČR	15
1.3.1 Posouzení shody u ZP klasifikačních tříd I, IIa a III	15
1.3.2 Posouzení shody u ZP klasifikační třídy IIb	15
1.3.3 Modulární systém posouzení shody	17
1.3.4 Žádost o posouzení shody NO	18
1.3.5 Proces posouzení shody	19
1.3.6 Výrobce	20
1.3.7 Notifikovaná osoba	21
1.3.8 Technická dokumentace	22
1.4 Uvádění zdravotnického prostředku na trh ve Velké Británii	22
1.4.1 Program hodnocení zdravotnických technologií	23
1.5 Uvádění zdravotnického prostředku na trh v USA	27
1.5.1 Metoda 510(k)	29
1.5.2 Metoda PMA	31
1.5.3 ZP pro humanitární použití	31
1.6 Hodnocení bezpečnosti	31
1.6.1 Normy ISO a IEC pro zdravotnické přístroje	32
1.6.2 Význam norem	33
1.7 Health technology assessment	33
1.7.1 HTA ve světě	34
1.7.2 Vytváření HTA studie	34
2 Cíle práce	37
3 Metody	38

3.1	MCDA.....	38
3.1.1	TOPSIS .....	38
3.1.2	Metoda kvantitativního párového srovnání kritérií .....	40
3.2	Nákladové analýzy .....	41
3.2.1	CEA .....	43
3.3	Řízení rizik.....	43
4	Výsledky .....	47
4.1	Návrh metodiky pro hodnocení bezpečnosti a kvality .....	47
4.2	Aplikace metodiky na MRI–TULSA .....	60
4.2.1	MRI–TULSA .....	60
4.2.2	Multikriteriální analýza.....	62
4.2.3	Nákladová analýza .....	67
4.2.4	Analýza rizik.....	68
5	Diskuze .....	87
	Závěr .....	93
	Seznam použité literatury .....	94
	Seznam obrázků.....	104
	Seznam tabulek .....	105
	Seznam příloh .....	106



# Seznam zkratek

Zkratka	Význam
ZP	Zdravotnický prostředek
HTA	Health technology assessment
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
VA	Department of Veterans Affairs
FDA	U. S. Food and Drug Administration
NO	Notifikovaná osoba
NV	Nařízení vlády
IZ	Ionizující záření
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
ÚNMZ	Úřad pro technickou normalizaci, metrologii a státní zkušebnictví
EZÚ	Elektrotechnický zkušební ústav
ITC	Institut pro testování a certifikaci
NHS	National Health Service
MTEP	Medical Technologies Evaluation Programme
MTAC	Medical Technologies Advisory
EAC	External Assessment Centre
CDRH	Center for Devices and Radiological Health
PMA	Premarket approval
FFDCA	Federal Food, Drug, and Cosmetic Act
21 CFR	Code of Federal Regulations, hlava 21
IEC	The International Electrotechnical Commission
ISO	International Organization for Standardization
MRI–TULSA	Magnetic Resonance Imaging–Guided Transurethral Ultrasound Ablation of Prostate Tissue
MCDA	Multiple criteria decision analysis
MCDM	Multiple criteria decision making
TOPSIS	Technique for Order Preference by Similarity of Ideal Solution
CMA	Cost minimization analysis
CEA	Cost-effectiveness analysis
CBA	Cost-benefit analysis

Zkratka	Význam
CUA	Cost-utility analysis
CCA	Cost-consequence analysis
COI	Cost of illness
QALY	Quality adjusted life years
DALY	Disability adjusted life years
HYE	Healthy years equivalents
CER	Cost-effectiveness ratio
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
FMEA	Failure Mode and Effect Analysis
HFMEA	Healthcare Failure Mode and Effect Analysis
FTA	Fault Tree Analysis
FMECA	Failure Mode, Effects and Criticality Analysis
RCA	Root Cause Analysis
DFMEA	Design Failure Mode, Effects and Criticality Analysis
PFMEA	Process Failure Mode, Effects and Criticality Analysis
SFMEA	System Failure Mode, Effects and Criticality Analysis
HACCP	Hazard Analysis and Critical Control Point
IMDRF	International Medical Device Regulators Forum
ORP	Otevřená radikální prostatektomie
RALP	Roboticky asistovaná laparoskopická prostatektomie
PT	Protonová terapie
ERT	Externí fotonová radioterapie
IMRT	Radioterapie s modulovanou intenzitou
3D-CRT	Trojrozměrná konformní radioterapie
VZP	Všeobecná zdravotní pojišťovna
HIFU	High intensity focused ultrasound
FNKV	Fakultní nemocnice Královské Vinohrady

# Úvod

Práce je zaměřená na problematiku hodnocení zdravotnických prostředků při vstupu na trh s důrazem na terapeutické zdravotnické prostředky. Náplní práce je popis současného stavu problematiky vstupu zdravotnického prostředku na trh v České republice a ve světě. V popisu současného stavu je zahrnuta legislativa, proces posouzení shody, hodnocení zdravotnických technologií metodami HTA a význam technických norem.

Cílem diplomové práce je vytvoření metodiky pro hodnocení bezpečnosti a kvality nových terapeutických zdravotnických prostředků při vstupu na trh. Součástí návrhu je provedení multikriteriální analýzy, nákladové analýzy a řízení rizik. Návrh je koncipován z pohledu výrobce terapeutických zdravotnických prostředků.

Dílčím cílem práce je aplikace zmíněného návrhu na konkrétní zdravotnický prostředek, kterým je MRI–TULSA. Tento zdravotnický prostředek byl vybrán, protože se jedná o novou metodu léčby karcinomu prostaty. Toto onemocnění je aktuálním tématem a existuje několik metod pro jeho léčbu. Pomocí aplikace navržené metodiky je tento zdravotnický prostředek v práci porovnáván se současnými metodami léčby.

# 1 Současný stav problematiky

## 1.1 Vstup nového zdravotnického prostředku na trh

Zavedení nových, moderních přístrojů s sebou přináší zlepšení doručení zdravotnické péče k pacientům a také zlepšení výsledků zdravotnické péče. Při vstupu nového přístroje na trh dochází k hodnocení bezpečnosti a výkonu, kdy každý zdravotnický prostředek (ZP) musí získat požadovanou certifikaci k jejich standardnímu použití ve zdravotnictví. Mimo posuzování splnění základních požadavků ve světě zaváděny postupy hodnocení zdravotnických technologií (HTA – „health technology assessment“), jejichž účelem je porovnání efektivity alternativních metod a přístrojů ve zdravotnictví [1].

Klíčové body pro poptávajícího při rozhodování o koupi nového ZP jsou: kvalita dat, doba zaškolení, měření dlouhodobého výstupu z diagnostických zařízení, dopad na organizační změny a náklady. Cena za výkon a pořizovací cena, jež představují hlavní nákladové položky jsou dostupné ze zveřejněného ekonomického hodnocení ZP nebo z individuální domluvy poskytovatele zdravotních služeb a výrobce, distributora nebo dovozce.

Ve Velké Británii provozuje svou činnost společnost „The National Institute for Health and Care Excellence“ (NICE), která se zabývá hodnocením nových technologií ve zdravotnictví. Účelem této firmy je mimo jiné popis unikátních vlastností ZP, které by měly být brány v potaz při ekonomickém hodnocení ZP [2].

V USA spojily své síly dvě organizace, a to „Department of Veterans Affairs“ (VA) a „U. S. Food and Drug Administration“ (FDA), aby vytvořily systém sledování „nedostatků“ či „problémů“ zdravotnických prostředků, které mohou nepříznivě ovlivnit bezpečné a účinné použití stále se obměňujících zdravotnických prostředků. Tato iniciativa se usilovně snaží o nejpresnější identifikaci ohrožujících faktorů, čímž vytváří prostor pro vyrábění bezpečnějších a kvalitnějších nových zdravotnických prostředků [3].

Problematika vstupu ZP na trh v EU, USA a VB a hodnocení nových ZP bude podrobněji probrána v následujících kapitolách.

### 1.1.1 Uvádění zdravotnického prostředku na trh ve světě

Při vstupu nového ZP na trh musí být u ZP posouzena shoda se zavedenými standardy země, kde má být ZP používán. Kvalitu a bezpečnost ZP a jeho shodu se standardy zajišťuje výrobce. Před vstupem na trh provádí u ZP posouzení shody příslušný orgán v souladu s legislativou dané země. Ve světě existují čtyři metody posuzování shody u zdravotnických prostředků:

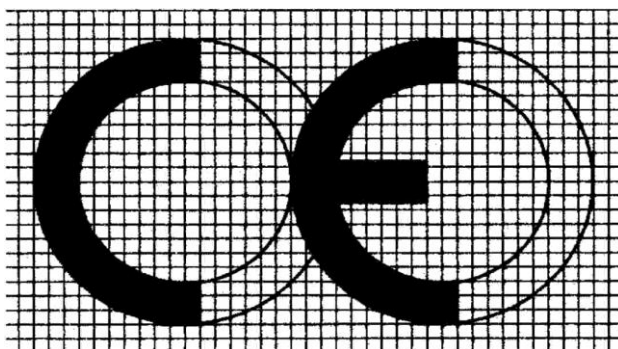
- 1) Metoda přímého testování.
- 2) Provedení auditu certifikovanou společností nebo regulačním orgánem.
- 3) Registrační osoby systému řízení vydávají certifikát výrobcům ZP, kteří splňují standardy ISO 9001 nebo ISO 13485. Na základě auditů se pak vydává certifikát produktům. Tato metoda je využívána primárně v Severní Americe.
- 4) Vydávání certifikátu notifikovanou osobou, která je akreditována příslušnými státními orgány, je rozšířeno v Evropě. V Kanadě vydávají certifikát „registratori systému kvality“, kteří ke své činnosti potřebují akreditaci, kterou poskytuje ministerstvo zdravotnictví [4].

## 1.2 Uvádění zdravotnického prostředku na trh v zemích Evropské Unie

Obsah legislativy členského státu Evropské unie nesmí být v rozporu s nadřazenou legislativou, kterou jsou směrnice EU. Hlavním pilířem je zde **směrnice Rady 93/42/EHS** ze dne 14. června 1993 o zdravotnických prostředcích. Touto směrnicí se řídí výrobce, notifikovaná osoba (NO), dovozce a distributor při uvádění ZP na trh. V příloze I jsou stanoveny základní požadavky na ZP. Body 1 až 6 této přílohy jsou obecnými požadavky a body 7 až 13 se týkají požadavků na návrh a konstrukci. Podle této směrnice nesmějí členské státy EU bránit uvádění ZP na trh nebo do provozu, pokud u ZP byla prokázána shoda a prostředek nese označení CE v souladu s ustanoveními v této směrnici. Směrnice 93/42/EHS stanovuje kromě základních požadavků na ZP pro vstup na trh a postup při uvádění ZP na trh i nežádoucí příhody, které vedou ke stažení ZP z trhu.

Pro připojení označení CE k ZP spadajícího do klasifikační třídy IIb (podle podmínek klasifikace uvedených v příloze IX) postupuje výrobce podle přílohy II (komplexní zabezpečování jakosti) k získání ES prohlášení o shodě nebo podle přílohy III (ES přezkoušení typu) v kombinaci s přílohou IV (ES ověřování), přílohou V (ES prohlášení o shodě – zabezpečování jakosti výroby) nebo přílohou VI (ES prohlášení o shodě – zabezpečování jakosti výrobků). Tyto postupy neplatí v případě, že je ZP vyráběn na zakázku a není určen pro klinické zkoušení. V případě zakázkových ZP a ZP určených pro klinické zkoušení postupuje výrobce podle přílohy VIII (prohlášení o prostředcích pro zvláštní účely).

Po získání označení CE musí být toto označení viditelně, nesmazatelně a čitelně vyznačeno na ZP a v uživatelském návodu. Jak má správně vypadat označení CE je popsáno a graficky znázorněno v příloze XII (označení shody CE). Dále musí být uvedeno identifikační číslo notifikované osoby, která provedla posouzení shody ZP. Na ZP nesmí být značka, která by mohla svým vzhledem mylně připomínat označení CE.



Obrázek 1.1 – Označení shody CE [5]

Pokud se jedná o ZP odpovídající definici strojního zařízení, podléhá tento ZP také směrnici Evropského parlamentu a Rady 2006/42/ES o strojních zařízeních [6]. Definice strojního zařízení je uvedena ve směrnici 2006/42/ES, článek 2, písmena a) až f). ZP odpovídající definici strojního zařízení musí splňovat základní požadavky na ochranu zdraví a bezpečnost strojních zařízení, které jsou uvedeny v příloze I této směrnice (základní požadavky na ochranu zdraví a bezpečnost vztahující se na návrh a konstrukci strojních zařízení) [7].

### 1.2.1 Další evropská legislativa

Vedle směrnice Rady 93/42/EHS upravují problematiku vstupu zdravotnického prostředku na trh také:

- směrnice Rady 65/65/EHS o sblížení právních a správních předpisů týkajících se léčivých přípravků [8],
- směrnice Rady 83/189/EHS o postupu poskytování informací v oblasti technických norem a předpisů [9],
- rozhodnutí Rady 93/465/EHS o modulech pro různé fáze postupů posuzování shody a o pravidlech pro připojování a používání označení shody CE, které jsou určeny k použití ve směrnících technické harmonizace [10] a
- nařízení Evropského parlamentu a Rady 1882/2003 o přizpůsobení ustanovení týkajících se výborů, které jsou nápomocny Komisi při výkonu jejích prováděcích pravomocí, stanovených v právních aktech Rady přijatých postupem podle článku 251 Smlouvy o ES, ustanovením rozhodnutí 1999/468/ES [11].

## 1.3 Uvádění zdravotnického prostředku na trh v ČR

Uvádění ZP na trh se v ČR řídí podle **zákonu č. 268/2014 Sb.** o zdravotnických prostředcích a o změně zákona č. 634/2004 Sb., o správních poplatcích, ve znění pozdějších předpisů [12] a **nařízení vlády (NV) č. 54/2015 Sb.** o technických požadavcích na zdravotnické prostředky. Každý ZP, který vstupuje na trh, musí nést **označení CE**. Označením CE dokládá výrobce způsobilost ZP k jeho použití ve zdravotnictví. Pro získání označení CE musí být u ZP posouzena shoda v souladu s ustanoveními v NV č. 54/2015 Sb. a ZP musí splňovat základní požadavky, které jsou uvedeny v příloze č. 1 k této vyhlášce. Postup posouzení shody se liší dle rizikové třídy ZP. Předpisy pro zařazení ZP do příslušné rizikové třídy jsou uvedeny v příloze č. 9 k NV. Posouzení shody provádí notifikovaná osoba, pokud se nejedná o ZP rizikové třídy I nesterilní a bez měřicí funkce [13].

### 1.3.1 Posouzení shody u ZP klasifikačních tříd I, IIa a III

V případě, že se při posuzování shody jedná o ZP klasifikační třídy I nesterilní a bez měřicí funkce, postupuje výrobce podle přílohy č. 7 k výše uvedenému NV a výrobek označí značkou CE. U tohoto postupu není nutný zásah NO. U ZP třídy I sterilních se při posouzení shody postupuje podle přílohy č. 5 nebo 6 v kombinaci s přílohou č. 7 a je nutné požádat NO o provedení auditu. U ZP třídy I sterilní nebo s měřicí funkcí se postupuje podle přílohy č. 4, 5 nebo 6 v kombinaci s přílohou č. 7 a je nutné požádat NO o provedení auditu.

V případě ZP třídy IIa volí výrobce mezi postupem podle přílohy č. 7 nebo postupem podle některé z příloh č. 4, 5 nebo 6 v kombinaci s přílohou č. 7.

Pokud se jedná o ZP třídy III, výrobce si volí mezi postupem podle přílohy č. 2 nebo kombinací přílohy č. 3 s přílohou č. 4 nebo 5.

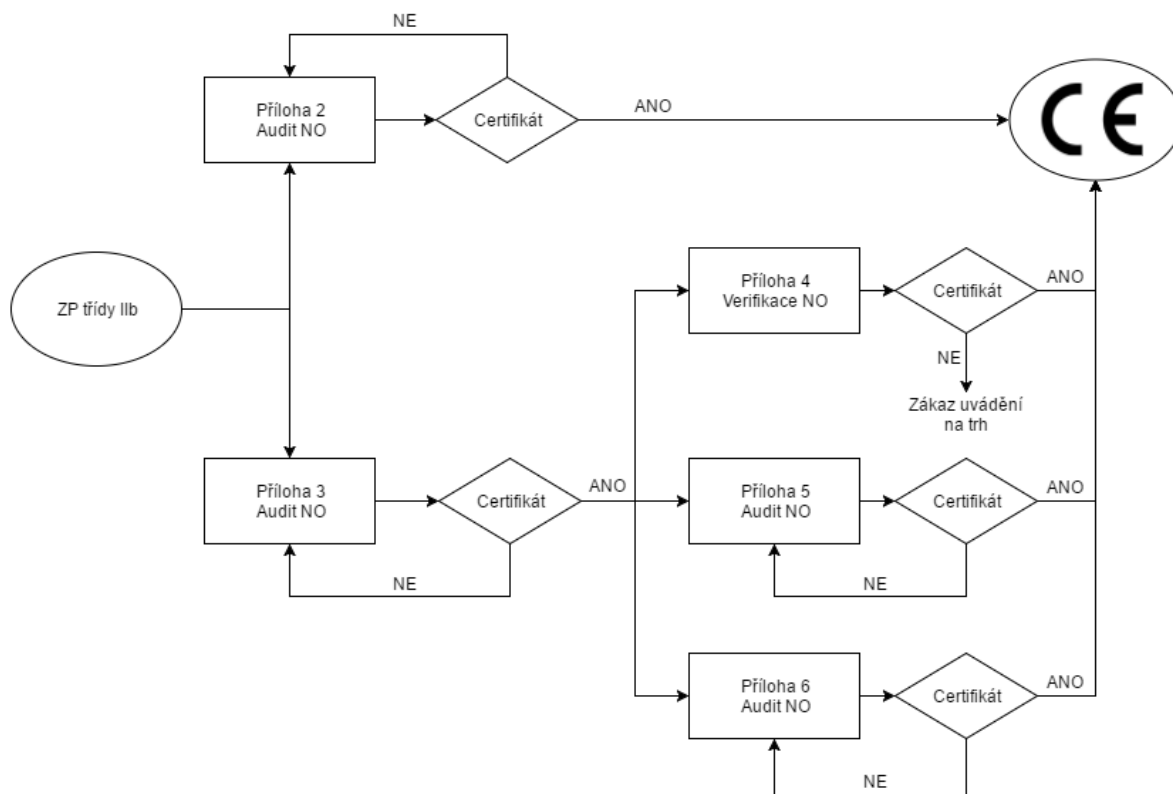
Pro ZP určené pro zvláštní účely (individuálně zhotovené ZP nebo ZP určené pro klinické zkoušky) platí příloha č. 8 – prohlášení o zdravotnických prostředcích pro zvláštní účely [13, 14].

### 1.3.2 Posouzení shody u ZP klasifikační třídy IIb

Konkrétní přístroj **MRI-TULSA** („Magnetic Resonance Imaging–Guided Transurethral Ultrasound Ablation of Prostate Tissue“) nebo-li transuretrální ultrazvuková ablace tkáně prostaty řízená obrazovým signálem z magnetické rezonance, na který se tato práce zaměřuje, spadá do rizikové třídy IIb, stejně jako ZP u většiny ostatních

alternativních terapeutických metod, se kterými bude přístroj v praktické části této práce srovnáván. U ZP třídy IIb existují dva postupy posouzení shody, ze kterých si výrobce může vybrat:

- 1) dle přílohy č. 2 k NV č. 54/2015 Sb. nebo
- 2) dle přílohy č. 3 v kombinaci s přílohou č. 4, 5 nebo 6 k NV č. 54/2015 Sb.



Obrázek 1.2 – Diagram popisující opatření označení CE u ZP rizikové třídy IIb [15]

Příloha č. 2 – systém úplného zabezpečení jakosti zahrnuje fázi návrhu a fázi výroby. Vychází z normy ČSN EN ISO 9001:2016 týkající se zabezpečování jakosti. NO je zodpovědná za schválení a dozor nad systémem jakosti pro návrh, výrobu, kontrolu a zkoušení ZP.

Příloha č. 3 – certifikát ES přezkoušení typu ZP notifikovanou osobou zahrnuje fázi návrhu. Certifikát ES vystaví NO.

Příloha č. 4 – kusová nebo statistická verifikace (ověřování shody s certifikovaným typem) zahrnuje fázi výroby a stanovuje shodu s typem podle certifikátu ES přezkoušení typu ZP.

Příloha č. 5 – systém jakosti nezahrnující návrh a vývoj (posouzení systému jakosti výroby) zahrnuje fázi výroby. Vychází z normy ČSN EN ISO 9002 týkající se zabezpečení jakosti. NO je zodpovědná za schválení a dozor nad systémem jakosti pro výrobu, kontrolu a zkoušení ZP.

Příloha č. 6 – systém jakosti zahrnující pouze výstupní kontrolu a zkoušení (posouzení systému jakosti výrobku) vychází z normy ČSN EN ISO 9003 týkající se



zabezpečení jakosti. NO je zodpovědná za schválení a dozor nad systémem jakosti pro kontrolu a zkoušení ZP.

Přílohy č. 2, 5 a 6 pracují se zavedeným systémem managementu jakosti u výrobce. To znamená, že je u výrobce zaveden systém managementu jakosti dle normy ČSN EN ISO 13485:2016 nebo norem třídy ČSN EN ISO 9000:2016. Přílohy č. 3 a 4 pracují s praktickým zkoušením ZP [13, 14].

### 1.3.3 Modulární systém posouzení shody

Pro získání označení CE se výrobce ZP může řídit jedním z postupů, tzv. „modulů“, které jsou definovány v rozhodnutí Rady EU 93/465/EHS. Jednotlivé moduly jsou značeny písmeny A–H. Modul C se provádí pouze v kombinaci s modulem B. Moduly D, E a F se také většinou provádí v kombinaci s modulem B, ale je možné je provést i samostatně.

**Modul A** – interní řízení výroby. Výrobce vypracuje technickou dokumentaci a zajistí, že požadavky na ZP uvedené v příslušné legislativě budou splněny. Výrobce opatří ZP označením CE.

**Modul Aa** – oproti modulu A je doplněn o provádění zkoušek ZP.

**Modul B** – ES přezkoušení typu. Žádost včetně technické dokumentace podává výrobce notifikované osobě, která provede ES přezkoušení typu. Na podkladě technické dokumentace a případných zkoušek se NO rozhodne, zda ZP splňuje požadavky a podle rozhodnutí mu vydá či nevydá certifikát ES přezkoušení typu.

**Modul C** – shoda s typem. Výrobce při uvádění na trh ZP vydává označení CE na podkladě shody s výrobkem nesoucím certifikát dle modulu B. V některých případech musí být provedeny zkoušky, a to samotným výrobcem nebo NO.

**Modul D** – zabezpečování jakosti výroby. Výrobce, u něhož byl schválen systém jakosti výroby, vydává označení CE na své výrobky, které se shodují s výrobky označenými certifikátem dle modulu B. Žádost o posouzení systému jakosti předkládá výrobce NO a jejím obsahem jsou: kategorizace výrobků, dokumentace systému jakosti a technická dokumentace a certifikát ES přezkoušení typu. Kontroly dodržování výroby dle schváleného systému jakosti provádí NO formou auditů a náhlých inspekcí.

**Modul E** – zabezpečování jakosti výrobků. Modul E se liší od modulu D tím, že výrobce má schválený systém jakosti pro výstupní kontrolu a zkoušení výrobků. Všechny ZP musí výrobce sám zkontrolovat a přezkoušet a pak jim dát označení CE.

**Modul F** – ověřování výrobků. Výrobce přijímá všechna opatření, aby byla během výrobního procesu zajištěna shoda nových výrobků s výrobky označenými certifikátem dle modulu B. Výrobce označí výrobek CE, který zkontroluje NO, a to metodou kontroly a zkoušení každého výrobku nebo metodou statistického ověřování.

**Modul G** – ověřování každého jednotlivého výrobku. Výrobce označí výrobek CE na podkladě prohlášení o shodě, vydaným NO, která zkontrolovala a provedla zkoušky k jednotlivému ZP.

**Modul H** – komplexní zabezpečování jakosti. Výrobci byl schválen systém jakosti pro návrh, výrobu, výstupní kontrolu a zkoušení výrobků, který posuzuje NO. Žádost o přezkoumání návrhu podává výrobce NO a musí obsahovat: technické specifikace návrhu včetně norem a důkaz o jejich přiměřenosti. Notifikovaná osoba následně vydá výrobci certifikát ES přezkoumání návrhu [10].

### 1.3.4 Žádost o posouzení shody NO

Výrobce, který jedná za účelem získání označení CE pro ZP rizikové třídy I sterilní nebo s měřicí funkcí, IIa, IIb nebo III, podává oficiální žádost notifikované osobě, kterou má právo vybrat si dle vlastního uvážení. V žádosti si výrobce vybere postup posouzení shody. Součástí žádosti je **technická dokumentace** [16].

V žádosti uvádí výrobce především: jméno a adresu (svoji, popřípadě zplnomocněného zástupce), název ZP, klasifikační třídu, účel použití, analýzu rizik, stručný popis ZP, informace, zda má výrobce certifikovaný systém jakosti podle ČSN EN ISO 9001:2016 nebo ČSN EN ISO 13485:2016 [17].

Technická dokumentace je nutná pro splnění základních požadavků na ZP (uvedených v příloze č. 1, NV č. 54/2015 Sb.). V technické dokumentaci je uveden např.: seznam součástí, použité výrobní metody, schéma zapojení, návrh a konstrukce ZP, seznam materiálů, metody ověřování návrhu výrobku, návrhy štítků a značení, návod k použití, ověření softwaru, dokumentace řízení rizika, elektromagnetická kompatibilita, elektrická bezpečnost, kontrola úrovně ionizujícího záření (IZ), ochrana před IZ. Další složky technické dokumentace jsou uvedeny v kapitole 2.3.8.

Součástí technické dokumentace je i klinická dokumentace [18]. Rozsah klinické dokumentace podléhá zákonu č. 268/2014 Sb., hlava III., § 10–22. V některých případech je nutno dodat zkušební vzorky ZP. Klinickou dokumentaci dle tohoto zákona tvoří:

- literární rešerše a závěrečná zpráva z klinického hodnocení,
- klinická zkouška, její výsledky a závěrečná zpráva nebo
- publikované či nepublikované dokumenty z klinické praxe [12].

NO přezkoumá žádost, zda jsou řádně uvedeny všechny požadované údaje. V případě, že je žádost kompletní, začíná proces posuzování shody [16].

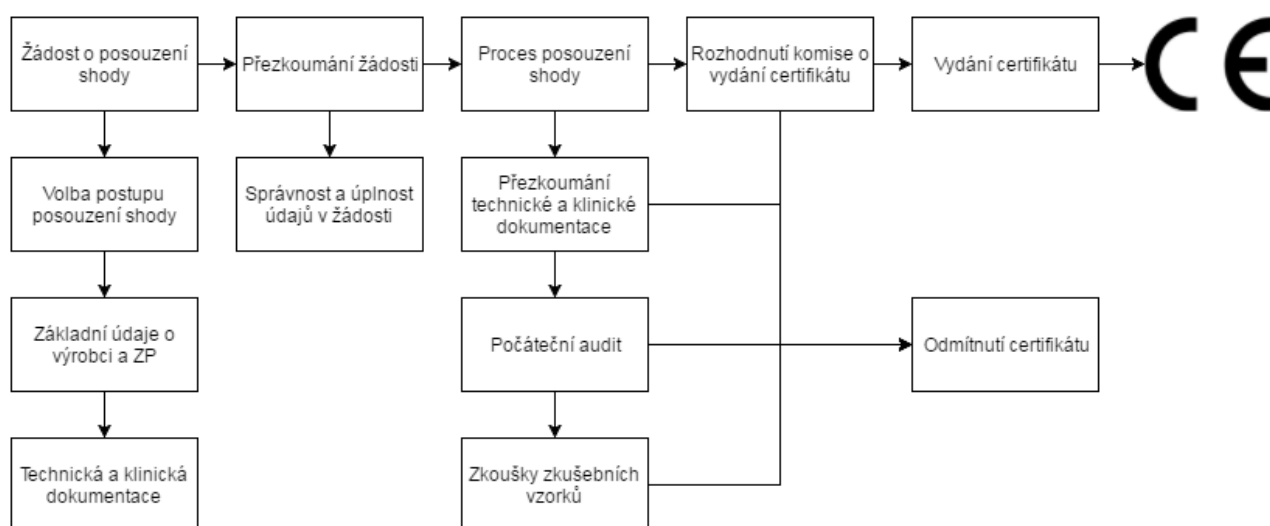
### 1.3.5 Proces posouzení shody

Každý ZP musí splňovat základní požadavky, které jsou uvedeny v příloze č. 1 k NV č. 54/2015 Sb. Postup pro posouzení shody se volí dle klasifikační třídy ZP. Zařazení do klasifikační třídy provádí výrobce dle přílohy č. 9 k NV. Jako pomůcka pro zařazení mohou výrobci sloužit dokumenty MEDDEV 2.4/1 rev.9 a MEDDEV 2.1/3 rev.3. V případě nesouhlasu NO o zařazení posuzovaného ZP do klasifikační třídy se může výrobce obrátit na SÚKL, jehož rozhodnutí o zařazení do klasifikační třídy je konečné.

NO provede přezkoumání technické dokumentace. Výstupem je zpráva, ve které mohou být požadovány doplňující informace od výrobce. V případě, že výrobce nedodá všechny doplňující informace ani po 3 opravných možnostech nebo pokud ZP nesplní základní požadavky, není mu vydán certifikát. V případě úplnosti technické dokumentace a splnění základních požadavků se proces posouzení shody přesouvá do další části, kterou je počáteční audit.

NO složí tým auditorů a výrobce je informován o termínu a programu auditu. Výsledky auditu jsou výrobci zaslány formou zprávy z auditu, která může obsahovat nedostatky včetně termínů pro jejich odstranění. O opatření k jejich odstranění výrobce informuje NO. Pokud je to nutné, NO provede zkoušky na zkušebních vzorcích. Následně NO vydá závěrečný protokol obsahující závěry z auditu, posouzení dokumentace, popis ZP, případné výsledky zkoušek ZP a jednoznačné závěry o shodě.

Rozhodnutí o vydání certifikátu provádí rozhodovací komise. Členové komise nejsou osobami zúčastněnými v posuzování dokumentace a provádění auditu. Komise se rozhoduje na základě doporučení jednotlivých posuzovatelů a auditorů [16].



Obrázek 1.3 – Procesní mapa posouzení shody NO [19]

Vydání certifikátu je NO povinna ohlásit do evropské databáze EUDAMED. Odmítnutí certifikátu je NO rovněž povinna ohlásit do této databáze [19]. Vydaný certifikát je platný pro země EU, Švýcarsko a Turecko. Doba použitelnosti je maximálně

5 let a tuto dobu lze po vypršení prodloužit vždy maximálně o 5 let. Označení CE musí být uvedeno čitelně na ZP. Takto označený ZP může být uveden na trh a do provozu [13].

V případě vydání certifikátu, provádí NO u výrobce pravidelné kontroly. Kontroly jsou prováděny v pravidelných intervalech a mohou být prováděny také předem neohlášené kontroly. Z provedených kontrol vypracovává NO hodnotící zprávy, které předává výrobci [16].

Zásadní částí NV č. 54/2015 Sb. je příloha č. 1, ve které jsou stanoveny základní požadavky na ZP, kterými jsou:

- 1) všeobecné požadavky na ZP (body 1–6),
- 2) požadavky na návrh a konstrukci ZP (body 7–14):
  - chemické, fyzikální a biologické vlastnosti,
  - infekce a mikrobiální kontaminace,
  - konstrukce a vlastnosti ZP ve vztahu k prostředí,
  - ZP s měřicí funkcí,
  - ochrana před IZ,
  - ZP zapojené do zdroje energie nebo vybavené zdrojem energie a
  - informace poskytované výrobcem a klinické údaje [13].

### 1.3.6 Výrobce

Výrobcem je myšlena fyzická nebo právnická osoba, která vyrábí, navrhuje, balí a označuje ZP před uvedením na trh. Jméno a adresa výrobce jsou vždy evidovány příslušným orgánem ve státu, na jehož území výrobce podniká. V ČR je tímto orgánem Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL). Výrobce deklaruje, k jakému účelu je ZP určený. Dále výrobce zajišťuje, že ZP splňuje veškeré požadavky stanovené v příloze č. 1 k NV č. 54/2015 Sb., zajišťuje technickou dokumentaci k ZP, poskytuje návod k použití ZP (o jeho správném a bezpečném užívání, předpokládané účinnosti a o nutných opatřeních, které je třeba provést). Výrobce sleduje v návaznosti na klinické hodnocení ZP i po uvedení na trh a provádí šetření nežádoucích příhod. Výrobce provádí posouzení shody anebo podává žádost o posouzení shody NO. ZP označený certifikátem CE je uváděn na trh spolu se jménem výrobce [12].

Výrobce musí zajistit splnění požadovaných standardů na bezpečnost a výkonnost ZP. To zahrnuje všechny fáze životního cyklu ZP, kterými jsou:

- návrh a vývoj,
- testování,

- výroba,
- balení a značení,
- dozor po uvedení na trh a
- likvidace a vyřazování ZP [4].

### 1.3.7 Notifikovaná osoba

Notifikovanou osobou je právnická osoba, která je pověřená k posouzení shody ZP podle směrnice Rady 93/42/EHS. NO musí být státem, ve kterém provádí svou činnost, oznámena ostatním členským státům EU a certifikát, jímž označuje ZP, u kterých provedla posouzení o shodě, je platný v členských zemích EU, Švýcarsku a Turecku. NO působící v ČR musí být nahlášena v evidenci SÚKL. Kritéria na NO jsou uvedena v příloze č. 10 k NV č. 54/2015 Sb. Při své činnosti se NO musí řídit platnými směrnicemi, zákony a vyhláškami. Její zaměstnanci musí mít žádanou odbornou způsobilost a nesmí být zaujati vůči žádné straně během své odborné činnosti a ovlivněni žádnými podněty (především finančními) [12].

NO je v ČR jmenována Úřadem pro technickou normalizaci, metrologii a státní zkušebnictví (ÚNMZ). V současnosti fungují v oblasti zdravotnických prostředků v ČR dvě notifikované osoby:

- 1) Elektrotechnický zkušební ústav (EZÚ) a
- 2) Institut pro testování a certifikaci (ITC).

Ve všech členských státech EU je celkem okolo 60 NO, které jsou oprávněny provádět posouzení shody pro zdravotnické prostředky podle směrnice Rady 93/42/EHS. V minulosti působilo v EU dalších 59 NO, které již nepůsobí (z toho 5 NO působilo na území ČR) [20].

Výrobce si nemusí volit NO sídlící ve státě, kde provozuje svou činnost, ale může volit kteroukoliv NO sídlící na území členského státu EU a řídící se dle směrnice Rady 93/42/EHS při posuzování shody u ZP.

O účasti NO na posuzování shody musí požádat výrobce u všech ZP klasifikačních tříd IIa, IIb a III a u ZP klasifikační třídy I sterilní nebo s měřicí funkcí. Výrobce podává oficiální žádost notifikované osobě, kterou si vybral.

Výrobce vyplní žádost o posouzení shody a NO mu následně předloží nabídku. Výrobce se při volbě NO řídí dle nabídky, která mu nejvíce vyhovuje (hlavně z ekonomického hlediska) [16].

### 1.3.8 Technická dokumentace

Z technické dokumentace musí být pochopitelný návrh, výroba a funkční způsobilost ZP. Skládá se z:

- identifikačních údajů o výrobcí,
- systému managementu kvality výrobce a záznamů z auditů,
- popisu ZP (tj. popisu výroby, účelu použití, klasifikace, názvu, přínosu, konstrukce, materiálů, součástí, schémat, obvodů, softwaru, způsobu fungování, obsažených látek, dodavatelů, místa výroby apod.) včetně jasných vysvětlivek pro pochopení a odkazů na podobné ZP,
- seznamu použitých norem a požadavků dle platné legislativy (NV č. 54/2015 Sb. nebo směrnice Rady 93/42/EHS) včetně popisu, jakým způsobem jsou splněny,
- analýzy rizik včetně jejich řešení,
- dokumentace elektromagnetické kompatibility, radiační a elektrické bezpečnosti, stabilitní studie, validace softwaru, validace sterilizační metody,
- výsledků technických zkoušek, konstrukčních výpočtů výzkumů,
- preklinického hodnocení (biokompatibilita, specifikace obsažených nanočástic, výsledky testů na zvířatech a zkoušek simulace),
- klinického hodnocení dle zákona č. 268/2014 Sb.,
- dokumentace **systému vigilance** (tj. dlouhodobý dozor nad ZP ve fázi po uvedení na trh ze strany výrobce a zajištění řešení případných provozních chyb),
- návrhu značení, obalů, štítků, manuálu apod. [13, 16].

## 1.4 Uvádění zdravotnického prostředku na trh ve Velké Británii

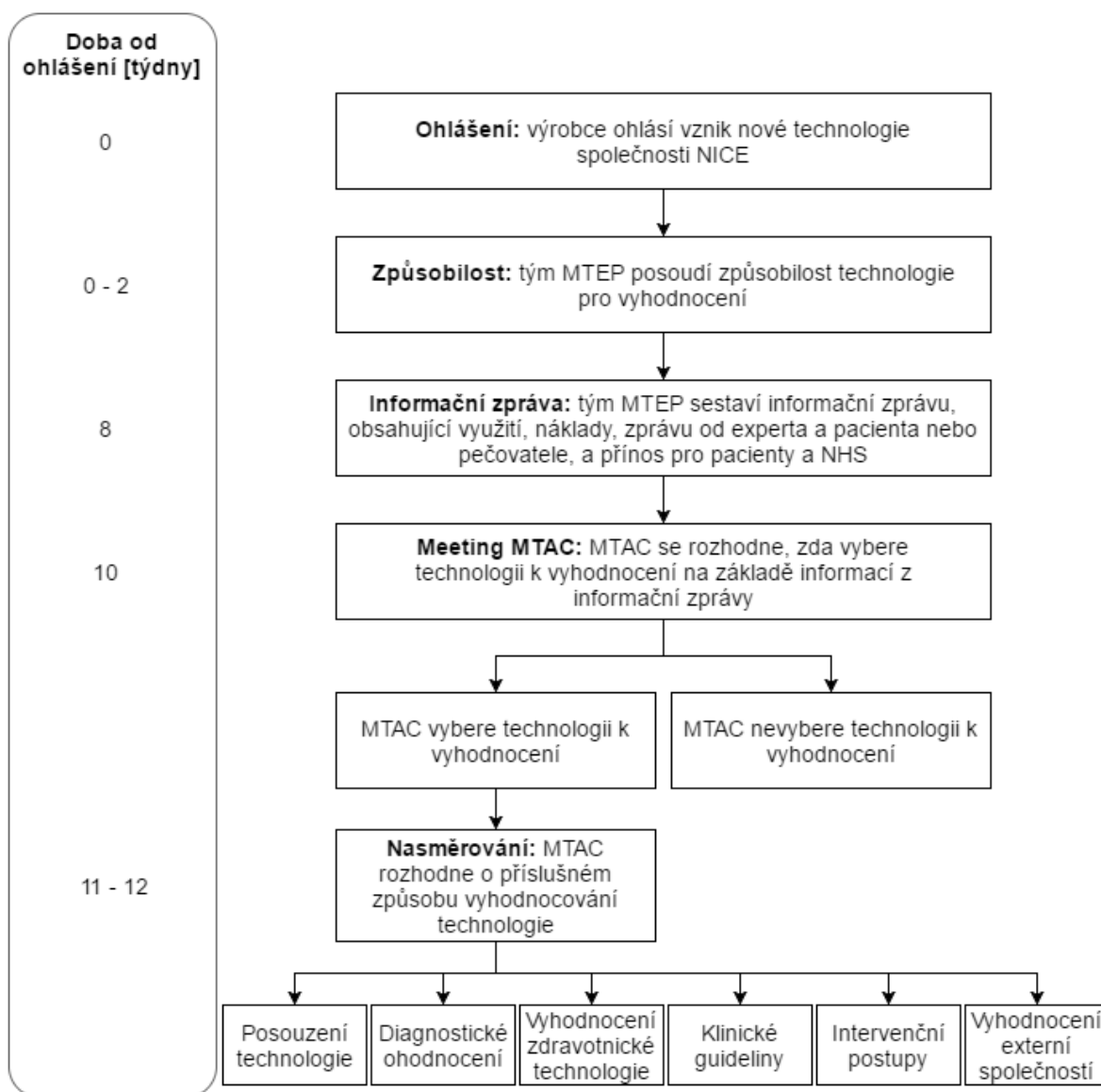
Společnost NICE, jak již bylo v práci nastíněno dříve, provádí hodnocení nových ZP a vydává doporučení pro jejich použití v systému zdravotní péče. Tato firma napomáhá ZP k rychlejšímu převzetí do praxe. Principy při hodnocení nově vyvinutých ZP jsou:

- hodnotit jednotlivé ZP na základě přínosu pro pacienty a systém zdravotní péče a neporovnávat ho s ostatními technologiemi v širší skupině,
- zhodnotit přijetí ZP do „National Health Service“ (NHS) se zvláštním důrazem na ZP, které mají potenciál poskytnout dodatečný přínos pacientům se stejnými nebo nižšími náklady nebo poskytnout ekvivalentní přínos pacientům s nižšími náklady,

- vyhodnotit dopad ZP na systém zdravotní péče spolu s klinickými přínosy pro pacienty,
- porovnat účinnost nového ZP s dosavadními používanými technologiemi,
- použít příslušné zdravotně-ekonomické přístupy při vytváření rozhodnutí,
- stanovit si otázky pro budoucí výzkum za účelem co nejrychlejšího a nejefektivnějšího odstraňování veškerých nejasností [21].

### **1.4.1 Program hodnocení zdravotnických technologií**

Společnost NICE založila program „Medical Technologies Evaluation Programme“ (MTEP), jehož cílem je poukázání na benefity jednotlivých zdravotnických technologií pomocí jejich hodnocení. Základem pro dosažení primárního cíle MTEP je individuální přístup k jednotlivým technologiím. Primárním cílem MTEP je urychlování převzetí inovativních technologií do NHS. Umožňuje to velmi rychle zhodnotit specifické přínosy produktů. Když odborná komise „Medical Technologies Advisory Committee“ (MTAC) usoudí, že technologie určená pro zhodnocení, je v důsledku svých možných přínosů vhodná pro zhodnocení, má možnost dostat se do programu NICE, ve kterém probíhá několik metod hodnocení. MTEP může ukázat díky cílenému výzkumu nebo sběru dat na klinickou užitečnost technologie, její potenciální výhody pro pacienty v porovnání se stávajícími léčebnými možnostmi nebo použití výrazně menších finančních prostředků.



Obrázek 1.4 – Přehled výběrového řízení [22]

Průzkumem je určen rozsah hodnocení nové technologie. Obsahem průzkumu je:

- popis technologie a její výhody,
- klinické informace o nemoci, pro kterou je technologie určena,
- regulační stav technologie,
- problémy při rozhodování, které jsou potřeba řešit prostřednictvím hodnocení technologie,
- seznam organizací, které budou zahrnuty do poskytování odborných komentářů, týkajících se technologie,
- seznam společností nebo organizací, které budou přizvány k okomentování průzkumu.



Při vytváření návrhu doporučení zvažuje komise následující informace:

- předložení od výrobce, obsahující klinické a ekonomické záznamy, založené na průzkumu,
- záznamy od externí hodnotící společnosti (EAC – „External Assessment Centre“), což je společnost (nezávislá na NICE) provádějící hodnocení,
- záznamy od týmu MTEP nebo jiné relevantní organizace nebo pracovní skupiny,
- příspěvky od odborných poradců,
- příspěvky od patientských a pečovatelských organizací a
- informace o probíhajícím nebo plánovaném výzkumu.

Jako součást svého předložení poskytuje výrobce rešerši veřejně dostupných záznamů. Veřejně dostupné záznamy jsou relevantní pro průzkum a mají dva cíle – zajistit, že komise bude mít k dispozici rozsáhlou bázi záznamů a provést syntézu dat za účelem vytvoření metaanalýzy a studie odhadovaných nákladů. Záznamy obvykle obsahují informace o efektivitě, použitelnosti, bezpečnosti, klinické výsledky a dostupné ekonomicko-zdravotnické studie jakéhokoliv typu. Rešerše se provádí pomocí databází, registrů a sborníků z konferencí. Kontrolu rešerše provádí EAC [21].

#### **1.4.1.1 Vyhodnocení záznamů a vytváření rozhodnutí komise**

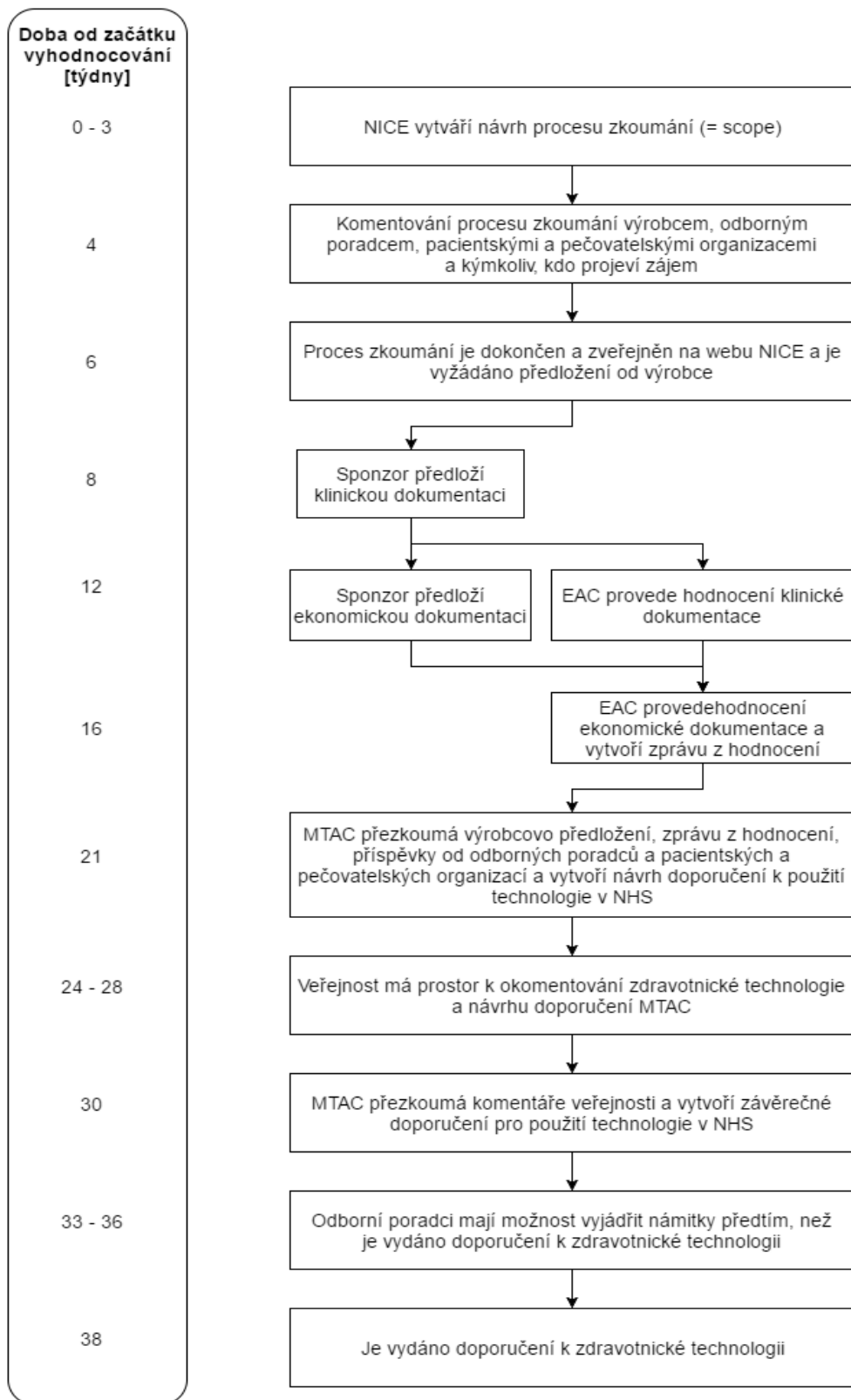
Při vytváření rozhodnutí uvažuje komise hlavně:

- Přínos pro pacienty – jestli má nová technologie měřitelný přínos pro pacienty ve srovnání s momentálně používanými technologiemi.
- Přínos pro NHS – jestli má nová technologie pravděpodobný dopad na snížení zátěže na zdravotnické pracovníky a zdravotnická zařízení nebo na snížení použitých prostředků.

Komise musí mít jistotu, že záznamy poskytnuté výrobcem, odbornými poradci atd. mají dostatečnou kvalitu, kvantitu a konzistenci, aby bylo vytvořeno solidní doporučení. Komise vydává doporučení pro zavedení technologie, které může být zařazeno do jedné z pěti kategorií:

- 1) Technologie je plně podpořena.
- 2) Technologie je částečně podpořena.
- 3) Technologie je částečně podpořena a má potenciál poskytnout významný přínos pro pacienty nebo zdravotní systém.
- 4) Technologie není momentálně podpořena, ale má potenciál poskytnout významný přínos pro pacienty nebo zdravotní systém.

- 5) Technologie není podpořena a nemá potenciál poskytnout významný přínos pro pacienty nebo zdravotní systém [21].



Obrázek 1.5 – Přehled procesu vyhodnocování technologií nasměřovaných na MTEP [23]

## 1.5 Uvádění zdravotnického prostředku na trh v USA

V USA zabezpečuje kvalitu a bezpečnost zdravotnických prostředků společnost FDA pomocí programu „Center for Devices and Radiological Health“ (CDRH). Cílem tohoto programu je chránit a zlepšovat zdraví obyvatelstva a zajišťovat pacientům a poskytovatelům zdravotní péče soustavný přístup k bezpečným, efektivním a vysoce kvalitním zdravotnickým prostředkům, s důrazem na bezpečnost zařízení emitujících IZ, prostřednictvím srozumitelných a vědecky podložených informací o nových produktech. CDRH provádí hodnocení bezpečnosti, kvality a výkonu ZP a vytváří a zdokonaluje regulace, které musí ZP splňovat. CDRH má pravomoc regulovat všechny osoby, které vyrábí, balí, označují, importují a distribuují ZP prodávané v USA [24].

V USA podléhají ZP mnohým regulacím. Stejně jako v Evropě se na různé ZP vztahují regulace jiným způsobem podle rizikových tříd. V USA jsou ZP klasifikovány do tří rizikových tříd:

- Třída I – nejnižší riziko (např. obvazy, ruční chirurgické nástroje).
- Třída II – střední riziko (např. elektrické vozíky, infuzní pumpy, rentgeny).
- Třída III – nejvyšší riziko (např. totální kloubní endoprotézy, silikonové prsní implantáty).

Klasifikaci ZP podmiňuje FDA, která vyžaduje registraci od všech výrobců, seznam jejich ZP a splnění obecných požadavků. U ZP tříd II a III je nutné provést revizi před vstupem na trh. Když výrobce uvádí ZP na trh, má na výběr ze dvou způsobů posuzování ZP, kterým se podrobí, dle klasifikační třídy ZP:

- 1) „Premarket approval“ (PMA) – provádění klinických studií. Při této metodě jsou požadovány záznamy potvrzující bezpečnost a efektivitu ZP.
- 2) „510(k) notification“ – porovnávání nového ZP s takovým, který je již na trhu a je v podstatě ekvivalentní.

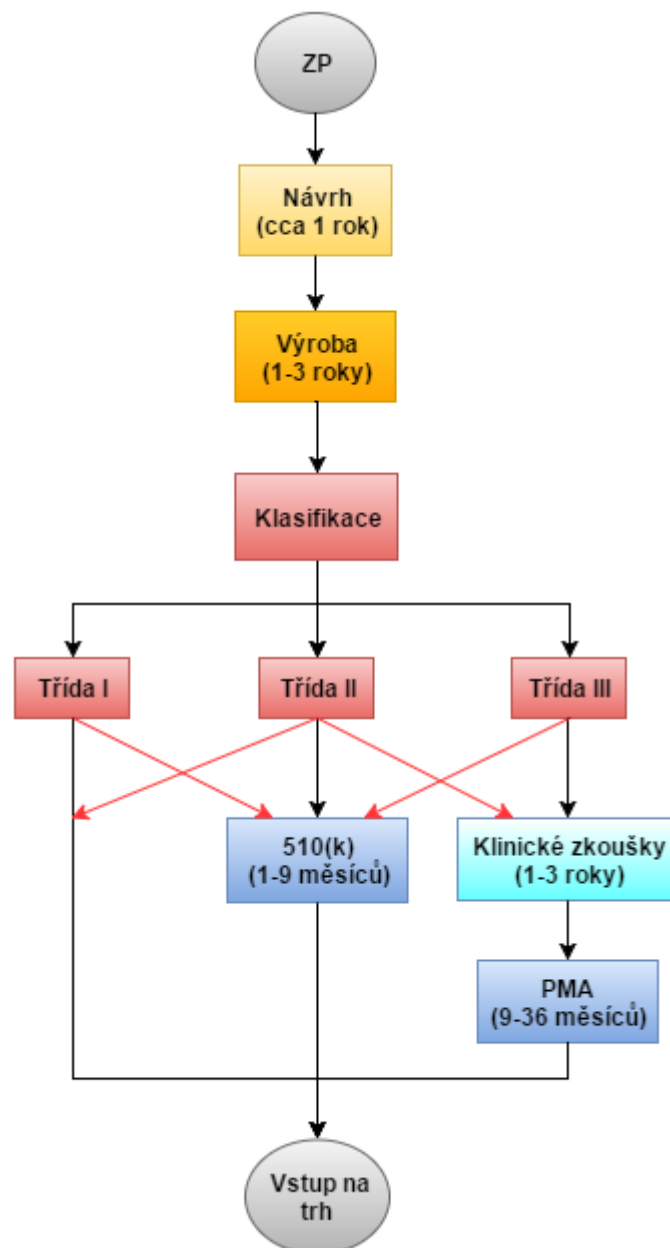
Metoda 510(k) je výrazně levnější a méně časově náročná než získávání schválení od FDA u metody PMA.

U ZP rizikové třídy I provádí FDA pouze obecné kontroly bezpečnosti a kvality. Tyto ZP většinou nepotřebují posouzení před vstupem na trh. Pouze v některých případech určených FDA se provádí před vstupem na trh metoda 510(k).

ZP rizikové třídy II jsou posuzovány metodou 510(k), pokud nejsou osvobozeny od tohoto posuzování od FDA. Pro snížení patientského rizika se kromě obecných kontrol provádí speciální kontroly, jako jsou: speciální požadavky na značení, povinné standardy výkonnosti a dohled po vstupu na trh [25].

V případě ZP rizikové třídy III se provádí metoda PMA nebo 510(k) společně s obecnými kontrolami. ZP rizikové třídy III jsou zařízení sloužící pro podporu života,

prostředky, které představují potenciální neopodstatněné riziko nemoci nebo zranění pacienta a všechny nové ZP, které nelze klasifikovat do třídy I nebo II [26].



Obrázek 1.6 – Diagram vstupu ZP na trh v USA dle klasifikačních tříd [27]

Co se týče třídy I, 75 % ZP je osvobozeno od procesu posuzování před vstupem na trh. Zbýlých 25 % a většina ZP třídy II prochází porovnáním nového ZP s již existujícím ZP metodou 510(k). Některé ZP třídy III, ke kterým na trhu již existuje podobný ZP, mohou projít před vstupem na trh taktéž za použití metody 510(k). Ostatní ZP třídy III musí podstoupit proces PMA. Pokud přivádí výrobce na trh nový ZP, který nemá na trhu obdobu, je mu automaticky přiřazena třída III. Takový ZP pak musí projít procesem PMA nebo, pokud riziko s ním spojené neodpovídá třídě III, může být označen jako ZP „de novo“. Takto označený ZP pak může sloužit při posuzování dalšího ZP vstupujícího na trh jako referenční (kapitola 2.5.1).

Přivedení nového ZP na trh trvá obvykle 3 až 7 let. Snahou FDA je, aby u nového ZP po vstupu na trh již byla zajištěna bezpečnost a efektivita při takovém jeho použití, které bylo předem zamýšleno [28].

FDA každoročně vyhodnocuje okolo 4 000 žádostí metodou 510(k) a přibližně 40 metodou PMA. V případě schválení ZP od FDA se musí výrobce při výrobě, značení, dohledu nad ZP a hlášení nežádoucích příhod řídit dle regulací. Regulace a regulační kontroly (tj. obecné kontroly, speciální kontroly a PMA) jsou zaštiťovány společností FDA. Podmínky pro regulační kontroly se nachází v souboru Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FFDCA) [25]. Regulace, které platí pro ZP, se nalézají v souboru Code of Federal Regulations, hlava 21 (21 CFR), části 1–58 a 800–1299 a ZP emitující IZ jsou zvlášť regulovány podle 21 CFR, části 1000–1050 [26].

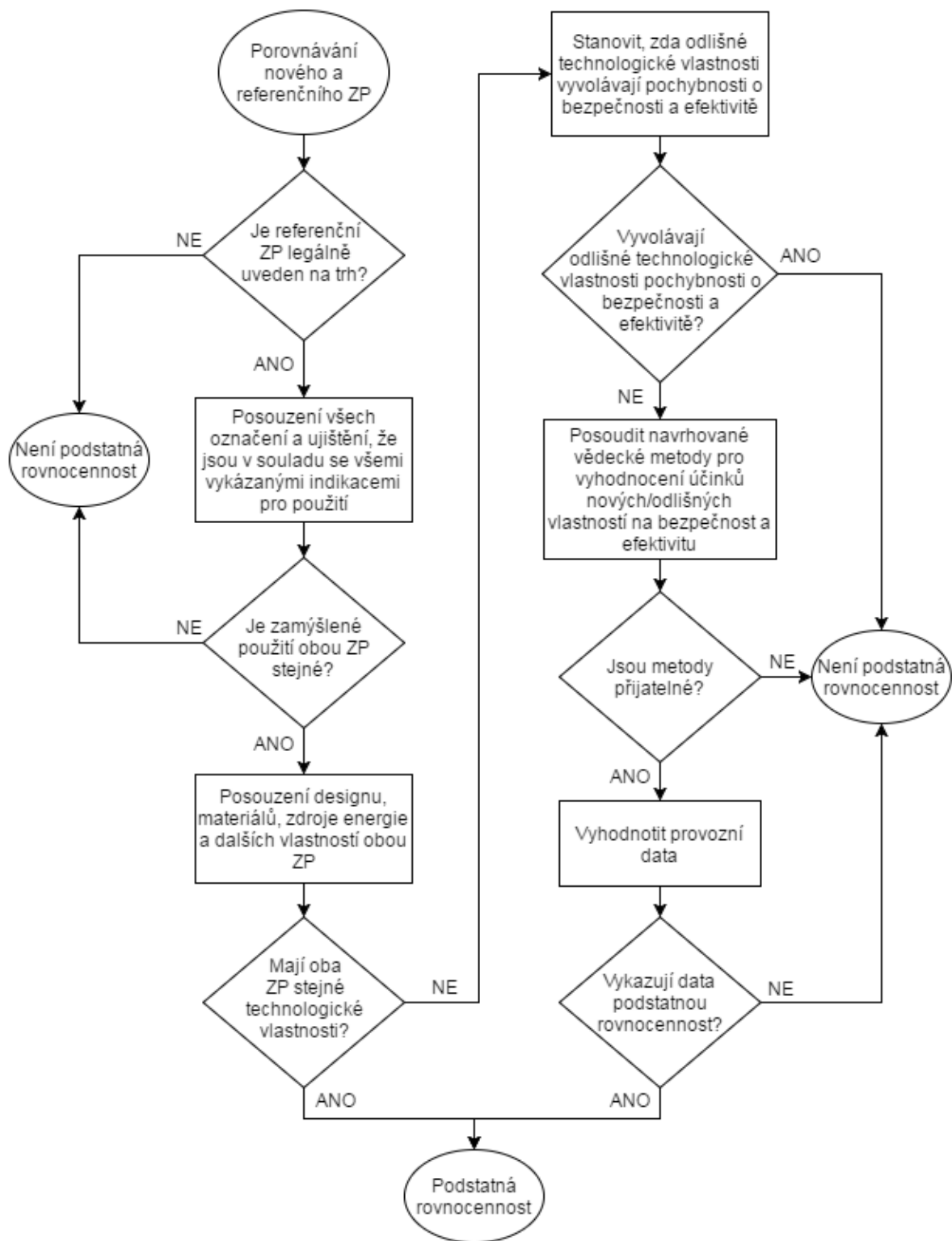
### 1.5.1 Metoda 510(k)

Jednodušší z dvou metod posuzování ZP vstupujícího na trh funguje na principu porovnávání nového ZP s vybraným, referenčním ZP, který je stejný (resp. podobný) a je již uvedený na trh. Novému ZP je povolen vstup na trh pouze v případě, že byla během posuzovacího procesu (Obrázek 1.7) vyhodnocena „podstatná rovnocennost“ s referenčním ZP. Termín „podstatná rovnocennost“ je dle FDA definován jako stejné zamýšlené použití nového a referenčního ZP, pokud:

- mají oba ZP stejné technologické vlastnosti nebo
- mají odlišné technologické vlastnosti, ale vykazují dle doplňujících důkazů (např. klinických dat) stejnou bezpečnost a efektivitu.

Odlišnými technologickými vlastnostmi jsou myšleny významné změny v použitých materiálech, designu, zdroji energie nebo jiných vlastnostech [29].

Výrobce, který chce uvést ZP na trh metodou 510(k), musí předložit oznámení společnosti FDA. V tomto oznámení porovnává výrobce svůj ZP s referenční. Výrobce si může vybrat jeden nebo více referenčních ZP (pokud má jeho ZP více zamýšlených použití nebo indikací pro použití). Pokud si výrobce není jist, jaké informace má uvést v oznámení, může se obrátit pro pomoc přímo na společnost FDA. Společnost FDA vyhodnotí oznámení a rozhodne, zda je ZP způsobilý vstupu na trh. Způsobilost je určena tím, že nový ZP splňuje nároky na bezpečnost a efektivitu, což je zajištěno porovnáním s referenčním ZP. Novému ZP je pak přidělena stejná klasifikační třída, jakou má referenční ZP. Pokud u nového ZP není posouzena podstatná rovnocennost, spadá automaticky do klasifikační třídy III a musí být provedena metoda PMA [30].



Obrázek 1.7 – Diagram porovnávání nového ZP metodou 510(k) [31]

## 1.5.2 Metoda PMA

Pokud u ZP nebyla posouzena podstatná rovnocennost s již existujícím ZP třídy I nebo II na trhu, tudíž u něj nemohlo být zajištěno potvrzení bezpečnosti a efektivity a zároveň je ZP považovaný za život zachraňující nebo podporující nebo zabraňující zhoršení zdraví člověka či riziku nemoci nebo zranění, pak je ZP automaticky přisouzena třída III. Takový ZP potřebuje vyhodnocení metodou PMA, aby mohl vstoupit na trh. Metoda PMA často vyžaduje použití prospektivních randomizovaných experimentálních studií, které mohou být podrobeny přezkoumání skupinou expertů. Obecně může metoda PMA zahrnovat série jednoduchých studií klinického testování po jednom pacientovi, až po obsáhlé multicentrické prospektivní randomizované kontrolované studie prováděné až na 1 000 pacientech v intervalu od 1 do 2 let a následném 1 roku po léčbě. Komplexnost požadovaných studií závisí na vlastnostech vyšetřovaného ZP a na jeho navrhovaném použití. Postup posuzování metodou PMA je mnohem rozsáhlejší, časově náročnější a dražší než metodou 510(k) [32].

Pokud byla ZP automaticky přisouzena třída III a výrobce je přesvědčen o tom, že jeho ZP svým rizikem nespadá do této třídy, může podat petici, aby byl jeho ZP klasifikován jako tzv. „de novo“ a tím se naskytne šance, že nebude muset ZP projít procesem PMA [28].

## 1.5.3 ZP pro humanitární použití

V případě, že je nový ZP zamýšlen pro použití při léčbě či diagnostice vzácných onemocnění a na trhu neexistuje podobný ZP pro porovnání metodou 510(k), může být při vstupu na trh oprostěn o posuzování bezpečnosti a kvality metodami uvedenými v kapitolách 2.5.1 a 2.5.2. Takovému ZP může FDA přisoudit status „pro humanitární použití“. Výrobci často v těchto případech tržby nepokryjí náklady, a proto jej FDA ušetří od dalších nákladů na provádění klinických studií potřebných pro vstup standartního ZP na trh. Tato metoda vstupu na trh bývá označována jako HUD/HDE z anglického „Humanitarian Use Device/Humanitarian Device Exemption“, volně přeloženo jako „osvobozený ZP pro humanitární použití“ [33].

## 1.6 Hodnocení bezpečnosti

Zdravotnické elektrické přístroje jsou velice specifickou součástí elektrotechnického oboru. V tomto oboru se nachází spousta parametrů spolu s nároky a podmínkami na ně kladenými. Co se týče případů kontaktu člověka a elektrotechniky, jsou tyto nároky přísnější než v jiných elektrotechnických oblastech. Účelem je zajištění

bezpečnosti použití takových přístrojů. Elektrický proud může být pro tyto případy chápán jednak jako element, před kterým je nutné chránit živou tkáň, ale také může být účinek elektrického proudu považován za žádoucí. Požadavky na bezpečnost zdravotnických elektrických přístrojů jsou uvedeny v mezinárodní normě IEC 60601-1:2005 [15]. Jedná se o třetí edici této normy, která je v platnosti od roku 2005 a kterou se ruší dřívější edice. První edice pochází z roku 1977 a druhá edice z roku 1988 [34].

Základním dokumentem, ze kterého vychází norma IEC 60601-1, je IEC 513. Obsahem tohoto dokumentu je základní filosofie pro bezpečnost zdravotnických elektrických přístrojů. Touto filosofií je bezpečný návrh a konstrukce přístrojů, požadavky na instalaci, bezpečné použití v klinické praxi a uživatelský přístup pro bezpečné používání a údržbu [15].

### **1.6.1 Normy ISO a IEC pro zdravotnické přístroje**

Norma IEC 60601-1:2005 obsahuje požadavky týkající se základní bezpečnosti zdravotnického elektrického vybavení. Pro určité typy přístrojů existují konkrétní vedlejší standardy, pro které by neměla být použita tato norma samostatně, ale v kombinaci s příslušným standardem (např. defibrilátor, hemodialýza nebo novorozenecký inkubátor). Vedlejší standardy jsou označeny jako IEC 60601-1-XX, IEC 60601-2-XX a IEC 60601-3-XX. Normu včetně vedlejších standardů vydala a aktualizuje společnost „The International Electrotechnical Commission“ (IEC).

V minulosti byla tato norma zaměřena jak na základní bezpečnost zdravotnických elektrických přístrojů, tak i na požadovaný výkon, který na ně byl kladen. Dnes norma popisuje pouze povinné standardy pro základní bezpečnost a výkon přístroje je zajištěn konkurenčním tlakem na trhu. Výjimkou jsou však některé oblasti, jako je například přesnost, se kterou přístroj zajišťuje dodání energie nebo terapeutické látky do těla pacienta. V těchto oblastech je zapotřebí, aby příslušné organizace trvaly na splnění základních podmínek na výkon přístroje stejně, jako na jeho základní bezpečnost [34].

Dalšími normami, kterými se výrobci ZP řídí za účelem efektivního dodání svých výrobků na trh, jsou ISO 9001:2015 a ISO 13485:2016. Obě tyto normy zabezpečují systém managementu jakosti u výrobce. První z uvedených norem platí obecně, kdežto druhá je zaměřená na ZP. Normou ISO 13485:2016 jsou stanoveny požadavky na návrh, vývoj, výrobu, instalaci a servis ZP. Základem pro zabezpečení systému managementu jakosti je procesní model řízení u výrobce, dodržování všeobecných požadavků normy a požadavků na dokumentaci. Z této normy mimo jiné vyplývá i povinnost dodržování normy ISO 14971:2012, týkající se řízení rizik u ZP. Analýza rizik jak samotného ZP, tak i jeho výroby se provádí již ve fázi návrhu a vývoje. Díky řízení rizik lze snížit na únosnou úroveň riziko poškození zdraví následkem použití ZP. Při odhalení rizika je možné takové riziko snížit pomocí změny konstrukce ZP, dokumentace nebo zaškolením personálu [14].



## 1.6.2 Význam norem

V dnešní době vytváří všeobecně uznávané normy společnost „International Organization for Standardization“ (ISO) a v oblasti elektrotechniky její sesterská společnost IEC. Ve státech EU platí normy vydané organizací CENELEC. Tyto normy jsou označeny zkratkou EN před názvem normy a jsou prakticky totožné s normami ISO a IEC, ze kterých jsou převzaty a u kterých dochází pouze k případným drobným úpravám. Do ČR implementuje tyto normy společnost ÚNMZ (Úřad pro technickou normalizaci, metrologii a státní zkušebnictví), která je překládá do českého jazyka. ÚNMZ přidává před název normy zkratku ČSN, čímž tato norma přichází v platnost v ČR. Do roku 2008 tuto činnost prováděl Český normalizační institut.

Výše uvedeným procesem přejímání norem dochází k jisté časové prodlevě mezi mezinárodním a územním vydáním normy. Z tohoto důvodu je kupříkladu k nalezení k normě ISO 9001:2015 obdobná norma ČSN EN ISO 9001:2016. Norma IEC 60601-1:2005 vydaná společností IEC v roce 2005 byla firmou CENELEC vydána pro EU v roce 2006 pod označením EN 60601-1:2006 a v ČR byla vydána jako ČSN EN 60601-1 ed. 2 v roce 2007.

Závaznost dodržování těchto norem není legislativně nijak ukotvená, avšak je považováno za samozřejmost úplné splnění požadavků z nich vyplývajících. Bez dodržování norem by ZP neobstál v konkurenci na trhu. Existují případy, kdy je dodržování norem obligátní, a to pokud:

- je dodržení jmenovaných norem součástí obchodní smlouvy,
- správní orgán stanoví povinnost dodržet jmenovanou normu,
- právní předpis přímo odkazuje na některou z norem nebo
- zaměstnavatel požaduje v pracovní smlouvě dodržování určité normy [15].

## 1.7 Health technology assessment

Jako „health technology assessment“ se mezinárodně označuje hodnocení nových zdravotnických technologií pro účely účinnějšího přejímání nových technologií s vysokým potenciálem do praxe. U těchto ZP se hledá důkaz o lepším klinickém účinku, vyšší bezpečnosti nebo nižších nákladech v porovnání s dosud používanými léčebnými metodami. Účelem HTA je informovat zájmové skupiny a pomoci jim při vytváření rozhodnutí týkajících se daného ZP. Zájmovými skupinami a jejich využití HTA jsou:

- regulační společnosti – rozhodnutí, zda povolit komerční použití ZP,
- plátcí zdravotní péče – rozhodnutí, zda platit za použití ZP,

- lékaři a pacienti – informovanost o ZP a možnostech jeho využití,
- poskytovatelé zdravotní péče – rozhodnutí, zda pořídit ZP,
- organizace vytvářející standardy – informovanost o výrobě, výkonu, vhodném použití a dalších aspektech,
- ministerstvo zdravotnictví – informovanost o přínosu pro veřejné zdraví,
- zákonodárné orgány – informovanost o technologické inovaci, průzkumu a vývoji, regulacích, financování a poskytování zdravotní péče,
- společnosti nabízející ZP – informovanost o vývoji produktu a pro učinění marketingových rozhodnutí,
- investoři – zvážení finančních rizik, akvizice či divestice,
- výzkumné agentury – doplnění chybících důkazů a nedostatků [35].

### 1.7.1 HTA ve světě

Národní agentury zaměřené na HTA existují v mnoha zemích světa a jejich účelem je kontrola nákladů zdravotnických intervencí, vyhodnocení benefitů zdravotnických intervencí a vyhodnocení dopadu nových technologií. Některé agentury se rovněž snaží o spojení vědeckých studií HTA s vytvářením rozhodnutí a regulací na úrovni daného státu [36].

Ve světě existuje několik nadnárodních organizací, které spojují agentury zaměřující se na HTA z různých zemí. Organizace „The International Network of Agencies for Health Technology Assessment“ založená roku 1993 spojuje 55 členských agentur z 32 zemí z Jižní a Severní Ameriky, Evropy, Afriky, Asie a Austrálie. Všechny tyto agentury jsou státní a neziskové [37]. „Health Technology Assessment international“ je profesionální vědecká společnost, která zahrnuje všechny zájmové skupiny, které vytváří, užívají nebo se setkávají s HTA a spojuje více jak 1200 členů z více než 65 zemí. Cílem této společnosti je zlepšit vývoj, pochopení a využití HTA ve světě [38]. V Evropě byl roku 2008 založen projekt „European network for Health Technology Assessment“ s 25 zakládajícími členy z 15 evropských zemí. Jeho cílem je umožňování efektivnějšího využití zdrojů dostupných pro HTA, vytváření systémů předávání znalostí z oblasti HTA a propagování osvědčených postupů v HTA metodách a procesech [39].

### 1.7.2 Vytváření HTA studie

Studie HTA jsou systematické a vědecky podložené práce, jejichž zhotovení je časově a finančně náročné. Od takové studie se pak předpokládá, že bude poskytovat

relevantní a dobře zdokumentované informace pro účely vytváření rozhodnutí nebo plánovací proces.

Před započítím zpracování HTA studie by mělo být uváženo, zda je na řešené téma vhodné provést HTA studii nebo zda by byl vhodný jiný přístup řešení tématu. Jiným přístupem by mohlo být myšleno například klinické doporučení, expertní hodnocení, ekonomická analýza, výzkumný projekt nebo projekt zabezpečení jakosti. Zároveň by mělo být posouzeno, zda je téma dostatečně důležité, aby bylo vhodné vynaložit potřebné zdroje na vytvoření HTA studie. Dále by měly být vymezeny cílové a zájmové skupiny, zjistit, zda jsou k dispozici dostatečná data, vydefinovat si řešený problém v kontextu očekávaného využití studie a v neposlední řadě nezačínat vytvářet vlastní studii, dokud není jasné, že dosavadní vědecká literatura již nezodpovídá řešenou otázku. Cílovými skupinami mohou být politici nebo vládní zaměstnanci, pracovníci nemocnic pověřeni plánováním, manažeři nemocnic, různé organizace a firmy, lékaři nebo veřejnost.

Dalším krokem je sestavení týmu pro vytvoření studie. Je uváženo a volen potřebný počet členů týmu a obory, ze kterých je potřeba vybírat tyto členy. Důležitá je formulace problému, který studie řeší. Problém musí být jasně definován, správně formulován a musí být měřitelný a zodpověditelný. Prvky problému se dají roztrždit do čtyř skupin, a to: technologie, pacient, organizace a ekonomické hledisko. Je zapotřebí probrat všechny tyto čtyři prvky za účelem vytvoření HTA studie. Dále by měly být brány v potaz také etické aspekty problému.

Při vytváření HTA studie je důležité zjistit:

- zda je v naší kompetenci vypracovat odbornou studii na dané téma,
- zda studie obsahuje relevantní výzkum a přináší validní výsledky,
- zda by měla být zpracována systematická rešerše, meta-analýza či kvalitativní výzkum,
- zda je nutné vytvořit primární výzkumná data,
- jaké metody pro generování dat, analýzu a interpretaci jsou vhodné.

Při vytváření systematické rešerše nebo jiného, méně náročného zpracování odborné literatury je zapotřebí nejprve naplánovat proces vyhledávání literatury, aby byl jasný cíl, rozsah a časový horizont hledání. Jednotlivými kroky hledání a zpracování literatury jsou:

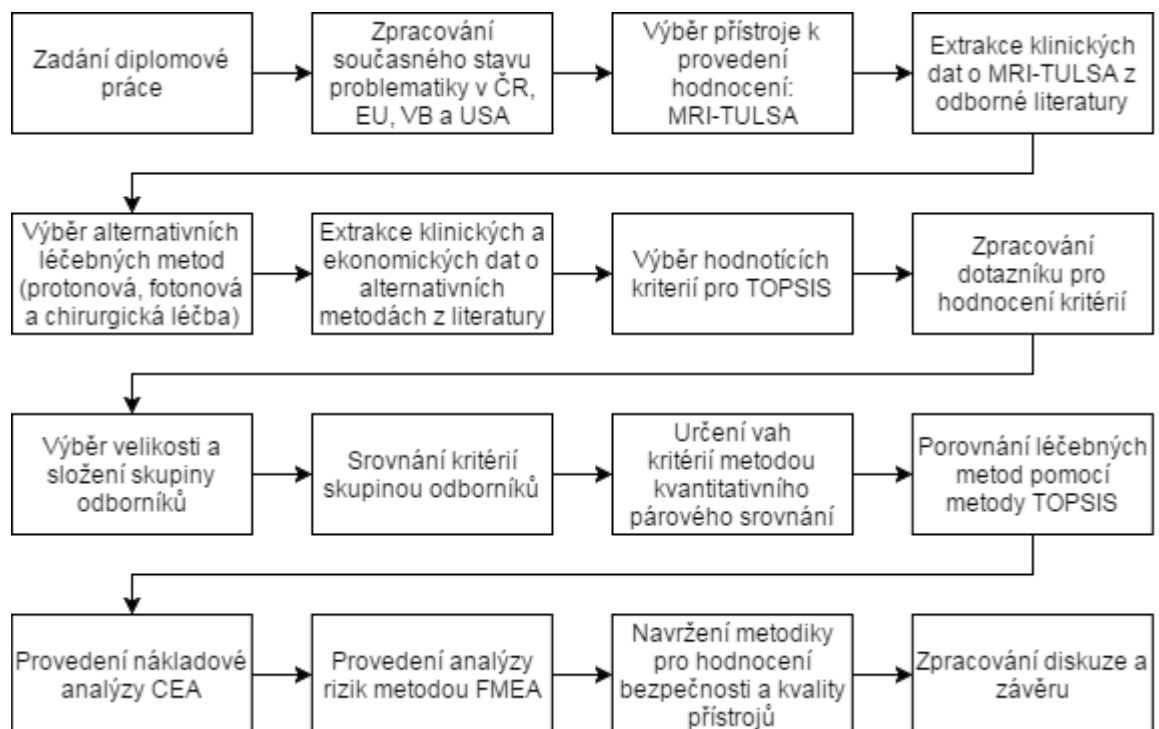
- volba literárních databází (PubMed, ScienceDirect, SpringerLink apod.),
- volba typu požadovaných studií (primární nebo sekundární), klíčových slov a parametrů pro vyhledávání,
- vyhodnocení nalezené literatury,
- syntéza nalezené literatury a
- generace a analýza dat.

Součástí procesu vyhledávání je vytvoření vyhledávacího protokolu, ze kterého jasně vyplývá, CO je vyhledáváno, KDE probíhá vyhledávání a JAK je provedeno hledání a výběr. Sekundární studie jsou systematické rešerše nebo jiný publikovaný materiál. Primární studie jsou například randomizované klinické studie.

Pokud je studie HTA zaměřena na určitou technologii, tak se jedná o hodnocení její kvality, bezpečnosti či nákladovosti. V takových případech je nejlepší porovnávat vybranou technologii s jejími alternativami. Obvykle jsou hodnoceny pozitivní i negativní efekty technologie a je důležité provést analýzu rizik. Účelem takové HTA studie může být zhodnocení klinické, sociální nebo ekonomické důležitosti specifické technologie, nalezení vhodného řešení v případech, kdy se nabízí několik alternativních metod léčby nebo zhodnocení vhodnosti specifické technologie do určité instituce, programu nebo projektu. Nástroje HTA pro porovnávání zdravotnických technologií jsou rozebrány v kapitole 3.2 [40].

## 2 Cíle práce

Cílem diplomové práce je navržení metodiky pro hodnocení bezpečnosti a kvality nových terapeutických přístrojů. V rámci plnění tohoto cíle je provedeno hodnocení konkrétního zdravotnického prostředku, jímž je terapeutický přístroj MRI–TULSA. Přístroj MRI–TULSA je v práci srovnáván s obdobnými léčebnými metodami, kterými jsou chirurgická léčba, protonová terapie a fotonová terapie. Pro srovnání těchto metod je využita multikriteriální metoda TOPSIS a provedení nákladové analýzy CEA. Dále je pro přístroj MRI–TULSA provedena analýza rizik FMEA.



Obrázek 2.1 – Postup řešení práce

## 3 Metody

### 3.1 MCDA

Zkratka pochází z anglického: „multiple criteria decision analysis“ (MCDA). Někdy se používá také pojmenování: „multiple criteria decision making“ (MCDM). V češtině se tedy jedná o multikriteriální analýzu nebo multikriteriální rozhodování. Smyslem provádění MCDA je fakt, že učinění jakéhokoliv rozhodnutí, je ovlivněno na základě několika kritérií, která mají různou váhu. Příkladem rozhodnutí je výběr jednoho zdravotnického přístroje z více uchazečů pro koupi do zdravotnického zařízení. Kritéria při tomto rozhodování tvoří technické parametry a klinické výsledky. Specifickým a zásadním kritériem je pořizovací cena.

Výsledkem MCDA je zhodnocení několika alternativních variant na základě zvolených kritérií a určení, která z těchto variant je nejvíce vyhovující. Není pravda, že MCDA poskytne jedinou a správnou odpověď na vytyčenou otázku, ale pouze poskytne pomoc pro provedení rozhodnutí na základě objektivního měření. Existuje několik metod MCDA, jako například: ELECTRE, MACBETH, MAUT, MAVT, PROMETHEE, PAPRIKA, SMART, WSA, TOPSIS nebo AHP [41].

#### 3.1.1 TOPSIS

„Technique for Order Preference by Similarity of Ideal Solution“ (TOPSIS) je metoda MCDA, jejímž výsledkem je seřazení vstupujících alternativních variant podle toho, která z nich se nejvíce blíží k ideální variantě. Výsledné hodnoty jednotlivých variant tedy leží v intervalu:

$$x \in (0; 1),$$

kde  $x$  je výsledek analýzy TOPSIS, číslem „1“ je označena teoretická ideální varianta a číslem „0“ varianta nejvzdálenější od ideální (bazální).

Do analýzy vstupují jednotlivé alternativní varianty (v tomto případě MRI–TULSA, protonová terapie chirurgická léčba), které jsou označeny  $A_1, A_2$  až  $A_n$ . Dále do analýzy vstupují zvolená kritéria, označená jako  $k_1, k_2$  až  $k_n$ . Důležitost jednotlivých kritérií je dána jejich vahami, které se značí  $w_1, w_2$  až  $w_n$ . Váhy kritérií se stanovují na základě posudku skupiny na sobě nezávislých expertů [42].

Postup při provádění metody TOPSIS:

- 1) Vytvoření normalizované rozhodovací matice ( $r_{ij}$ ):

$$r_{ij} = \frac{f_{ij}}{\sqrt{\sum_{j=1}^J f_{ij}^2}},$$

$$i = 1, \dots, n; j = 1, \dots, J,$$

kde  $f_{ij}$  je váha kritéria  $i$  varianty  $j$ .

2) Výpočet vážené normalizované rozhodovací matice ( $v_{ij}$ ):

$$v_{ij} = w_i r_{ij},$$

$$i = 1, \dots, n; j = 1, \dots, J,$$

kde  $w_i$  je váha kritéria  $i$  a:

$$\sum_{i=1}^n w_i = 1.$$

3) Stanovení ideální ( $A^+$ ) a bazální ( $A^-$ ) varianty:

$$A^+ = \{v_1^+, \dots, v_n^+\} = \{(\max(j)v_{ij} | i \in I'), (\min(j)v_{ij} | i \in I'')\},$$

$$A^- = \{v_1^-, \dots, v_n^-\} = \{(\min(j)v_{ij} | i \in I'), (\max(j)v_{ij} | i \in I'')\},$$

kde  $I'$  je kritérium, u něhož je žádoucí co nejvyšší hodnota a  $I''$  je kritérium, u něhož je žádoucí co nejmenší hodnota.

4) Výpočet vzdáleností jednotlivých variant od ideální a bazální varianty pomocí Eukleidovské metriky:

$$D_j^+ = \sqrt{\sum_{i=1}^n (v_{ij} - v_i^+)^2},$$

$$D_j^- = \sqrt{\sum_{i=1}^n (v_{ij} - v_i^-)^2},$$

$$j = 1, \dots, J,$$

kde  $D_j^+$  je vzdálenost varianty  $j$  od  $A^+$  a  $D_j^-$  je vzdálenost varianty  $j$  od  $A^-$ .

5) Výpočet relativní blízkosti ( $C_j$ ) k  $A^+$ :

$$C_j = \frac{D_j^-}{D_j^+ + D_j^-},$$

$$j = 1, \dots, J.$$

6) Podle hodnot  $C_j$  se určí výsledné pořadí variant, kde hodnota nejvíce se blíží k číslu „1“ je považována za nejlepší [43].

### 3.1.2 Metoda kvantitativního párového srovnání kritérií

Metoda kvantitativního párového srovnání kritérií je metodologie, která využívá matici párového srovnání k určení váhy kritérií pro použití v multikriteriální analýze:

$$S = (w_{ij}),$$

$$w_{ij} \approx \frac{v_i}{v_j},$$

kde  $S (w_{ij})$  je Saatyho matice,  $v_i, v_j$  jsou vektory vah kritérií  $k_i$  a  $k_j$  a  $i, j$  jsou hodnoty vah kritérií  $k_i$  a  $k_j$ , které nabírají dle významnosti absolutní číselné hodnoty stanovené posudky odborníků. Škála absolutních číselných hodnot je na intervalu od 1 do 9 a ke každé hodnotě existuje příslušné slovní okomentování, které je k vidění v tabulce (Tabulka 3.1) [44, 45].

Tabulka 3.1 – Škála absolutních číselných hodnot [44]

Důležitost	Definice důležitosti	Popis
1	Rovnocenná	Obě kritéria mají stejnou váhu
3	Lehká	Jedno kritérium má lehce přednost před druhým
5	Střední	Jedno kritérium má silně přednost před druhým
7	Silná	Jedno kritérium je dominantní oproti druhému
9	Extrémní	Jedno kritérium je jasně dominantní oproti druhému

Při tvorbě této metody je nejprve vytvořena tabulka a do ní jsou vynesena kritéria  $k_1$  až  $k_n$  do řádků i do sloupců. Následně jsou do Saatyho matice vnášena čísla odpovídající důležitosti kritérií při párovém srovnání. Na diagonále se nachází hodnoty rovné 1, protože se párově srovnává jedno kritérium samo se sebou, tudíž je zde rovnocenná důležitost. Srovnáním kritérií  $k_1$  oproti  $k_2$  je do příslušného pole zapsána důležitost odpovídající  $w_1/w_2$  a v poli opačném, kde je srovnáno kritérium  $k_2$  oproti  $k_1$  odpovídá hodnota důležitosti  $w_2/w_1$ . Pro lepší představu je dále uvedena ilustrační tabulka (Tabulka 3.2). Saatyho matici lze obecně zapsat jako:

$$\begin{matrix} & k_1 & \cdots & k_n \\ k_1 & \begin{bmatrix} 1 & \cdots & w_1/w_n \\ \vdots & & \vdots \\ w_n/w_1 & \cdots & 1 \end{bmatrix} & & 
 \end{matrix}$$



Tabulka 3.2 – Příklad Saatyho matice párového srovnání

Kritérium	$k_1$	$k_2$	$k_3$
$k_1$	1	5	3
$k_2$	1/5	1	7
$k_3$	1/3	1/7	1

Principem určení vah kritérií pomocí Saatyho matice je výpočet geometrického průměru  $G(k_1, \dots, k_n)$  z každého sloupce této matice:

$$G_{(k_1, \dots, k_n)} = \sqrt[k]{\prod_{j=1}^k s_{ij}}$$

ze kterého vzejdou váhy jednotlivých kritérií. Tyto váhy je nutné normalizovat, aby nabíraly hodnoty od 0 do 1 a aby součet všech vah byl roven 1. Normalizace vah se provádí vztahem [45]:

$$v_i = \frac{G_{(k_1, \dots, k_n)}}{\sum_{i=1}^k G_{(k_1, \dots, k_n)}}$$

Pro validaci této metody se vypočítává, zda je matice konzistentní. Důležitým parametrem pro výpočet konzistence je nejvyšší číslo Saatyho matice ( $\lambda_{max}$ ). Pomocí této hodnoty lze dopočítat index konzistence ( $CI$ ):

$$CI = \frac{\lambda_{max} - n}{n - 1}$$

Pomocí  $CI$  se pak spočítá poměr konzistence ( $CR$ ):

$$CR = \frac{CI}{RI}$$

kde  $RI$  je náhodný index konzistence získaný z náhodně vygenerované matice párového srovnání. Srovnání se považuje za přípustné, pokud je hodnota  $CR$  menší než 0,1. Nesplnění této podmínky naznačuje nekonzistentní expertní posudky. V takovém případě by měly být původní hodnoty párového srovnání přehodnoceny [46].

## 3.2 Nákladové analýzy

Existuje několik metod ekonomických analýz používaných ve zdravotnictví (Tabulka 3.3). Tyto metody jsou označovány jako „nákladové analýzy“ nebo anglicky „cost analyses“. Nákladové analýzy vyčíslují celkové náklady na léčebnou metodu

a většinou se používají pro porovnání dvou nebo více metod. Některé nákladové analýzy počítají pouze s náklady a nezahrnují klinické výstupy (CMA). Jiné metody počítají také s klinickým efektem léčebných metod (CBA, CEA, CUA, CCA). Komplexní analýza by měla zahrnout vyměření nákladů a klinického efektu i srovnání mezi různými léčebnými metodami [47].

Tabulka 3.3 – Typy nákladových analýz [47]

Používaná zkratka	Anglický název	Český název
CMA	Cost minimization analysis	Analýza minimalizace nákladů
CEA	Cost-effectiveness analysis	Analýza nákladové efektivity
CBA	Cost-benefit analysis	Analýza nákladů a přínosu
CUA	Cost-utility analysis	Analýza nákladů a užítku
CCA	Cost-consequence analysis	Analýza nákladů a důsledku
COI	Cost of illness	Náklady na onemocnění

Metoda CMA se používá v případě, kdy jsou dokázané podobné „outcomes“ (klinické výstupy) u všech analyzovaných léčebných metod. Analýza je proto zaměřena pouze na samotné náklady. Používá se u veřejných soutěží, kdy se vybírá mezi několika variantami (například mezi monitory vitálních funkcí od tří různých dodavatelů). Vítězem je pak varianta představující nejnižší náklady. Výstupem CMA jsou peněžní jednotky.

V metodě CBA jsou náklady a „outcomes“ převedeny na stejné jednotky (peněžní). Původně byli v CBA lidé bráni jako aktiva („human capital approach“). V moderních studiích je způsob oceňování lidského zdraví mnohem komplexnější a zahrnuje například „willingness-to-pay“ (ochotu platit). Výstupem CBA jsou opět peněžní jednotky.

Zvláštním případem CBA je CUA, která se liší tím, že je výstupem naměřený užitek. Ten bývá nejčastěji vyjádřen v jednotkách QALY – „quality adjusted life years“, které vyjadřují získané roky života při plném zdraví. Obdobnými jednotkami jsou DALY – „disability adjusted life years“ (disabilitou ztracené roky života) nebo HYE – „healty years equivalents“ (ekvivalent let při plném zdraví) [48].

Metodou CCA jsou náklady a „outcomes“ analyzovány a interpretovány odděleně a neexistuje mezi nimi přímé matematické spojení. Výsledkem CCA je slovní popis.

U metody COI mohou být použity dva přístupy: prevalenční metoda nebo incidenční metoda. Prevalenční metoda zahrnuje všechny náklady na onemocnění během určitého časového období (většinou jeden rok) včetně již diagnostikovaných případů i nově vzniklých během tohoto období. Incidenční metoda pouze odhaduje, jaké budou v následujícím období náklady na onemocnění. Jiným způsobem přístupu k COI jsou metody shora dolů nebo zdola nahoru. U metody shora dolů jsou celkové náklady z určitého zdroje rozloženy mezi různé nemoci. U těchto studií jsou data získávány z národních registrů apod. Metoda zdola nahoru začíná u vymezené skupiny lidí s určitou

nemocí a zaznamenává všechny náklady na onemocnění spojené s touto nemocí. Pomocí takto naměřených nákladů se vypočítají náklady na onemocnění pro celkovou populaci lidí s touto nemocí. Výstupem COI jsou peněžní jednotky [47].

### 3.2.1 CEA

Cílem poskytovatele zdravotní péče je nabízet co nejefektivnější léčebné metody. Zároveň však ve zdravotnictví nelze disponovat neomezenými finančními prostředky. Proto je záměrem poskytovatele najít vhodný kompromis mezi více nabízenými variantami, kdy je zajištěn nejvyšší klinický efekt za použití rozumných finančních prostředků na náklady. K tomuto účelu může posloužit metoda CEA. Výstupem této metody jsou přirozené jednotky.

Aby byly dány medicínské informace do souvislostí, používají se poměrové ukazatele. Jejich výhodou je, že samostatné informace o nákladech nebo „outcomes“ samy o sobě o ničem nevyprávějí. Pokud jsou však dány do poměru (CER – „cost-effectiveness ratio“), jediné číslo poskytuje velké množství informací. Hodnota CER může poskytnout informaci o nákladech, zlepšení zdravotního stavu a změnu očekávané doby života. Pokud porovnáváme dvě léčebné metody, můžeme použít inkrementální poměr nákladů a efektivity (ICER – „incremental cost-effectiveness ratio“), který nám podává informaci o tom, jaké náklady na metodu 2 musí být vynaloženy navíc, aby byl získán vyšší klinický efekt oproti metodě 1. Zjednodušeně řečeno: za kolik peněz lze koupit lepší zdraví. Hodnotu ICER lze vyjádřit vzorcem:

$$ICER = \frac{C_2 - C_1}{E_2 - E_1},$$

kde  $C_1$  jsou náklady na léčebnou metodu 1,  $C_2$  náklady na léčebnou metodu 2,  $E_1$  efekt léčebné metody 1 a  $E_2$  efekt léčebné metody 2 [49].

## 3.3 Řízení rizik

Zdravotnictví je obor, ve kterém existuje mnoho rizik, jako jsou například: technologická náročnost léčebných metod, individualita každého pacienta, lidský faktor ovlivněný také prostředím, nedostatek zdrojů, špatná organizace, změny v ekonomice, politice nebo legislativě a další.

U každého rizika existuje pravděpodobnost jeho potenciálního vzniku a míra nežádoucího dopadu, kterou je ovlivněn léčebný postup. Řízení rizik má za cíl eliminovat vznik rizik, popřípadě snižovat pravděpodobnost jejich vzniku na únosnou míru a odstraňovat již existující rizika. K tomu je zapotřebí včas a správně diagnostikovat tato rizika. Dříve byla rizika řešena prostřednictvím pojištění. V případě vzniku nežádoucího

jevu (v souvislosti s provozní činností zdravotnického zařízení nebo poškozením pacienta, zaměstnance nebo dobré pověsti) však nemohou pojišťovny vždy pokrýt náklady na dopad nežádoucího jevu. Dnes je řízení rizik považováno za důležitou manažerskou činnost. Jeho náplní je kontinuální pozorování a posuzování potenciálního vzniku nežádoucího jevu a provádění preventivních opatření s cílem předcházení vzniku rizik s ohledem na složitost, efektivitu a nákladovost těchto opatření [50].

Jako nástroj pro řízení rizik se v praxi používá několik analýz. Mezi tyto analýzy patří například:

- „Failure Mode and Effect Analysis“ (FMEA),
- „Healthcare Failure Mode and Effect Analysis“ (HFMEA),
- „Fault Tree Analysis“ (FTA),
- „Failure Mode, Effects and Criticality Analysis“ (FMECA) a
- „Root Cause Analysis“ (RCA).

FMEA je systém umožňující proaktivní vyhodnocování slabin před vznikem nežádoucí události [51]. Podle účelu použití se dělí na DFMEA („Design Failure Mode and Effect Analysis“), PFMEA („Process Failure Mode and Effect Analysis“) a SFMEA („System Failure Mode and Effect Analysis“). Tato metoda zahrnuje kalkulaci a vyčíslení priority rizik pomocí rovnice o třech proměnných, z nichž každá proměnná nabývá hodnot v určitém rozmezí (nejčastěji v rozmezí od 1 do 10 nebo od 1 do 5). Při vytváření FMEA se provádí systematický přístup o osmi krocích:

- 1) výběr týmu a brainstorming,
- 2) tvorba blokového schématu a vývojového diagramu,
- 3) přiřazení priorit problémům,
- 4) sběr dat o nedostacích,
- 5) kvantitativní nebo kvalitativní analýza (např. brainstorming, analýza příčin a následků, statistická kontrola procesu, matematické modelování, simulace, pravděpodobnostní analýza atd.),
- 6) interpretace výsledků,
- 7) potvrzení, vyhodnocení a změření úspěchu či neúspěchu,
- 8) začít znovu od začátku [52].

Na podkladě FMEA byla vyvinuta dokonalejší metoda HFMEA, což je hybridní prospektivní systém analýzy rizik kombinující FMEA, „Hazard Analysis and Critical Control Point“ (HACCP) a RCA. Tato metoda používá multidisciplinární tým a proaktivně vyhodnocuje proces zdravotní péče v pěti krocích:

- 1) vymezení tématu z oblasti s vysokým rizikem nebo s velkými slabinami pro tvorbu HFMEA,

- 2) sestavení multidisciplinárního týmu,
- 3) tvorba blokového schématu a vývojového diagramu,
- 4) analýza rizik (kombinace metod FMEA s maticí hodnocení rizik a rozhodovacího stromu),
- 5) interpretace výsledků [51].

Metoda FTA je deduktivní analytická technika zaměřená na analýzu bezpečnosti a spolehlivosti a je obecně používána u komplexních dynamických systémů. Tento model logicky a graficky představuje řadu kombinací potenciálních událostí (normálních i chybových), které se vyskytují v systému a které vedou k hlavní nežádoucí události. Pomocí logického stromu jsou zobrazeny vzájemné vztahy mezi jednotlivými nežádoucími událostmi a jednotlivé příčiny a následky. V tomto stromu jsou rozvětveny jednotlivé chyby z horní části stromu směrem ke spodní části, kde se nachází základní příčina. Tato metoda se používá jako doplnění FMEA a provádí se v osmi krocích:

- 1) vymezení tématu, předpokladů a chyb vstupujících do analýzy,
- 2) pokud je to třeba, vytvoření zjednodušeného diagramu rozsahu analýzy,
- 3) vytvoření seznamu hlavních nežádoucích událostí,
- 4) nalezení příčin nežádoucích událostí a jejich zakreslení do logického stromu,
- 5) chápání příčin z kroku 4 jako mezičlánky a nalezení jejich příčiny,
- 6) postupování dle kroku 5, až dojde k vyvinutí logického stromu,
- 7) analýza zkompletovaného stromu za účelem porozumění logice a vzájemných vztahů napříč různými větvemi,
- 8) určení, kde je zapotřebí nápravných opatření [52].

Závažnost důsledků vzniklých na podkladě chyby by se dala nazvat jako „kritičnost“. Logickým rozšířením metody FMEA je zvážení kritičnosti a pravděpodobnost výskytu chyb nazývané jako metoda FMECA [52]. Tato „bottom-up“ metoda slouží k analýze spolehlivosti a zaměřuje se na:

- všechny možné chyby a selhání,
- všechny možné příčiny,
- vzniklé důsledky,
- možná řešení.

Pro tvorbu této metody je nutné kvantifikovat důležité parametry a charakteristiky, které mohou ve vhodné kombinaci napomáhat k nalezení kritických míst a k určení priorit intervencí. Pro výpočet priority rizika (*RPN*) je nutné kvantifikovat tyto tři hlavní parametry:

- Závažnost (*S*) – míra dopadu chyby, kterou je ovlivněn přístroj, pacient, zdravotnický pracovník nebo zdravotnické zařízení.

- Četnost ( $O$ ) – pravděpodobnost výskytu chyby.
- Odhalitelnost ( $D$ ) – pravděpodobnost odhalení chyby při kontrole nebo inspekci.

Tyto parametry jsou vyhodnoceny a jsou jim přiděleny hodnoty podle nadefinované škály. Parametry většinou nabývají hodnoty od 1 do 10 nebo od 1 do 5. Vzorec pro  $RPN$  je poté:

$$RPN = S \times O \times D.$$

Hodnota  $RPN$  přisuzuje jednotlivým rizikům jejich váhy. Čím vyšší je hodnota  $RPN$ , tím větší je riziko pro celkovou spolehlivost přístroje. Rizika lze takto seřadit dle priority, jak musí být vyřešena. Následují intervence s cílem snížení hodnoty  $RPN$  na minimální hodnotu [53].

Metoda RCA je důkladným zkoumáním příčin nalezeného problému, stížnosti, nedostatku, nenaplnění požadavku nebo nežádoucí okolnosti. Většinou se používá jako součást nápravného opatření. Použitím RCA lze předejít opětovnému výskytu chyb.

Pro zajištění efektivity RCA je zapotřebí, aby byl proces provádění této metody jednoznačně definován, opatřen dostatečným množstvím zdrojů a proveden trénovaným týmem. Účelem RCA je analyzovat faktory, jež nejsou na pohled viditelné a které se podílejí na vzniku vymezeného problému [54].

Metoda RCA se provádí v devíti krocích:

- 1) vymezení problému a sběr počátečních dat,
- 2) analýza úkolu (pokud RCA provádí expert, který není zasvěcen do konkrétního tématu),
- 3) analýza změn (porovnání dvou analýz úkolu a vyhodnocení změn mezi nimi),
- 4) analýza řízení bariér (nepřítomnost fyzických nebo administrativních bariér může být příčinou chyb),
- 5) započítání tvorby schématu příhod, příčin a faktorů (v podobě diagramu, podává informaci o tom, co se stalo a proč se to stalo),
- 6) vedení rozhovorů (nejdůležitější část, kde se získávají informace potřebné k řešení problému),
- 7) stanovení hlavní příčiny,
- 8) doporučení nápravných opatření,
- 9) vyhodnocení, shrnutí a tvorba závěrečné zprávy [55].

## 4 Výsledky

### 4.1 Návrh metodiky pro hodnocení bezpečnosti a kvality

V této části práce je obsažen metodický postup, jak by měl výrobce postupovat při hodnocení bezpečnosti a kvality terapeutického přístroje před jeho uvedením na trh. Postup jsem rozdělil do jednotlivých bodů dle časové posloupnosti. Část postupu se nachází ve formě procesní mapy.

Bezpečnost přístroje je stav, kdy lze v požadované míře předcházet újmě či poškození vznikající obsluhujícímu personálu, pacientovi a všem dalším osobám, životnímu prostředí a zařízení, ve kterém se bude přístroj nacházet včetně veškerého jeho vybavení. Důležitou součástí bezpečnosti je kvantifikace rizik spojených s přístrojem a úsilí o jejich odstranění či minimalizaci.

Kvalitou přístroje je myšlena jeho efektivita či výkonnost, se kterou dokáže plnit svůj zamýšlený účel použití. Kvalita je důležitým faktorem proto, že na trhu téměř vždy existují konkurenční výrobky nebo alternativní metody léčby a pokud se má hodnocený přístroj na trhu plném konkurenčního tlaku udržet, musí nabízet kvalitní terapeutickou péči.

Před návrhem a vývojem terapeutického přístroje by měl výrobce postupovat podle následujících kroků:

- 1) Spočítat náklady na výrobu přístroje, vyčíslit prodejní cenu a cenu za výkon a vypočítat nebo odhadnout potřebný počet léčených pacientů za rok, aby se investice vrátila jak výrobcí, tak poskytovateli zdravotní péče, který přístroj zakoupí.
- 2) Identifikovat konkurenci na trhu. V různých oborech léčby existuje různá konkurence. Výrobce by si měl takto zjistit, zda si jeho přístroj získá v praxi požadovaný počet pacientů a zda se mu podaří prodat žádoucí počet přístrojů. S konkurencí na trhu souvisí i následující bod, kterým je:
- 3) Zanalyzovat nabídku a poptávku na trhu. Pokud nabídka převyšuje poptávku, stává se investice riskantní.
- 4) Identifikovat veškeré rovnocenné zdravotnické prostředky a alternativní léčebné metody.

Během návrhu a vývoje:

- 5) Určit materiály, součástky, postup výroby, konstrukci, obsažené látky, způsob fungování, princip léčby, využití energie, potřeby sterilizace, použití zdroje ionizujícího záření, elektrické obvody a další nezbytné části popisující funkci a složení přístroje.

- 6) Vyhodnotit splnění všech požadavků na bezpečnost přístroje daných legislativou a normou IEC 60601-1 a potenciál přístroje splňovat požadovaný výkon.
- 7) Určit požadavky na kvalitu služeb od dodavatelů, které budou součástí smlouvy s nimi.
- 8) Během návrhu a vývoje zavést vhodnou metodu řízení rizik. Komplexní metodou zabývající se nejen analýzou rizik, ale také jejich hodnocením a prováděním opatření je metoda FMEA. Ve fázi návrhu a vývoje se této metodě říká DFMEA. Zavedení řízení rizik je klíčovým bodem hodnocení bezpečnosti přístroje.
- 9) Řídit se podle procesní mapy vyobrazené na níže (Obrázek 4.1 až Obrázek 4.12). Procesní mapa je pojata obecně od požadavků na výrobce až po požadavky na výsledný produkt. Důvodem je, že pro zajištění bezpečnosti a kvality produktu, musí výrobce začít se zajištěním bezpečnosti a kvality ve všech procesech ve své organizaci. Poté mohou být řešeny otázky týkající se bezpečnosti a kvality samotného produktu.
- 10) Stanovit kritéria a požadavky na fázi výroby přístroje.

Během výroby:

- 11) Vyhodnotit na základě vstupních informací z návrhu a vývoje, zda dokáže přístroj naplnit očekávání.
- 12) Držet se bodu 9 a kritérií a požadavků stanovených v bodu 10 této metodiky při výrobě přístroje.
- 13) Provádět FMEA analýzu také v této fázi.
- 14) Vytvořit technickou dokumentaci včetně klinického hodnocení, které je základem pro splnění dalšího bodu, jímž je:
- 15) Vyhodnotit kvalitu přístroje na základě dat z klinické praxe. Nejlepším způsobem, jak posoudit efektivitu (tudíž kvalitu) terapeutického přístroje, je porovnání s konkurenčními výrobky nebo alternativními metodami léčby. Na základě srovnávání více hodnotících kritérií jsou výrobci k dispozici například metody multikriteriálního hodnocení TOPSIS, AHP nebo WSA.
- 16) Pro zhotovení multikriteriální analýzy si výrobce stanoví metodu MCDA, alternativní přístroje či metody léčby, se kterými bude svůj přístroj srovnávat, hodnotící kritéria a velikost a složení expertní skupiny, která přidělí váhy jednotlivými kritériím. Po vyhodnocení provede nákladovou analýzu CEA nebo CBA.
- 17) Určit přínosy přístroje pro systém zdravotní péče.

Základní požadavky na bezpečnost ZP, které jsou pro každého výrobce obligátní, jsou stanoveny v NV č. 54/2015 Sb. nebo ve směrnici Rady 93/42/EHS. Tyto základní požadavky musí výrobce u ZP splňovat pro získání označení CE. Dalším zdrojem požadavků na bezpečnost ZP jsou mezinárodně uznávané normy ISO 9001:2015



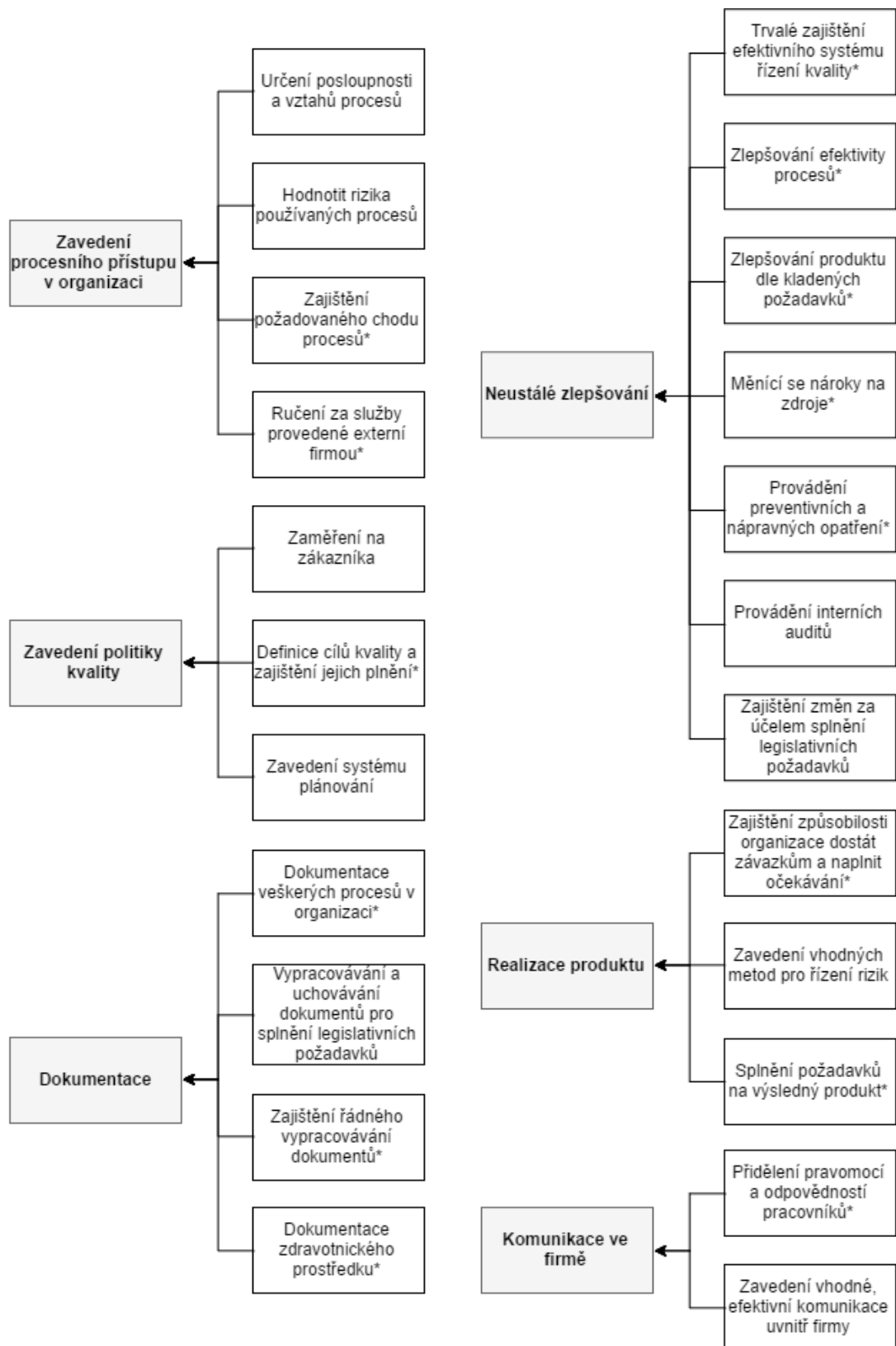
a ISO 13485:2016 o zavedení systému řízení jakosti u výrobce. Pro jejich splnění je nezbytné také splnění normy ISO 14971:2012 o aplikaci řízení rizik na ZP. Dalším zdrojem informací pro zajištění bezpečnosti ZP jsou doporučující dokumenty IMDRF (International Medical Device Regulators Forum).

Ve své práci jsem vytvořil procesní mapu pro zajištění bezpečnosti nových terapeutických přístrojů při vstupu na trh. Během tvorby jsem byl inspirován výše zmíněnými normami a dokumenty. Pro značnou rozsáhlost jsem procesní mapu rozdělil do několika částí, aby ji bylo možné uvést v této práci.



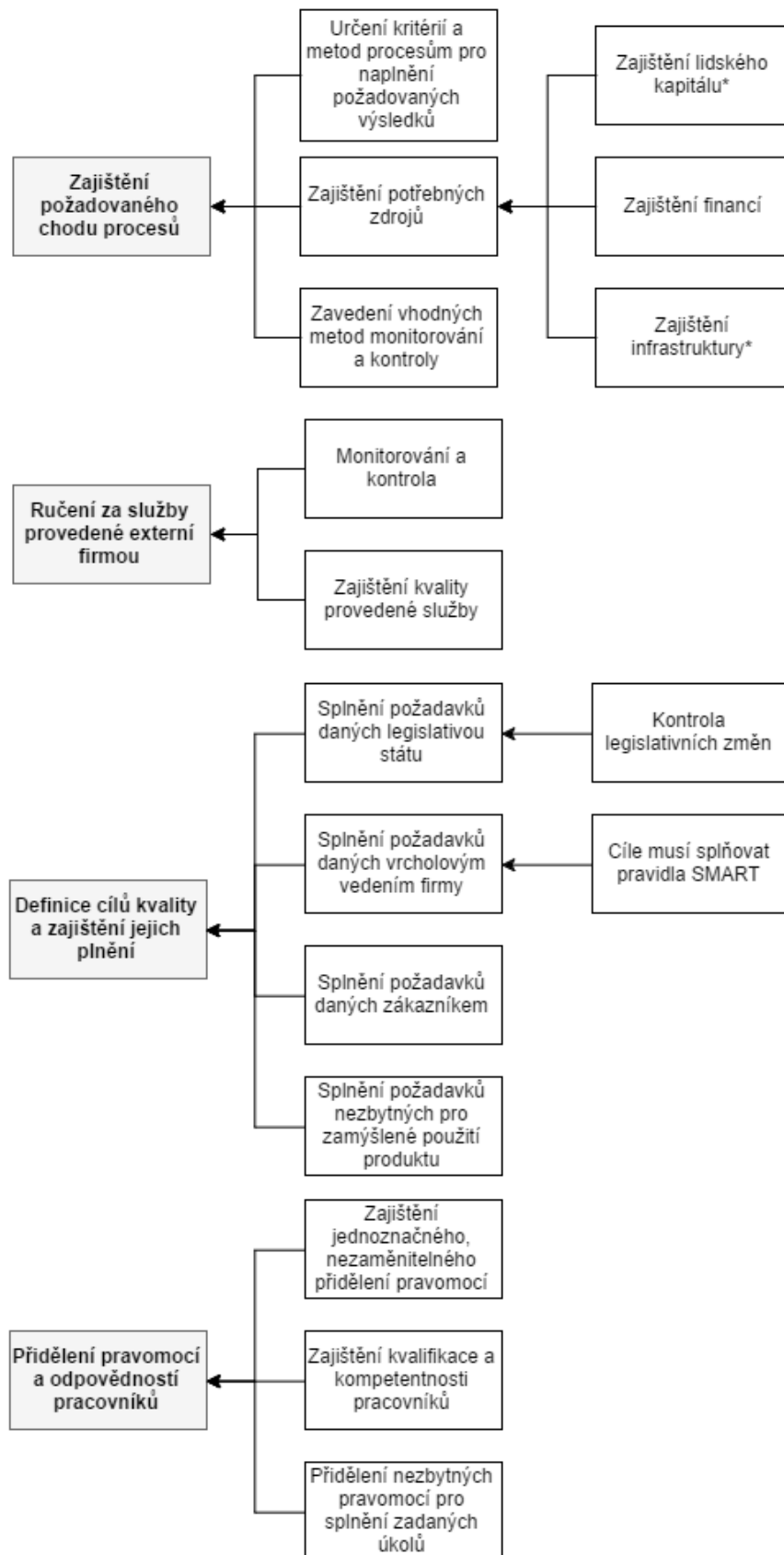
Obrázek 4.1 – Procesní mapa: část 1.

Na obrázku (Obrázek 4.1) je první složka procesní mapy. Požadavky na výrobce jsem rozdělil do šesti skupin, které jsou rozebrány níže.



Obrázek 4.2 – Procesní mapa: část 2.

Na obrázku (Obrázek 4.2) se nachází dále rozebrány požadavky na výrobce. Všechny položky, které jsou označeny hvězdičkou na konci, jsou podrobněji rozebrány v dalších částech (Obrázek 4.3, Obrázek 4.4, Obrázek 4.5 a Obrázek 4.7).



Obrázek 4.3 – Procesní mapa: část 3.

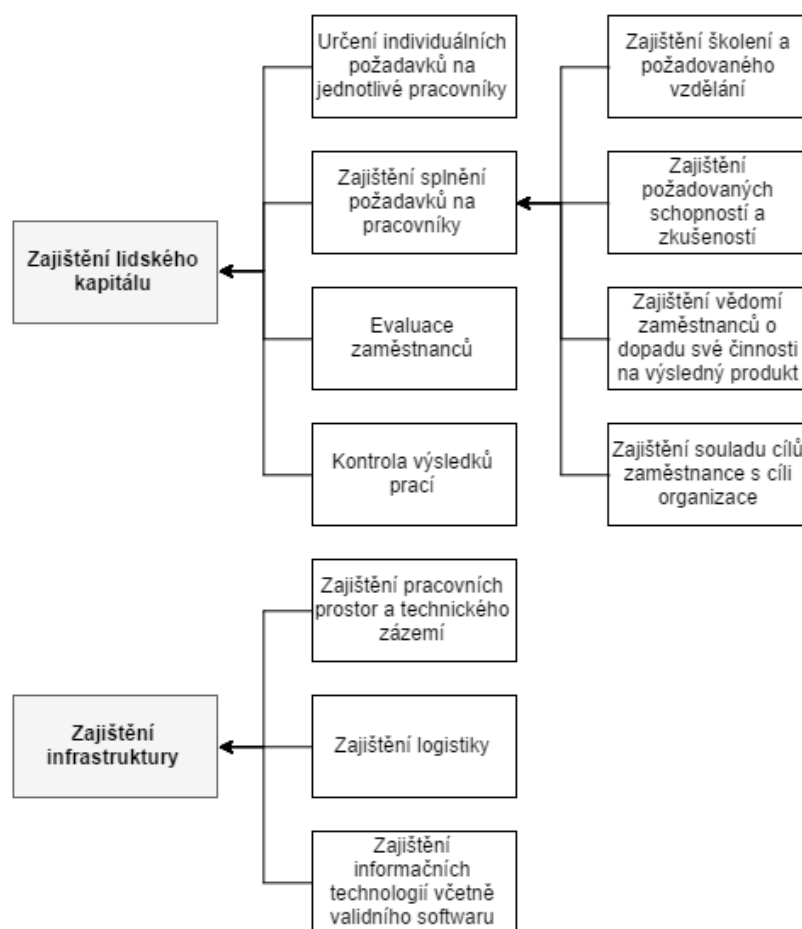
Obrázek 4.3 je zaměřen na složky z výše uvedeného obrázku (Obrázek 4.2), a to:

- zavedení procesního přístupu v organizaci,
- zavedení politiky kvality a
- komunikace ve firmě.

Na dalším obrázku (Obrázek 4.4) jsou podrobněji rozebrány složky:

- zajištění lidského kapitálu a
- zajištění infrastruktury,

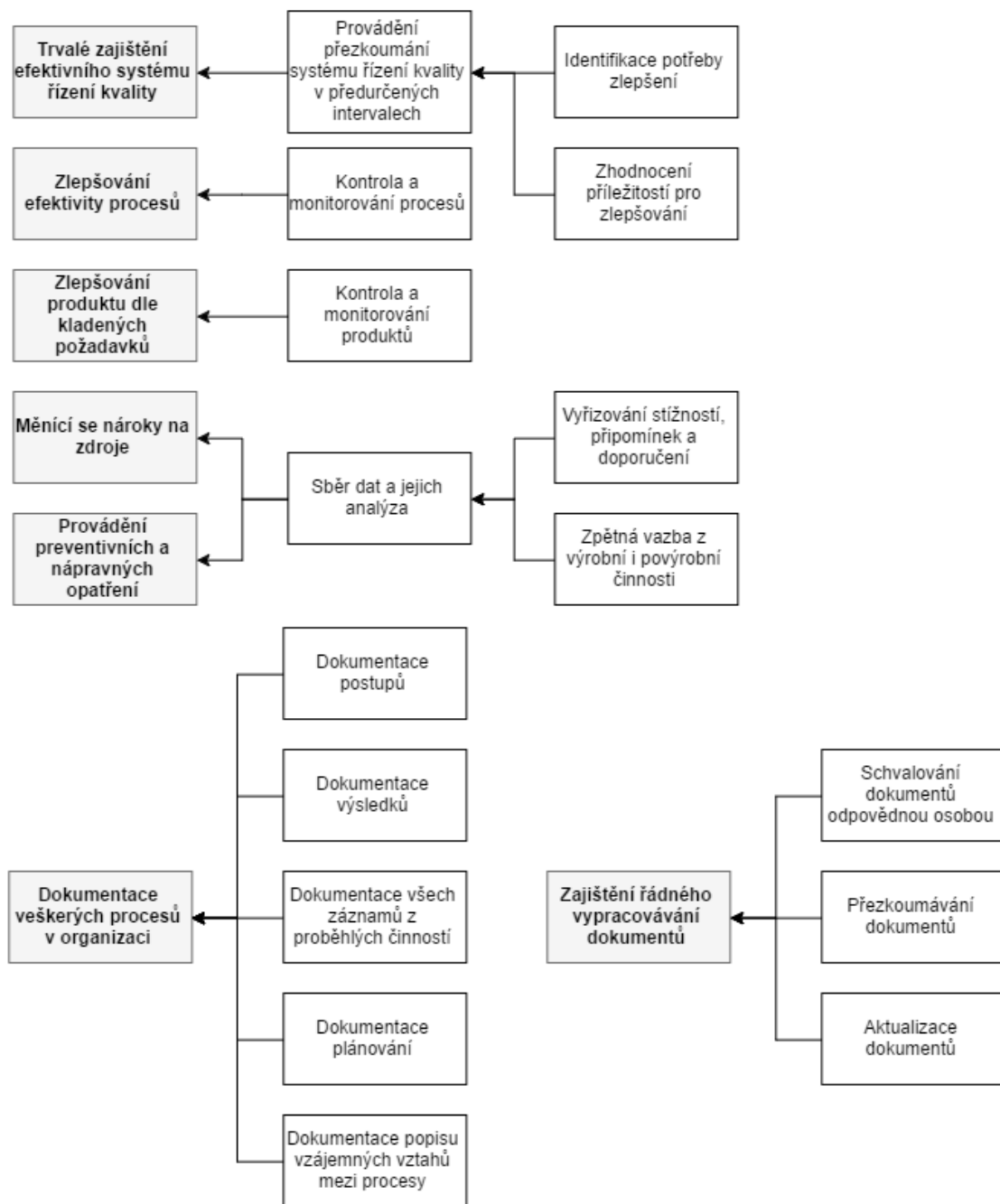
které se týkají zajištění potřebných zdrojů, jež bylo uvedeno výše (Obrázek 4.3).



Obrázek 4.4 – Procesní mapa: část 4.

Pátá část procesní mapy (Obrázek 4.5) je zaměřena na podrobnější zpracování složek ze druhé části procesní mapy (Obrázek 4.2). Jedná se o zpracování složek:

- neustálé zlepšování a
- dokumentace.



Obrázek 4.5 – Procesní mapa: část 5.

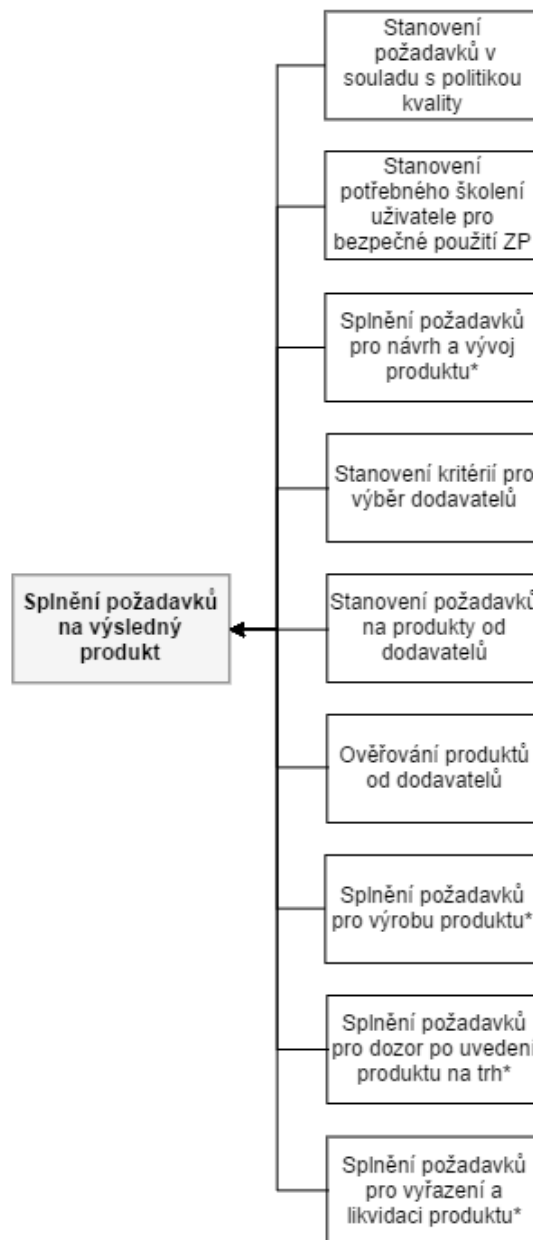


Obrázek 4.6 – Procesní mapa: část 6.

Šestá část procesní mapy (Obrázek 4.6) rozebírá tyto složky ze druhé části (Obrázek 4.2):

- dokumentace a
- realizace produktu.

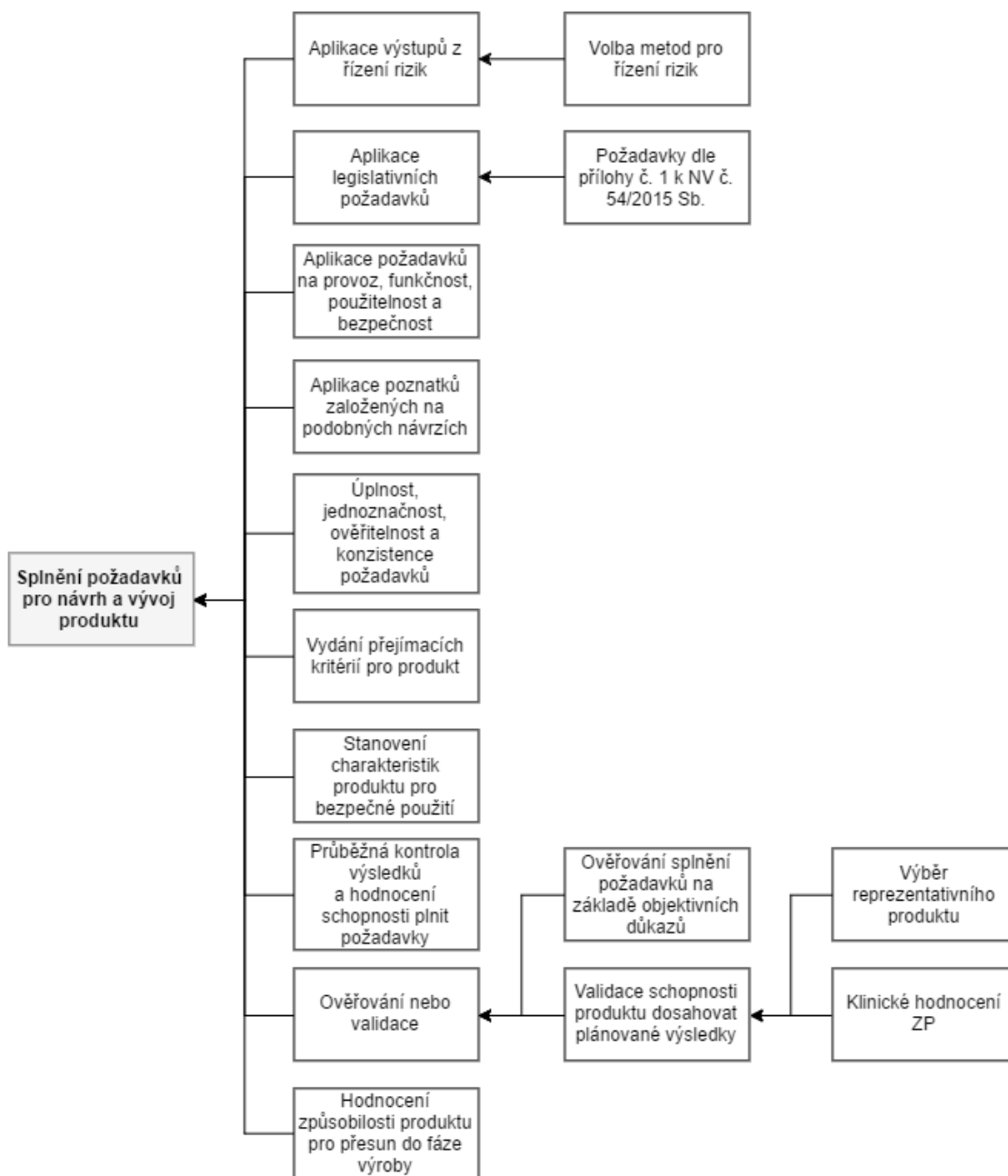
Další podsložkou navazující na realizaci produktu je splnění požadavků na výsledný produkt, které je rozebráno na obrázcích níže.



Obrázek 4.7 – Procesní mapa: část 7.

Nejdůležitější součástí procesní mapy jsou požadavky na výsledný produkt, kterým je terapeutický ZP. Proto jsem se této části věnoval nejpodrobněji a složky z výše vyobrazeného obrázku (Obrázek 4.7) jsou detailněji rozvedeny na následujících obrázcích:

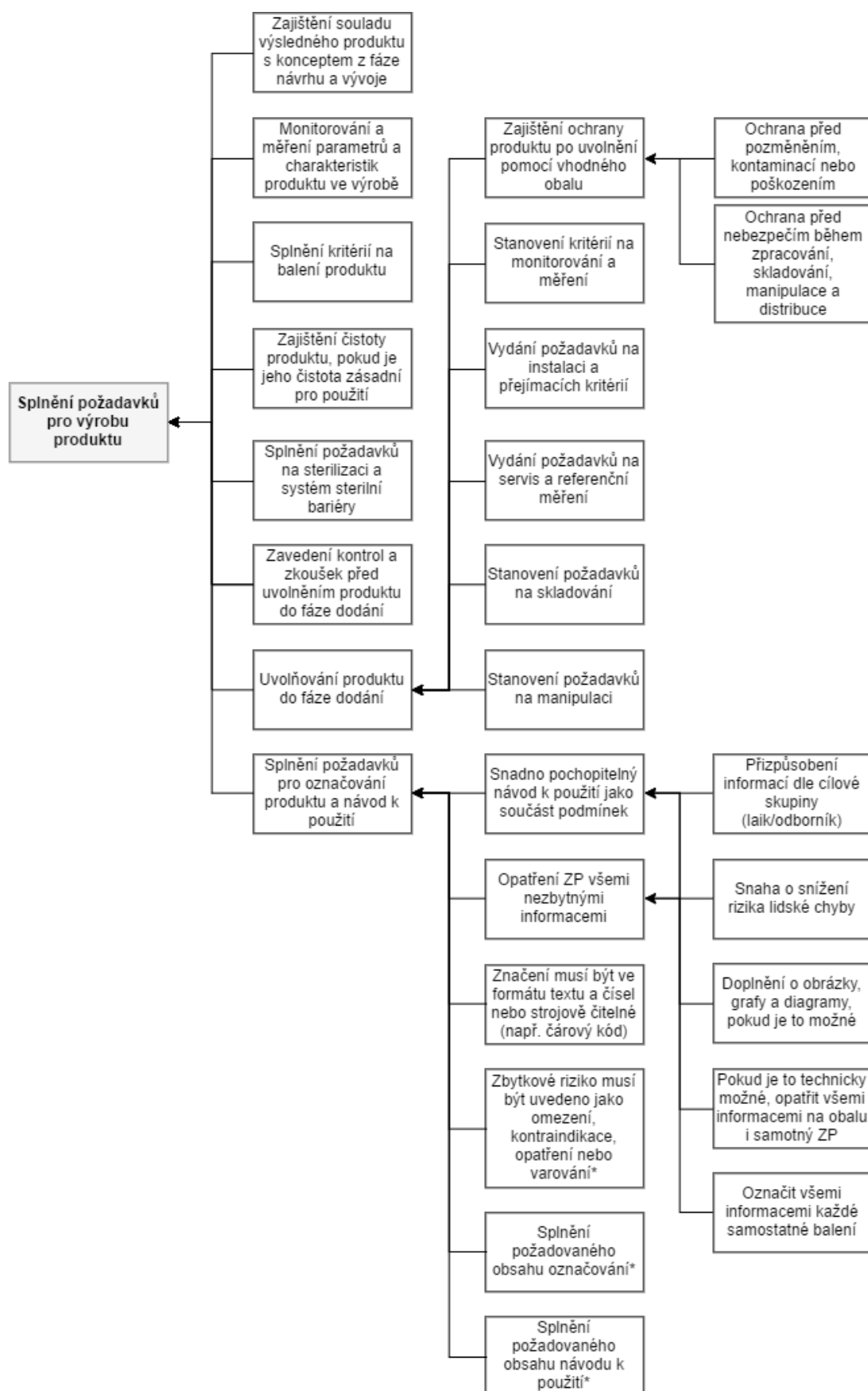
- Obrázek 4.8, kde jsou uvedeny požadavky pro návrh a vývoj,
- Obrázek 4.9 s požadavky na výrobu,
- Obrázek 4.10, který obsahuje požadavky pro dozor po uvedení na trh a
- Obrázek 4.11 s požadavky na vyřazování a likvidaci produktu.



Obrázek 4.8 – Procesní mapa: část 8.

V osmé a deváté části procesní mapy jsou popsány požadavky pro návrh a vývoj produktu (Obrázek 4.8) a pro výrobu produktu (Obrázek 4.9).





Obrázek 4.9 – Procesní mapa: část 9.

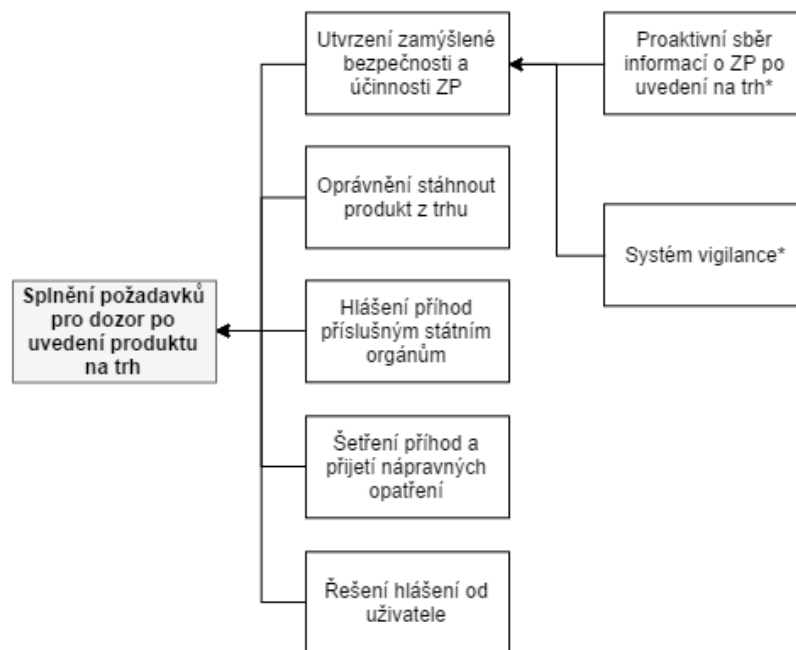
Požadavky na opatření ZP informacemi o zbytkovém riziku jsou dále rozvedeny na dalším obrázku (Obrázek 4.10).

Co se týče požadavků na obsah označování, patří sem: název ZP, informace pro rozpoznání ZP a jeho zamýšleného použití, informace o výrobcí, dodavateli nebo distributorovi, obsah biologických látek a léčiv, sériové číslo nebo číslo šarže, doba bezpečného použití nebo datum výroby, kritéria pro zvláštní skladování nebo manipulaci, stav a způsob sterilizace.

Do požadavků na obsah návodu k použití patří: Podrobněji rozebrané informace, které jsou v obsahu označování, zamýšlený uživatel ZP, zamýšlený výkon ZP, shrnutí klinického výzkumu, klinické „outcomes“ a údaje o klinické bezpečnosti, zbytková rizika, vedlejší účinky, údaje, které musí být sdělené pacientovi, specifikace pro správné používání, podmínky před použitím (sterilizace, montáž, kalibrace atd.), požadavky na vybavení, školení a kvalifikaci personálu, informace pro ověření správné instalace, údaje o údržbě, čištění, sterilizaci, kalibraci a spotřebních součástkách, doporučení nebo zákaz prostředků pro použití v kombinaci se ZP, úroveň a typ radiace, kontraindikace, omezení a varování.



Obrázek 4.10 – Procesní mapa: část 10.



Obrázek 4.11 – Procesní mapa: část 11.

V jedenácté části procesní mapy (Obrázek 4.11) jsou popsány požadavky pro dozor po uvedení přístroje na trh. Typy dozoru pro utvrzení zamýšlené bezpečnosti a účinnosti přístroje jsou dvojího typu, a to:

- 1) Proaktivní sběr informací o ZP po uvedení na trh.
- 2) Systém vigilance.

Do proaktivního sběru informací patří: Laboratorní testování, hlášení nežádoucích příhod, studie po uvedení na trh, inspekce, audity, náhodné kontroly, sledovací databáze a zákaznické průzkumy.

Do systému vigilance patří: Stížnosti zákazníků a jiná zpětná vazba, servis vrácených ZP, FMEA, rutinní testování, přehledy vědecké literatury, registry přístrojů, klinické studie a státní databáze pro hlášení nežádoucích příhod.

Poslední část procesní mapy (Obrázek 4.12) popisuje požadavky pro vyřazení a likvidaci přístroje.



Obrázek 4.12 – Procesní mapa: část 12.

## 4.2 Aplikace metodiky na MRI–TULSA

V následující části práce jsem aplikoval navrženou metodiku pro hodnocení bezpečnosti a kvality terapeutických přístrojů před vstupem na trh na konkrétní přístroj, kterým je MRI–TULSA. Metody, které jsem v rámci této práce provedl jsou multikriteriální analýza TOPSIS, nákladová analýza CEA a analýza rizik FMEA.

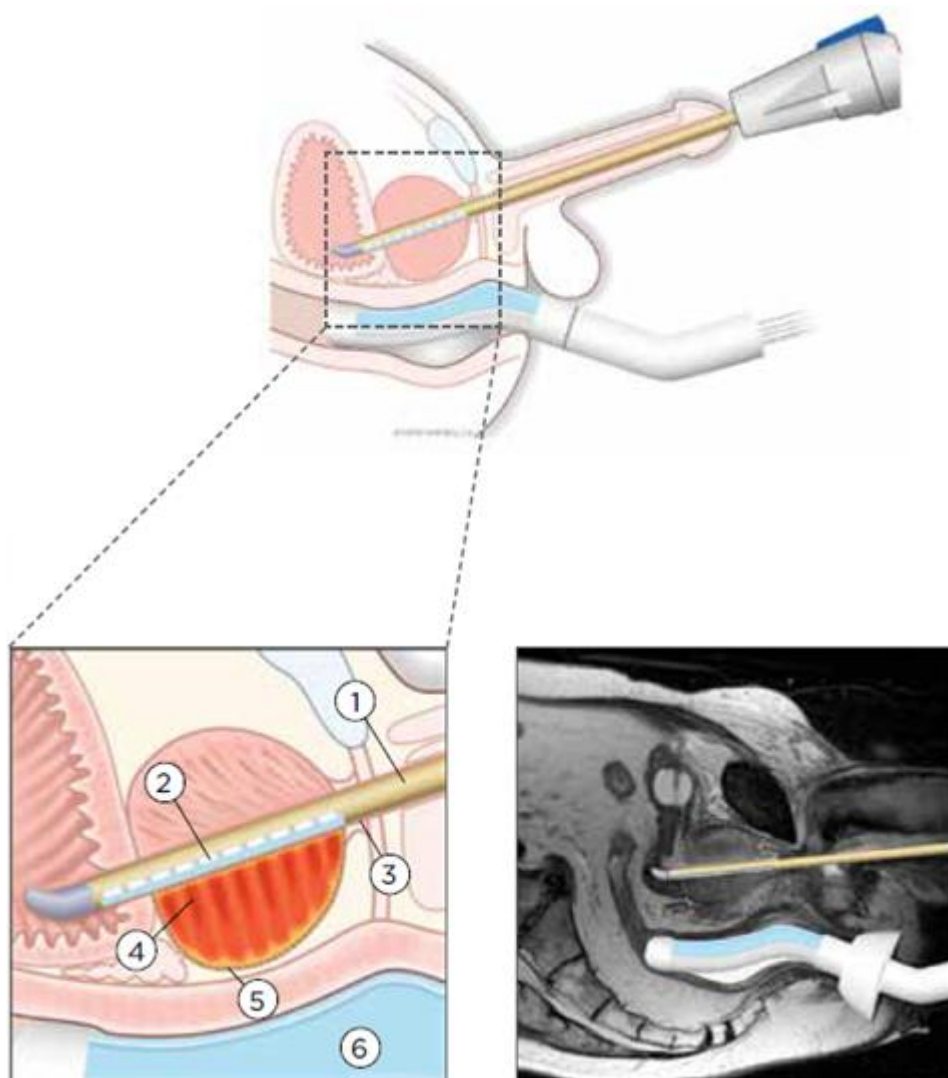
### 4.2.1 MRI–TULSA

Karcinom prostaty je jedním z nejčastějších rakovinných onemocnění na světě. Jedná se o velice aktuální téma, které je často diskutované. V dnešní době existuje několik metod pro léčbu karcinomu prostaty, kterými jsou:

- chirurgická léčba – otevřená prostatektomie, laparoskopická prostatektomie a roboticky asistovaná laparoskopická prostatektomie,
- radioterapie – léčba těžkými částicemi (protony, ionty) a fotonová radioterapie (teleterapie nebo brachyterapie) a
- tepelná ablace tkáně prostaty pomocí zavedeného ultrazvuku.

Alternativní metody léčby karcinomu prostaty mezi sebou konkurují a vznikají nové druhy léčby. Důkazem toho je právě TULSA, což je ultrazvuková ablace prostaty. Při této metodě je ultrazvuk pacientovi aplikován močovou trubicí. Tím se odlišuje od podobné metody, kdy je ablace prováděna ultrazvukem zavedeným skrze rektum. Princip této metody je představen na obrázku (Obrázek 4.13), kde je:

- 1) aplikátor ultrazvuku,
- 2) ultrazvukové transduktory,
- 3) močová trubice,
- 4) schéma zahřívání,
- 5) hranice termální ablace a
- 6) chladič zařízení.



Obrázek 4.13 – TULSA [56]

## 4.2.2 Multikriteriální analýza

Vstupními daty do multikriteriální analýzy byla klinická „outcomes“, technické specifikace a ekonomické údaje o TULSA a alternativních léčebných metodách. Klinická a technická data o všech metodách léčby jsem extrahoval z odborné literatury, zejména z prospektivních klinických studií. Výchozí studií pro mě byla doposud jediná publikovaná klinická studie o TULSA, obsahující klinické výstupy z léčby 30 pacientů (Tabulka 4.1). K této studii jsem vyhledal odbornou literaturu o alternativních metodách, která obsahuje data s ní srovnatelná.

Tabulka 4.1 – Klinická prospektivní studie o výstupech léčby pomocí TULSA [57]

Název	Rok	Počet pac.	Outcomes	Sběr dat
Magnetic Resonance Imaging–Guided Transurethral Ultrasound Ablation of Prostate Tissue in Patients with Localized Prostate Cancer	2016	30	Inkontinence: 13 % Obstrukce moč. cest: 10 % GI potíže: 17 %	Prospektivní

Odbornou literaturu jsem vyhledal pomocí různých internetových databází, zejména PubMed a ScienceDirect. Kromě kompatibility kritérií s těmi, ke kterým jsem měl data o MRI–TULSA, jsem od vyhledávaných studií požadoval, aby byly aktuální (rok vydání 2010 až 2017 s výjimkou dvou studií obsahujících pořizovací ceny radioterapeutických technik), aby stádium nemoci u vzorku pacientů nebylo ve třídě high-risk a aby uvedené vedlejší účinky léčby byly v akutní fázi (vedlejší účinky v pozdní fázi nejsou o MRI–TULSA dostupné).

Alternativními metodami jsou chirurgická léčba a radioterapie. Pro svoji práci jsem vybral dvě nejčastější chirurgické metody – otevřená radikální prostatektomie (ORP) a roboticky asistovaná laparoskopická prostatektomie (RALP) a dále dvě radioterapeutické metody – protonová terapie (PT) a externí fotonová radioterapie (ERT). Do ERT jsem shrnul metody IMRT (radioterapie s modulovanou intenzitou) a 3D–CRT (trojrozměrná konformní radioterapie), jelikož studie vykazovaly podobné výstupy u obou metod a některé studie dokonce nerozlišovaly rozdíl mezi výsledky z jedné či druhé metody. O RALP jsem extrahoval data celkem z 19 studií, o ORP z 15 studií, o PT z 10 studií a o ERT z 13 studií.

Údaje o ceně za výkon a pořizovací ceně přístroje MRI–TULSA mi byla poskytnuta od doc. MUDr. Jána Leštáka, CSc., MSc., MBA, LLA, DBA, FEBO, FAOG, jenž si tento přístroj pořizuje do svého zdravotnického zařízení jako první v ČR. Údaje o ceně za výkon protonové a fotonové terapie jsem získal na oficiálních internetových stránkách Všeobecné zdravotní pojišťovny (VZP) a obdobné údaje pro obě chirurgické léčebné metody jsem získal z diplomové práce z roku 2016, na kterou odkazuji níže (Tabulka 4.9).

Zvolená kritéria a jejich hodnoty po zprůměrování pro jednotlivé metody léčby jsou shrnuty do tabulky níže (Tabulka 4.2).

Tabulka 4.2 – Zvolená kritéria a jejich hodnoty pro jednotlivé léčebné metody

<b>Kritérium</b>	<b>Jednotky</b>	<b>MRI–TULSA</b>	<b>RALP</b>	<b>RRP</b>	<b>PT</b>	<b>ERT</b>
Inkontinence	%	13	18	19	23	25
Obstrukce močových cest	%	10	7	8	18	12
Gastrointestinální potíže	%	17	6	4	20	23
Délka léčby	min	36	219	175	15	12
Hospitalizace	dny	0	3	3	0	0
Počet frakcí	–	1	1	1	13	20
Cena za výkon	tis. Kč	118	113	76	364	120
Pořizovací cena	mil. Kč	10	36	0	1 578	587

Kritéria inkontinence, obstrukce močových cest a gastrointestinální potíže označují procentuální výskyt nežádoucích vedlejších účinků 12 měsíců po léčbě karcinomu prostaty. Kritérium počet frakcí udává, v kolika frakcích je pacientovi léčba podávána neboli kolikrát se musí pacient dostavit do zdravotnického zařízení během samostatné léčby. Kritérium délka léčby znamená, kolik minut trvá výkon, respektive jedna frakce.

Před vytvořením samotné analýzy TOPSIS musejí být ke každému kritériu přiřazeny váhy dle jejich významnosti. Pro ohodnocení kritérií jsem zvolil skupinu tří odborníků v oblasti léčby karcinomu prostaty. Hodnocení proběhlo formou dotazníku, který je k vidění v příloze (Příloha 1). Dotazníkové odpovědi každého z odborníků jsem převedl na bodové hodnoty dle vynesl do Saatyho matic, které jsou uvedeny v příloze (Příloha 2). K převedení slovních hodnocení na bodové hodnoty jsem se řídil podle škály uvedené v tabulce v kapitole 3.2.1.2 (Tabulka 3.1). Z těchto tří Saatyho matic jsem vytvořil jednu se zprůměrovanými hodnotami (Tabulka 4.3).

Tabulka 4.3 – Výpočet vah kritérií ( $k_1$  = inkontinence,  $k_2$  = obstrukce močových cest,  $k_3$  = gastrointestinální potíže,  $k_4$  = délka léčby,  $k_5$  = hospitalizace,  $k_6$  = počet frakcí,  $k_7$  = cena za výkon,  $k_8$  = pořizovací cena,  $G_{(k_1, \dots, k_8)}$  = geometrický průměr)

	$k_1$	$k_2$	$k_3$	$k_4$	$k_5$	$k_6$	$k_7$	$k_8$	SUMA
$k_1$	1,00	2,33	2,04	5,67	0,48	5,38	0,15	0,21	–
$k_2$	0,73	1,00	0,51	2,70	0,26	1,81	0,17	0,21	–
$k_3$	3,40	3,00	1,00	1,40	1,10	2,04	0,20	0,20	–
$k_4$	0,42	3,38	2,11	1,00	0,21	0,78	1,16	3,16	–
$k_5$	4,33	5,00	5,67	5,67	1,00	5,67	1,40	4,07	–
$k_6$	2,42	4,07	3,40	1,67	0,21	1,00	0,73	0,24	–
$k_7$	7,00	6,33	6,33	3,44	0,51	2,33	1,00	0,49	–
$k_8$	5,67	5,67	6,33	3,67	2,11	4,33	3,67	1,00	–
$G_{(k_1, \dots, k_8)}$	2,14	3,39	2,53	2,67	0,54	2,34	0,62	0,59	14,80
<b>Váha <math>k_x</math></b>	<b>0,14</b>	<b>0,23</b>	<b>0,17</b>	<b>0,18</b>	<b>0,04</b>	<b>0,16</b>	<b>0,04</b>	<b>0,04</b>	<b>1,00</b>

Počáteční rozhodovací matici TOPSIS (Tabulka 4.4) jsem nejprve převedl podle povahy kritérií, aby byla všechna kritéria maximalizační. Jelikož byla původně všechna kritéria minimalizační, vynásobil jsem celou tabulku hodnotou  $-1$ . Poté jsem matici TOPSIS upravil podle vztahů uvedených v kapitole 3.2.1.1. Prvním krokem bylo vytvoření normalizované rozhodovací matice (Tabulka 4.5), druhým krokem výpočet vážené normalizované rozhodovací matice (Tabulka 4.6), třetím krokem stanovení ideální a bazální varianty (Tabulka 4.7), čtvrtým krokem výpočet vzdáleností jednotlivých variant od ideální a bazální varianty, pátým krokem výpočet relativní blízkosti každé léčebné metody k ideální variantě a posledním krokem stanovení celkového pořadí variant (Tabulka 4.8).

Tabulka 4.4 – Počáteční rozhodovací matice ( $f_{ij}$ )

	$k_1$	$k_2$	$k_3$	$k_4$	$k_5$	$k_6$	$k_7$	$k_8$
<b>MRI-TULSA</b>	13	10	17	36	0	1	118	10
<b>RALP</b>	18	7	6	219	3	1	113	36
<b>ORP</b>	19	8	4	175	3	1	76	0
<b>PT</b>	23	18	20	15	0	13	364	1 578
<b>ERT</b>	25	12	23	12	0	20	120	587
<b>Váha kritéria</b>	0,144	0,229	0,171	0,180	0,036	0,158	0,042	0,040
<b>Povaha kritéria</b>	MIN	MIN	MIN	MIN	MIN	MIN	MIN	MIN



Tabulka 4.5 – Normalizovaná rozhodovací matice ( $r_{ij}$ )

	$k_1$	$k_2$	$k_3$	$k_4$	$k_5$	$k_6$	$k_7$	$k_8$
<b>MRI-TULSA</b>	-0,295	-0,393	-0,472	-0,127	-0,040	-0,042	-0,279	-0,006
<b>RALP</b>	-0,399	-0,263	-0,173	-0,774	-0,653	-0,042	-0,267	-0,021
<b>ORP</b>	-0,430	-0,303	-0,105	-0,617	-0,757	-0,042	-0,179	0,000
<b>PT</b>	-0,510	-0,688	-0,554	-0,053	0,000	-0,544	-0,859	-0,937
<b>ERT</b>	-0,556	-0,460	-0,655	-0,042	0,000	-0,836	-0,283	-0,349

Tabulka 4.6 – Vážená normalizovaná rozhodovací matice ( $v_{ij}$ )

	$k_1$	$k_2$	$k_3$	$k_4$	$k_5$	$k_6$	$k_7$	$k_8$
<b>MRI-TULSA</b>	-0,043	-0,090	-0,081	-0,023	-0,001	-0,007	-0,012	0,000
<b>RALP</b>	-0,058	-0,060	-0,030	-0,139	-0,024	-0,007	-0,011	-0,001
<b>ORP</b>	-0,062	-0,069	-0,018	-0,111	-0,027	-0,007	-0,008	0,000
<b>PT</b>	-0,074	-0,157	-0,095	-0,010	0,000	-0,086	-0,036	-0,037
<b>ERT</b>	-0,080	-0,105	-0,112	-0,008	0,000	-0,132	-0,012	-0,014

Tabulka 4.7 – Stanovení ideální varianty ( $A^+$ ) a bazální varianty ( $A^-$ )

	$k_1$	$k_2$	$k_3$	$k_4$	$k_5$	$k_6$	$k_7$	$k_8$
$A^+$	-0,043	-0,060	-0,018	-0,008	0,000	-0,007	-0,008	0,000
$A^-$	-0,080	-0,157	-0,112	-0,139	-0,027	-0,132	-0,036	-0,037

Tabulka 4.8 – Vzdálenost od ideální varianty ( $DI^+$ ), bazální varianty ( $DI^-$ ), relativní blízkost k ideální variantě ( $C_j$ ) a pořadí variant

	$DI^-$	$DI^+$	$C_j$	Pořadí
<b>TULSA</b>	0,197	0,071	0,735	1.
<b>RALP</b>	0,185	0,135	0,578	3.
<b>ORP</b>	0,189	0,109	0,634	2.
<b>PT</b>	0,142	0,157	0,474	4.
<b>ERT</b>	0,148	0,168	0,469	5.

V poslední výše uvedené tabulce (Tabulka 4.8) se nachází celkové výsledné pořadí variant podle multikriteriální metody TOPSIS. Závěrem kapitoly cituji odborné studie, jež jsem použil pro extrakci klinických, technických a ekonomických dat k určení hodnot kritérií (Tabulka 4.9)

Tabulka 4.9 – Studie obsahující zdroj dat pro multikriteriální analýzu (I = inkontinence, DL = délka léčby, H = hospitalizace, PC = pořizovací cena, CV = cena za výkon, O = obstrukce moč. cest, GI = gastrointestinální potíže)

Metody	Autor	Rok	Počet pacientů	Outcomes	Odkaz
RALP	Bayound Y. et al.	2015	804	I	[58]
	Gil-Villa S. A. et al.	2016	55	DL, H	[59]
	Simmons M. N. et al.	2016	144	DL, H	[60]
	Close A. et al.	2013	–	DL, H, PC	[61]
RALP vs. ORP	Haglund E. et al.	2015	2 431	I, DL	[62]
	Alemozaffar M. et al.	2014	903	I, O, GI	[63]
	Di Pierro G. B. et al.	2010	150	I	[64]
	Thompson J. E. et al.	2013	609	I, O	[65]
	Choo M. S. et al.	2013	253	DL	[66]
	Ryu J. et al.	2013	865	DL, H	[67]
	Leow J. J. et al.	2016	629 593	DL, H	[68]
	Yaxley J. W.	2016	326	DL, H	[69]
	Wallerstedt A. et al.	2014	2 506	DL, H	[70]
	Yu H.	2012	–	PC	[71]
	Bolenz Ch. et al.	2010	423	PC, H	[72]
	Barbash G. I., Glied S. A.	2010	–	PC	[73]
	Bijlani A. et al.	2016	229 573	DL, I	[74]
	Zachová K.	2016	–	CV	[75]
RALP vs. ORP vs. EBRT	Eldefrawy A. et al.	2013	–	PC, H	[76]
EBRT	Wortel R. C. et al.	2015	475	I, GI	[77]
	Heemsbergen W. D. et al.	2010	557	O	[78]
	Yahya N. et al.	2015	716	I	[79]
	Lieng H. et al	2016	123	GI	[80]
	Evans J. R. et al	2015	300	GI	[81]
	Sutani S. et al	2015	311	GI	[82]
	Behrendt K. et al.	2014	15	GI	[83]
	Yu J. B. et al.	2014	2 670	GI, I	[84]
PT vs. EBRT	Hoppe B. S. et al.	2014	1 447	GI, I, O	[85]
	Goitein M., Jermann M.	2003	–	PC	[86]

Metody	Autor	Rok	Počet pacientů	Outcomes	Odkaz
PT vs. EBRT	Peeters A. et al.	2010	–	PC	[87]
	Lundkvist J. et al.	2005	–	PC	[88]
PT	Elnahal S. M. et al.	2012	–	PC	[89]
	Mohan R., Grosshans D.	2016	–	PC	[90]
	Vargas C. E. et al.	2016	85	GI	[91]
	Coen J. J. et al.	2011	84	GI	[92]
	Gray P. J. et al.	2013	95	GI, I, O	[93]
	Kim Y.-J. et al.	2013	82	GI, PC	[94]

### 4.2.3 Nákladová analýza

Pro svoji práci jsem zvolil nákladovou analýzu CEA, která porovnává náklady léčby s jejím efektem. Vstupy do CEA jsou:

- 1) Efekt – jako efekt léčby jsem použil výsledky TOPSIS analýzy. Pro lepší přehlednost v tabulce jsem efekt vynásobil hodnotou 100.
- 2) Náklady – za náklady na léčbu jsem zvolil cenu za výkon, se kterou jsem již počítal v analýze TOPSIS. Tato hodnota představuje jednorázové náklady samostatného léčebného výkonu a neuvažuje pořizovací cenu či náklady na následnou péči a léčení vedlejších účinků léčby. V ceně za výkon jsou zahrnuty personální náklady (urolog, anesteziolog, chirurg, radiační onkolog, radiační fyzik apod.), náklady na plánování léčby, jednorázové nástroje a další.

Tabulka 4.10 – CEA na základě efektu z TOPSIS a ceny za výkon (C/E = nákladová efektivita)

	Pořadí	Efekt	Cena za výkon (Kč)	C/E
<b>TULSA</b>	2.	73	118 219	1 609
<b>RALP</b>	3.	58	113 015	1 955
<b>ORP</b>	1.	63	75 999	1 199
<b>PT</b>	5.	47	364 000	7 680
<b>ERT</b>	4.	47	120 000	2 560

Pořadí jednotlivých metod léčby podle CEA (Tabulka 4.10) se liší oproti výslednému pořadí u metody TOPSIS. První se umístila ORP díky nejnižším nákladům. Na posledním místě se umístila protonová terapie s podstatně vyššími náklady oproti ostatním metodám léčby. Uváděná nákladová efektivita se vztahuje na jeden výkon.

## 4.2.4 Analýza rizik

Důležitou součástí hodnocení bezpečnosti přístroje a součástí navrhované metodiky je provádění analýzy rizik. Vhodnou metodou pro tyto účely je FMEA, protože je komplexní a odbornou veřejností široce uznávaná. V této analýze jsme identifikovali jednotlivá rizika, jejich příčiny a dopady selhání a stranu odpovědnou za vznik rizika. Identifikovaná rizika jsem zařadil podle fáze životního cyklu, kdy došlo k jejich zapříčinění do návrhu a vývoje, výroby, skladování a distribuce, implementace a instalace do zdravotnického zařízení, používání v praxi, provádění servisu a dokumentace. U každého rizika jsem poté ohodnotil závažnost (*S*), četnost (*O*) a odhalitelnost (*D*). Pro hodnocení jsem volil škálu od 1 do 5. Podle těchto hodnot jsem poté vypočítal hodnoty *RPN* pro každé riziko. Řazení rizik dle významnosti hodnot *RPN* je popsána v tabulce (Tabulka 4.11). Na základě velikosti *RPN* jsem navrhl k rizikům doporučující akce jako opatření, která by měla být přijata pro minimalizaci těchto rizik.

Tabulka 4.11 – Hodnocení významnosti rizik podle RPN

Hodnota RPN	Významnost rizika
1–20	Zanedbatelná
21–60	Střední
61–125	Vysoká

Sestavená FMEA je uvedena v následující tabulce (Tabulka 4.12). Poté je uvedena FMEA po přijetí opatření dle doporučených akcí (Tabulka 4.13).

Tabulka 4.12 – FMEA

Oblast rizika	Identifikace rizika	Příčina selhání	Dopad selhání	Hodnocení rizika				Odpovědnost	Doporučená akce
				S	O	D	RPN		
Návrh a vývoj	Technické selhání	Chyba v návrhu/konstrukci	Poškození pacienta nebo přístroje	4	3	3	36	Výrobce	Zavedení kontrol ve fázi návrhu
Návrh a vývoj	Nevyhovující biokompatibilita	Použití nevhodných materiálů	Poškození pacienta	5	3	4	60	Výrobce	Použití vhodné technické normy
Návrh a vývoj	Nesprávný výběr komponent	Nedůslednost ve fázi návrhu	Snížení kvality nebo bezpečnosti přístroje	2	3	4	24	Výrobce	Zvýšený důraz ve fázi návrhu
Návrh a vývoj	Nevyhovující elektromagnetická kompatibilita	Náročnost návrhu přístroje	Potíže s implementací přístroje	4	3	4	48	Výrobce	Použití vhodné technické normy
Návrh a vývoj	Neschopnost zařízení přizpůsobit se všem potenciálním pacientům (váha, velikost)	Systém se sníženou adaptabilitou na silné nebo vysoké pacienty	Zmenšení cílové skupiny pacientů	2	5	1	10	Výrobce	–
Návrh a vývoj	Nedostatek bezpečnostních zařízení	Chyba v návrhu	Poškození pacienta, obsluhy nebo přístroje	5	4	3	60	Výrobce	Návrh vhodných bezpečnostních zařízení
Návrh a vývoj	Chladicí zařízení neposkytne dostatečnou ochranu	Nedostatečná ochrana okolních tkání	Poškození trávící trubice	5	4	4	80	Výrobce	Testování chladicího zařízení

Oblast rizika	Identifikace rizika	Příčina selhání	Dopad selhání	Hodnocení rizika				Odpovědnost	Doporučená akce
				S	O	D	RPN		
Návrh a vývoj	Rozdílná perfúze tkáně prostaty u různých pacientů	Neschopnost systému se přizpůsobit	Dodání špatné ablační energie	5	5	4	100	Výrobce	Vytvoření adaptabilního systému
Návrh a vývoj	Chybný postup při notifikaci ZP	Nedůslednost zodpovědné osoby	Odmítnutí CE	4	2	3	24	Výrobce/ zplnomocněný zástupce	Zvýšený důraz ve fázi vývoje
Návrh a vývoj	Chybná žádost o notifikaci ZP	Nedůslednost zodpovědné osoby	Odmítnutí CE	4	2	3	24	Výrobce/ zplnomocněný zástupce	Zvýšený důraz ve fázi vývoje
Návrh a vývoj	Chybná technická dokumentace	Nedůslednost zodpovědné osoby	Odmítnutí CE	4	3	3	36	Výrobce	Zvýšený důraz ve fázi vývoje
Návrh a vývoj	Nevyhovující výsledky klinického hodnocení	Chyba v návrhu a vývoji	Odmítnutí CE	4	3	3	36	Výrobce	Zvýšený důraz ve fázi návrhu
Návrh a vývoj	Nevyhovující výsledky klinického hodnocení	Chybné postupy při klinické zkoušce	Odmítnutí CE	4	2	4	32	Poskytovatel zdravotní péče	Pokuty pro poskytovatele zdravotní péče
Návrh a vývoj	Neschopnost získat požadovaný počet pacientů k provedení klinické zkoušky	Výběr nekompetentního poskytovatele zdravotní péče	Stagnace procesu vstupu na trh	3	3	5	45	Výrobce	Identifikace kompetentního poskytovatele zdravotní péče
Návrh a vývoj	Neschopnost získat požadovaný počet pacientů k provedení klinické zkoušky	Nedůslednost poskytovatele zdravotní péče	Stagnace procesu vstupu na trh	3	3	5	45	Poskytovatel zdravotní péče	Pokuty pro poskytovatele zdravotní péče

Oblast rizika	Identifikace rizika	Příčina selhání	Dopad selhání	Hodnocení rizika				Odpovědnost	Doporučená akce
				S	O	D	RPN		
<b>Návrh a vývoj</b>	Nedosažení očekávaných klinických výsledků v praxi	Nepřesně provedené klinické hodnocení	Neudržení se na trhu	4	2	5	40	Výrobce	Zvýšený důraz na efektivitu přístroje ve fázi návrhu
<b>Výroba</b>	Technické selhání	Chyba ve výrobě	Poškození pacienta nebo přístroje	4	3	3	36	Výrobce	Zavedení kontrol ve fázi výroby
<b>Výroba</b>	Neefektivní výběr výrobních postupů	Nedůslednost výrobce ve fázi výroby	Zpoždění výroby	2	4	5	40	Výrobce	Identifikace vhodných výrobních postupů
<b>Výroba</b>	Neadekvátní postupy provádění kontroly	Nedůslednost výrobce ve fázi výroby	Chybovost ve výrobě	4	5	3	60	Výrobce	Identifikace vhodných postupů kontroly
<b>Výroba</b>	Nevyhovující značení	Nedodržení požadavků a doporučení na značení	Potíže s používáním přístroje	4	3	2	24	Výrobce	Použití vhodné technické normy
<b>Výroba</b>	Nevhodný výběr materiálu(ů)	Chyba v plánování výroby	Snížení kvality nebo bezpečnosti přístroje	4	3	4	48	Výrobce	Testování materiálů
<b>Výroba</b>	Montážní chyba	Nedůslednost pracovníků výroby	Snížení kvality nebo bezpečnosti přístroje	4	3	3	36	Výrobce	Zavedení kontrol ve fázi výroby

Oblast rizika	Identifikace rizika	Příčina selhání	Dopad selhání	Hodnocení rizika				Odpovědnost	Doporučená akce
				S	O	D	RPN		
Výroba	Zpoždění dodávek od externí firmy	Výběr nekompetentního dodavatele	Stagnace procesu výroby	1	3	5	15	Výrobce	Identifikace kompetentního dodavatele
Výroba	Zpoždění dodávek od externí firmy	Nedůslednost dodavatele	Stagnace procesu výroby	1	3	5	15	Dodavatel	Pokuty pro dodavatele
Výroba	Závadné dodávky od externí firmy	Výběr nekompetentního dodavatele	Stagnace procesu výroby	2	3	5	30	Výrobce	Identifikace kompetentního dodavatele
Výroba	Závadné dodávky od externí firmy	Nedůslednost dodavatele	Stagnace procesu výroby	2	3	5	30	Dodavatel	Pokuty pro dodavatele
Skladování a distribuce	Poškození přístroje vlivem prostředí (např. vlhkost, teplota, tlak, vibrace)	Nestanovení podmínek na skladování	Snížení kvality/bezpečnosti přístroje	4	5	2	40	Výrobce	Stanovení podmínek na skladování
Skladování a distribuce	Poškození přístroje vlivem prostředí (např. vlhkost, teplota, tlak, vibrace)	Nedodržení podmínek na skladování	Snížení kvality/bezpečnosti přístroje	4	4	3	48	Dovozce/distributor	Pokuty pro dovozce a distributory
Skladování a distribuce	Mechanické poškození součásti(i) přístroje	Nevhodné zacházení s přístrojem	Snížení kvality/bezpečnosti přístroje	4	3	4	48	Dovozce/distributor	Pokuty pro dovozce a distributory
Skladování a distribuce	Porucha v důsledku mechanického namáhání (odírání, nárazy apod.)	Nevhodné zacházení s přístrojem	Reklamáce přístroje	3	3	4	36	Dovozce/distributor	Pokuty pro dovozce a distributory
Implementace	Neschopnost propojení přístroje s MR	Nekompatibilita s MR	Nemožnost implementace přístroje	3	4	1	12	Zdravotnické zařízení	–



Oblast rizika	Identifikace rizika	Příčina selhání	Dopad selhání	Hodnocení rizika				Odpovědnost	Doporučená akce
				S	O	D	RPN		
<b>Implementace</b>	Nesplnění požadavků klienta na poměr nákladů a efektivity	Chybné původní údaje od výrobce	Reklamacie přístroje	2	2	2	8	Výrobce	–
<b>Implementace</b>	Problém s umístěním v budově kvůli váze přístroje	Nevyhovující zařízení, do kterého je přístroj pořizován	Stagnace/omezení fáze implementace	2	1	2	4	Zdravotnické zařízení	–
<b>Instalace</b>	Nesprávná instalace (např. montážní chyba)	Obtížná instalace (nutnost rozebrání před instalací)	Poškození funkce přístroje	4	3	4	48	Výrobce/ zdravotnické zařízení	Provedení instalace výrobcem
<b>Instalace</b>	Mechanické poškození součásti(i) přístroje při instalaci	Nevhodné zacházení s přístrojem	Snížení kvality/bezpečnosti přístroje	4	3	4	48	Zdravotnické zařízení	Provedení instalace výrobcem
<b>Používání</b>	Poškození přístroje vlivem prostředí (např. vlhkost, teplota, tlak, vibrace)	Nevhodné umístění přístroje v budově	Poškození funkce přístroje	4	3	3	36	Výrobce	Plnění dozoru po uvedení na trh
<b>Používání</b>	Poškození přístroje vlivem prostředí (např. vlhkost, teplota, tlak, vibrace)	Nesplnění podmínek používání	Poškození funkce přístroje	4	4	3	48	Zdravotnické zařízení	Plnění dozoru po uvedení na trh
<b>Používání</b>	Mechanické poškození součásti(i) přístroje	Neopatrnost při práci s přístrojem	Snížení kvality/bezpečnosti přístroje	4	3	4	48	Obsluha	Návrh odolného systému
<b>Používání</b>	Žádná nebo chybná údržba	Nedůslednost poskytovatele zdravotní péče	Snížení kvality/bezpečnosti přístroje	5	3	2	30	Zdravotnické zařízení	Plnění dozoru po uvedení na trh

Oblast rizika	Identifikace rizika	Příčina selhání	Dopad selhání	Hodnocení rizika				Odpovědnost	Doporučená akce
				S	O	D	RPN		
Používání	Koroze (rovnoměrná, galvanická, šterbinová, bodová)	Neefektivní volba materiálů	Poškození funkce přístroje	3	3	3	27	Výrobce	Použití vhodných materiálů
Používání	Chybné informování pacienta o zákroku	Nezkušenost obsluhy	Nespokojenost pacienta	3	3	4	36	Zdravotnické zařízení/ obsluha	Dostatečné zaškolení obsluhy
Používání	Získání nekvalitního obrazu z magnetické rezonance	Nezkušenost obsluhy	Nesprávná informace o velikosti nebo umístění léze	5	3	5	75	Obsluha	Zkušený radiolog
Používání	Nepřesná prostorová lokalizace cílového objemu	Nezkušenost obsluhy	Nepřesné dopravení ablační energie k lézi	5	3	5	75	Obsluha	Zkušený radiolog
Používání	Nevhodná intenzita a/nebo zacílení ablační energie	Špatný výpočet ablační energie	Nepřesné dopravení ablační energie k lézi	5	3	5	75	Výrobce	Návrh spolehlivého systému pro výpočet energie
Používání	Porušení sterilizačních podmínek jednorázových nástrojů	Nezkušenost obsluhy	Nepoužitelnost jednorázových setů	2	4	3	24	Zdravotnické zařízení/ obsluha	Dostatečné zaškolení obsluhy
Používání	Porušení sterilizačních podmínek jednorázových nástrojů	Nedůsledné zásady práce se sterilními pomůckami	Nepoužitelnost jednorázových setů	2	3	3	18	Zdravotnické zařízení	Zavedení vhodných zásad práce se sterilními pomůckami

Oblast rizika	Identifikace rizika	Příčina selhání	Dopad selhání	Hodnocení rizika				Odpovědnost	Doporučená akce
				S	O	D	RPN		
Používání	Mechanické poškození jednorázových nástrojů	Poškození jednorázových setů během dopravy	Nepoužitelnost jednorázových setů	2	2	5	20	Dodavatel	Pokuty pro dodavatele
Používání	Mechanické poškození jednorázových nástrojů	Nezkušenost obsluhy	Nepoužitelnost jednorázových setů	2	4	3	24	Zdravotnické zařízení/ obsluha	Dostatečné zaškolení obsluhy
Používání	Zpoždění nebo přerušení dodávek jednorázových setů	Nedůslednost dodavatele	Neschopnost provádění výkonů	4	2	4	32	Dodavatel	Pokuty pro dodavatele
Používání	Náhlé přerušení léčby během výkonu	Lidská chyba v důsledku nesprávného ovládání	Opakování výkonu	4	4	3	48	Zdravotnické zařízení/ obsluha	Dostatečné zaškolení obsluhy
Používání	Náhlé přerušení léčby během výkonu	Selhání přístroje	Opakování výkonu	4	2	5	40	Výrobce	Návrh spolehlivého systému
Používání	Nesprávná aplikace ultrazvuku	Selhání ultrazvukového aplikátoru	Opakování výkonu	4	2	5	40	Výrobce	Návrh spolehlivého systému
Používání	Nesprávná aplikace ultrazvuku nebo chladicího zařízení	Selhání polohovacího systému	Opakování výkonu	4	2	5	40	Výrobce	Návrh spolehlivého systému
Používání	Nesprávná aplikace ultrazvuku nebo chladicího zařízení	Selhání systémové elektroniky	Opakování výkonu	4	2	5	40	Výrobce	Návrh spolehlivého systému

Oblast rizika	Identifikace rizika	Příčina selhání	Dopad selhání	Hodnocení rizika				Odpovědnost	Doporučená akce
				S	O	D	RPN		
Používání	Neschopnost zahájit ablaci	Selhání přístroje	Stagnace procesu léčby	3	3	5	45	Výrobce	Návrh spolehlivého systému
Používání	Absence vyhodnocování efektivity	Nedůslednost poskytovatele zdravotní péče	Neefektivní provádění výkonů	4	3	3	36	Zdravotnické zařízení	Zavedení vyhodnocování efektivity
Používání	Neadekvátní postup vyhodnocování efektivity	Nedůslednost poskytovatele zdravotní péče	Neefektivní provádění výkonů	3	3	4	36	Zdravotnické zařízení	Identifikace vhodného postupu vyhodnocování
Používání	Nevhodné metody kontroly	Nedůslednost poskytovatele zdravotní péče	Neefektivní provádění výkonů	3	3	4	36	Zdravotnické zařízení	Identifikace vhodných metod kontroly
Používání	Poškození okolních rizikových tkání (rektum, močový měchýř, nervy, pánevní kost)	Nízká úroveň šetření okolních tkání	Vznik nežádoucích účinků u pacienta	5	4	5	100	Výrobce	Bezpečnostní výpočty ve fázi plánování léčby
Používání	Neusmrcení nádorových buněk	Nedostatečná ablační teplota	Recidiva karcinomu prostaty	5	3	5	75	Výrobce	Inzerce tepelných senzorů do místa ablace
Servis	Neprovedení servisu	Nedůslednost ze strany zdravotnického zařízení	Zhoršení nebo ztráta funkce přístroje	5	3	1	15	Zdravotnické zařízení	Zavedení pravidelného servisu

Oblast rizika	Identifikace rizika	Příčina selhání	Dopad selhání	Hodnocení rizika				Odpovědnost	Doporučená akce
				S	O	D	RPN		
Servis	Chybný servis	Výběr nekompetentní servisní firmy	Poškození funkce přístroje	3	2	4	24	Zdravotnické zařízení	Identifikace kompetentní servisní firmy
Servis	Chybný servis	Nedůslednost servisní firmy	Poškození funkce přístroje	3	2	4	24	Servisní firma	Pokuty pro servisní firmy
Dokumentace	Nedostatek psaných postupů	Nevyhovující návod k použití	Nesprávné použití přístroje	3	4	3	36	Výrobce	Zvýšený důraz na zajištění adekvátní dokumentace
Dokumentace	Chybné informace v návodu k použití	Nevyhovující návod k použití	Nesprávné použití přístroje	4	3	3	36	Výrobce	Zvýšený důraz na zajištění adekvátní dokumentace
Dokumentace	Nepochopení instrukcí obsluhou	Nevyhovující návod k použití	Nesprávné použití přístroje	3	4	4	48	Výrobce	Zvýšený důraz na zajištění adekvátní dokumentace
Dokumentace	Absence ES prohlášení o shodě	Chybějící dokumentace	Vyžádání ES prohlášení o shodě	4	2	3	24	Výrobce	Zvýšený důraz na zajištění adekvátní dokumentace
Dokumentace	Absence závěrečné zprávy z klinického hodnocení	Chybějící dokumentace	Vyžádání závěrečné zprávy	4	2	3	24	Výrobce	Zvýšený důraz na zajištění adekvátní dokumentace

Oblast rizika	Identifikace rizika	Příčina selhání	Dopad selhání	Hodnocení rizika				Odpovědnost	Doporučená akce
				S	O	D	RPN		
Dokumentace	Absence návodu k použití	Chybějící dokumentace	Vyžádání návodu k použití	4	2	3	24	Výrobce	Zvýšený důraz na zajištění adekvátní dokumentace
Dokumentace	Absence protokolů o léčbě	Chybějící dokumentace	Nesplnění legislativních podmínek	4	3	4	48	Zdravotnické zařízení	Zvýšený důraz na zajištění adekvátní dokumentace
Dokumentace	Absence písemného souhlasu pacienta	Chybějící dokumentace	Nesplnění legislativních podmínek	5	3	3	45	Zdravotnické zařízení	Zvýšený důraz na zajištění adekvátní dokumentace
Ostatní rizika	Nemožnost úhrady péče od zdravotní pojišťovny	Odmítnutí od pojišťoven	Snížení poptávky po výkonech	3	4	3	36	–	–

Tabulka 4.13 – FMEA po přijetí opatření

Oblast rizika	Identifikace rizika	Příčina selhání	Dopad selhání	Hodnocení rizika				Odpovědnost
				S	O	D	RPN	
Návrh a vývoj	Technické selhání	Chyba v návrhu/konstrukci	Poškození pacienta nebo přístroje	4	2	2	16	Výrobce
Návrh a vývoj	Nevyhovující biokompatibilita	Použití nevhodných materiálů	Poškození pacienta	5	1	2	10	Výrobce
Návrh a vývoj	Nesprávný výběr komponent	Nedůslednost ve fázi návrhu	Snížení kvality nebo bezpečnosti přístroje	2	2	4	16	Výrobce
Návrh a vývoj	Nevyhovující elektromagnetická kompatibilita	Náročnost návrhu přístroje	Potíže s implementací přístroje do ZZ	4	1	2	8	Výrobce
Návrh a vývoj	Nedostatek bezpečnostních zařízení	Chyba v návrhu	Poškození pacienta, obsluhy nebo přístroje	5	2	2	20	Výrobce
Návrh a vývoj	Chladicí zařízení neposkytne dostatečnou ochranu	Nedostatečná ochrana okolních tkání	Poškození trávící trubice	5	3	3	45	Výrobce
Návrh a vývoj	Rozdílná perfúze tkáně prostaty u různých pacientů	Neschopnost systému se přizpůsobit	Dodání špatné ablační energie	5	2	4	40	Výrobce
Návrh a vývoj	Chybný postup při notifikaci ZP	Nedůslednost zodpovědné osoby	Odmítnutí CE	4	1	2	8	Výrobce/ zplnomocněný zástupce

Oblast rizika	Identifikace rizika	Příčina selhání	Dopad selhání	Hodnocení rizika				Odpovědnost
				S	O	D	RPN	
Návrh a vývoj	Chybná žádost o notifikaci ZP	Nedůslednost zodpovědné osoby	Odmítnutí CE	4	1	2	8	Výrobce/ zplnomocněný zástupce
Návrh a vývoj	Chybná technická dokumentace	Nedůslednost zodpovědné osoby	Odmítnutí CE	4	1	2	8	Výrobce
Návrh a vývoj	Nevyhovující výsledky klinického hodnocení	Chyba v návrhu a vývoji	Odmítnutí CE	4	2	2	16	Výrobce
Návrh a vývoj	Nevyhovující výsledky klinického hodnocení	Chybné postupy při klinické zkoušce	Odmítnutí CE	4	1	4	16	Poskytovatel zdravotní péče
Návrh a vývoj	Neschopnost získat požadovaný počet pacientů k provedení klinické zkoušky	Výběr nekompetentního poskytovatele zdravotní péče	Stagnace procesu vstupu na trh	3	1	5	15	Výrobce
Návrh a vývoj	Neschopnost získat požadovaný počet pacientů k provedení klinické zkoušky	Nedůslednost poskytovatele zdravotní péče	Stagnace procesu vstupu na trh	3	2	5	30	Poskytovatel zdravotní péče
Návrh a vývoj	Nedosažení očekávaných klinických výsledků v praxi	Nepřesně provedené klinické hodnocení	Neudržení se na trhu	4	1	3	12	Výrobce
Výroba	Technické selhání	Chyba ve výrobě	Poškození pacienta nebo přístroje	4	2	2	16	Výrobce



Oblast rizika	Identifikace rizika	Příčina selhání	Dopad selhání	Hodnocení rizika				Odpovědnost
				S	O	D	RPN	
Výroba	Neefektivní výběr výrobních postupů	Nedůslednost výrobce ve fázi výroby	Zpoždění výroby	2	2	4	16	Výrobce
Výroba	Neadekvátní postupy provádění kontroly	Nedůslednost výrobce ve fázi výroby	Chybovost ve výrobě	4	2	2	16	Výrobce
Výroba	Nevyhovující značení	Nedodržení požadavků a doporučení na značení	Potíže s používáním přístroje	4	1	1	4	Výrobce
Výroba	Nevhodný výběr materiálu(ů)	Chyba v plánování výroby	Snížení kvality nebo bezpečnosti přístroje	4	1	3	12	Výrobce
Výroba	Montážní chyba	Nedůslednost pracovníků výroby	Snížení kvality nebo bezpečnosti přístroje	4	2	1	8	Výrobce
Výroba	Zpoždění dodávek od externí firmy	Výběr nekompetentního dodavatele	Stagnace procesu výroby	1	1	5	5	Výrobce
Výroba	Zpoždění dodávek od externí firmy	Nedůslednost dodavatele	Stagnace procesu výroby	1	2	5	10	Dodavatel
Výroba	Závadné dodávky od externí firmy	Výběr nekompetentního dodavatele	Stagnace procesu výroby	2	1	5	10	Výrobce

Oblast rizika	Identifikace rizika	Příčina selhání	Dopad selhání	Hodnocení rizika				Odpovědnost
				S	O	D	RPN	
Výroba	Závadné dodávky od externí firmy	Nedůslednost dodavatele	Stagnace procesu výroby	2	2	5	20	Dodavatel
Skladování a distribuce	Poškození přístroje vlivem prostředí (např. vlhkost, teplota, tlak, vibrace)	Chybné/žádné stanovení podmínek na skladování	Snížení kvality/bezpečnosti přístroje	4	3	2	24	Výrobce
Skladování a distribuce	Poškození přístroje vlivem prostředí (např. vlhkost, teplota, tlak, vibrace)	Nedodržení podmínek na skladování	Snížení kvality/bezpečnosti přístroje	4	1	3	12	Dovozce/distributor
Skladování a distribuce	Mechanické poškození součásti(i) přístroje	Nevhodné zacházení s přístrojem	Snížení kvality/bezpečnosti přístroje	4	1	4	16	Dovozce/distributor
Skladování a distribuce	Porucha v důsledku mechanického namáhání (odírání, nárazy apod.)	Nevhodné zacházení s přístrojem	Reklamace přístroje	3	1	4	12	Dovozce/distributor
Instalace	Nesprávná instalace (např. montážní chyba)	Obtížná instalace (nutnost rozebrání před instalací)	Poškození funkce přístroje	4	1	1	4	Výrobce/zdravotnické zařízení
Instalace	Mechanické poškození součásti(i) přístroje při instalaci	Nevhodné zacházení s přístrojem	Snížení kvality/bezpečnosti přístroje	4	2	2	16	Zdravotnické zařízení
Používání	Poškození přístroje vlivem prostředí (např. vlhkost, teplota, tlak, vibrace)	Nevhodné umístění přístroje v ZZ	Poškození funkce přístroje	4	3	1	12	Výrobce

Oblast rizika	Identifikace rizika	Příčina selhání	Dopad selhání	Hodnocení rizika				Odpovědnost
				S	O	D	RPN	
Používání	Poškození přístroje vlivem prostředí (např. vlhkost, teplota, tlak, vibrace)	Nesplnění podmínek používání	Poškození funkce přístroje	4	4	1	16	Zdravotnické zařízení
Používání	Mechanické poškození součásti(i) přístroje	Neopatrnost při práci s přístrojem	Snížení kvality/bezpečnosti přístroje	4	2	4	32	Obsluha
Používání	Žádná nebo chybná údržba	Nedůslednost ZZ	Snížení kvality/bezpečnosti přístroje	5	3	1	15	Zdravotnické zařízení
Používání	Koroze (rovnoměrná, galvanická, štěrbinová, bodová)	Neefektivní volba materiálů	Poškození funkce přístroje	3	1	3	9	Výrobce
Používání	Chybné informování pacienta o zákroku	Nezkušenost obsluhy	Nespokojenost pacienta	3	1	4	12	Zdravotnické zařízení/ obsluha
Používání	Získání nekvalitního obrazu z magnetické rezonance	Nezkušenost obsluhy	Nesprávná informace o velikosti nebo umístění léze	5	2	5	50	Obsluha
Používání	Nepřesná prostorová lokalizace cílového objemu	Nezkušenost obsluhy	Nepřesné dopravení ablační energie k lézi	5	2	5	50	Obsluha
Používání	Nevhodná intenzita a/nebo zacílení ablační energie	Špatný výpočet ablační energie	Nepřesné dopravení ablační energie k lézi	5	2	5	50	Výrobce

Oblast rizika	Identifikace rizika	Příčina selhání	Dopad selhání	Hodnocení rizika				Odpovědnost
				S	O	D	RPN	
Používání	Porušení sterilizačních podmínek jednorázových nástrojů	Nezkušenost obsluhy	Nepoužitelnost jednorázových setů	2	2	3	12	Zdravotnické zařízení/ obsluha
Používání	Porušení sterilizačních podmínek jednorázových nástrojů	Nedůsledné zásady práce se sterilními pomůckami	Nepoužitelnost jednorázových setů	2	1	2	4	Zdravotnické zařízení
Používání	Mechanické poškození jednorázových nástrojů	Poškození jednorázových setů během dopravy	Nepoužitelnost jednorázových setů	2	1	5	10	Dodavatel
Používání	Mechanické poškození jednorázových nástrojů	Nezkušenost obsluhy	Nepoužitelnost jednorázových setů	2	2	3	12	Zdravotnické zařízení/ obsluha
Používání	Zpoždění nebo přerušení dodávek jednorázových setů	Nedůslednost dodavatele	Neschopnost provádění výkonů	4	1	4	16	Dodavatel
Používání	Náhlé přerušení léčby během výkonu	Lidská chyba v důsledku nesprávného ovládní	Opakování výkonu	4	2	3	24	Zdravotnické zařízení/ obsluha
Používání	Náhlé přerušení léčby během výkonu	Selhání přístroje	Opakování výkonu	4	1	5	20	Výrobce
Používání	Nesprávná aplikace ultrazvuku	Selhání ultrazvukového aplikátoru	Opakování výkonu	4	1	5	20	Výrobce

Oblast rizika	Identifikace rizika	Příčina selhání	Dopad selhání	Hodnocení rizika				Odpovědnost
				S	O	D	RPN	
Používání	Nesprávná aplikace ultrazvuku nebo chladicího zařízení	Selhání polohovacího systému	Opakování výkonu	4	1	5	20	Výrobce
Používání	Nesprávná aplikace ultrazvuku nebo chladicího zařízení	Selhání systémové elektroniky	Opakování výkonu	4	1	5	20	Výrobce
Používání	Neschopnost zahájit ablaci	Selhání přístroje	Stagnace procesu léčby	3	1	5	15	Výrobce
Používání	Absence vyhodnocování efektivity	Nedůslednost ZZ	Neefektivní provádění výkonů	4	1	1	4	Zdravotnické zařízení
Používání	Neadekvátní postup vyhodnocování efektivity	Nedůslednost ZZ	Neefektivní provádění výkonů	3	1	2	6	Zdravotnické zařízení
Používání	Nevhodné metody kontroly	Nedůslednost ZZ	Neefektivní provádění výkonů	3	1	2	6	Zdravotnické zařízení
Používání	Poškození okolních rizikových tkání (rektum, močový měchýř atd.)	Nízká úroveň šetření okolních tkání	Vznik nežádoucích účinků u pacienta	5	2	4	40	Výrobce
Používání	Neusmrcení nádorových buněk	Nedostatečná ablační teplota	Recidiva karcinomu prostaty	5	3	2	30	Výrobce
Servis	Neprovedení servisu	Nedůslednost ze strany zdravotnického zařízení	Zhoršení nebo ztráta funkce přístroje	5	1	1	5	Zdravotnické zařízení

Oblast rizika	Identifikace rizika	Příčina selhání	Dopad selhání	Hodnocení rizika				Odpovědnost
				S	O	D	RPN	
Servis	Chybný servis	Výběr nekompetentní servisní firmy	Poškození funkce přístroje	3	1	4	12	Zdravotnické zařízení
Servis	Chybný servis	Nedůslednost servisní firmy	Poškození funkce přístroje	3	1	4	12	Servisní firma
Dokumentace	Nedostatek psaných postupů	Nevyhovující návod k použití	Nesprávné použití přístroje	3	2	2	12	Výrobce
Dokumentace	Chybné informace v návodu k použití	Nevyhovující návod k použití	Nesprávné použití přístroje	4	2	2	16	Výrobce
Dokumentace	Nepochopení instrukcí obsluhou	Nevyhovující návod k použití	Nesprávné použití přístroje	3	2	2	12	Výrobce
Dokumentace	Absence ES prohlášení o shodě	Chybějící dokumentace	Vyžádání ES prohlášení o shodě	4	2	2	16	Výrobce
Dokumentace	Absence závěrečné zprávy z klinického hodnocení	Chybějící dokumentace	Vyžádání závěrečné zprávy	4	2	2	16	Výrobce
Dokumentace	Absence návodu k použití	Chybějící dokumentace	Vyžádání návodu k použití	4	2	2	16	Výrobce
Dokumentace	Absence protokolů o léčbě	Chybějící dokumentace	Nesplnění legislativních podmínek	4	2	2	16	Zdravotnické zařízení
Dokumentace	Absence písemného souhlasu pacienta	Chybějící dokumentace	Nesplnění legislativních podmínek	5	2	2	20	Zdravotnické zařízení

## 5 Diskuze

Cílem diplomové práce bylo vytvoření návrhu metodiky pro hodnocení bezpečnosti a kvality nových terapeutických zdravotnických prostředků při vstupu na trh a dále aplikace tohoto konceptu na vybraný konkrétní terapeutický přístroj MRI–TULSA.

V úvodu práce jsem popsal současný stav problematiky vstupu zdravotnického prostředku na trh, hodnocení bezpečnosti ZP v souvislosti s používáním technických norem a hodnocení zdravotnických technologií metodami HTA. Nejprve jsem se zaměřil na legislativu upravující uvádění ZP na trh v EU. Dále pak na obdobnou legislativu platnou v ČR a popsal jsem postup posuzování shody u všech ZP s podrobnějším pohledem na ZP klasifikační třídy IIb, mezi něž se řadí přístroj MRI–TULSA. V rámci této problematiky jsem vylíčil pojmy notifikovaná osoba, výrobce a technická dokumentace. Poté jsem se zaměřil na téma hodnocení nových zdravotnických technologií ve Velké Británii, kde působí společnost NICE. Tato společnost usiluje o rychlejší převzetí potenciálně přínosných technologií do klinické praxe. V další části práce jsem popsal uvádění ZP na trh v USA, kde je hlavní regulačním a kontrolním orgánem společnost FDA a ZP jsou na trh uváděny pomocí metod PMA nebo 510(k). V části s hodnocením bezpečnosti ZP jsem uvedl, jaký je význam a použití stěžejních norem ISO a IEC používaných ve zdravotnictví. V závěru teoretické části jsem zanalyzoval problematiku HTA, její současný stav ve světě a postup vytváření HTA studie.

V kapitole 3 Metody jsem probral multikriteriální analýzy, nákladové analýzy a metody řízení rizik. Blíže jsem se věnoval metodám, které jsem přímo použil při plnění praktické části práce. Konkrétně se jedná o metody TOPSIS, CEA a FMEA. Z obsahu kapitol se současným stavem problematiky a metodami vyplývá, že jsem splnil dílčí cíl diplomové práce, kterým byla analýza vhodných metod pro hodnocení bezpečnosti a kvality u terapeutických ZP.

V praktické části jsem navrhl metodiku pro hodnocení bezpečnosti a kvality pro výrobce terapeutických ZP. K těmto účelům jsem využil vědomostí nabytých ze zpracování současného stavu problematiky. Navržený metodický postup obsahuje body v časové posloupnosti, dle kterých by se měl výrobce řídit, aby byla zajištěna požadovaná úroveň bezpečnosti a kvality ZP. Součástí metodiky je také rozsáhlá komplexní procesní mapa, ve které jsou obecně popsány požadavky na samotného výrobce, protože jejich splnění je nezbytné pro zajištění výroby bezpečného ZP a dále v ní jsou popsány požadavky na samotný terapeutický ZP ve všech fázích jeho životního cyklu od návrhu a vývoje až po vyřazování a likvidaci. Součástí návrhu jsou také metody HTA a řízení rizik. Jedná se o multikriteriální analýzy, nákladové analýzy a analýzy rizik. Zpracováním tohoto návrhu jsem naplnil hlavní cíl diplomové práce. Zároveň jsem splnil dílčí cíl práce, když jsem se zaměřil na metody z oblasti HTA a řízení rizik.

Posledním vytyčeným cílem diplomové práce byla aplikace vytvořeného konceptu na zdravotnický prostředek MRI–TULSA. Pro splnění tohoto cíle jsem si zvolil konkrétní metody, mezi které jsem zařadil z multikriteriálních analýz metodu TOPSIS,

z nákladových analýz metodu CEA a z řízení rizik metodu FMEA. Při výběru těchto metod jsem postupoval podle toho, které by se nejvíce hodily pro danou problematiku. Metoda TOPSIS je poměrně často využívaná a v případě výběru většího množství kritérií je její použití v oblasti hodnocení zdravotnických technologií považováno za vhodné, a to v kombinaci s metodikou určování vah kritérií, pro které jsem si vybral metodu kvantitativního párového srovnávání. Vhodnost metody TOPSIS k použití v této oblasti potvrzuje studie od autora Mobinizadeh M. a kolektivu [95]. Metoda CEA je vhodná, protože dokáže pracovat s výstupem z multikriteriální analýzy a poukazuje na efekt jednotlivých metod léčby se zohledněním vynaložených finančních prostředků. Důvodem provádění takové analýzy je ten, že ve zdravotnictví nelze počítat s neomezenými zdroji a musí být nalezen ideální kompromis mezi efektem léčby a náklady na ni. Dalšími vhodnými metodami by mohly být CBA nebo CUA. Metodu FMEA jsem zvolil z toho důvodu, že je odbornou veřejností obecně uznávána a jedná se o komplexní analytickou metodu, jejímž výstupem je kromě identifikace rizik také jejich hodnocení a určení doporučujících akcí pro minimalizaci rizika. Rovněž by se dalo brát v úvahu použití rozšířené verze této metody, kterou je metoda FMECA.

Terapeutickým zdravotnickým prostředkem, který jsem vybral pro aplikaci navržené metodiky, je MRI–TULSA, který slouží k léčbě karcinomu prostaty. Důvodem pro tento výběr byla zdravotní a sociální významnost onemocnění karcinomem prostaty kvůli rostoucí incidenci v mužské populaci. To je podnětem pro zavádění nových a modernizování stávajících metod pro léčbu tohoto onemocnění. Vybraný ZP je nejnovější zaváděnou metodou léčby v této oblasti. Karcinom prostaty je druhým nejčastějším zhoubným nádorem v ČR a nejčastějším u mužů. V roce 2014 byla incidence tohoto onemocnění v ČR v počtu 127,4 případů na 100 000 mužů. Nejčastějšími metodami léčby jsou chirurgický výkon a radioterapie. V roce 2014 měly chirurgické metody v léčbě karcinomu prostaty 46,4% zastoupení a radioterapeutické metody 27,0% zastoupení. Chemoterapie měla zastoupení pouhých 0,8 % a hormonální léčbu podstoupilo 29,4 % mužů. Neléčeno zůstalo 19,4 % postižených [96]. Radioterapeutické metody se často využívají v kombinaci s chirurgickým výkonem, a to před nebo po operaci. Dále se k těmto metodám indikuje chemoterapie nebo hormonální léčba. Hormonální léčba je indikována u pacientů s pokročilým stádiem nemoci a jedná se o chirurgické nebo medikamentózní odstranění varlat. U pacientů s nízkým rizikem onemocnění se léčba zvažuje a často bývá volena metoda aktivního sledování, respektive pozorného vyčkávání. Právě na pacienty s nízkým až středním rizikem onemocnění je zaměřena metoda TULSA.

TULSA je metoda, která využívá pro ablaci tkáně prostaty termální energii produkovanou ultrazvukem, který je zaveden pomocí aplikátoru močovou trubicí do těla. Zároveň je do rekta zavedeno chladicí zařízení pro ochranu trávicí trubice před poškozením. Pro zacílení ablace slouží polohovací systém. Zacílení probíhá na podkladě lokalizace léze pomocí obrazu z magnetické rezonance. Tato metoda se nachází v rané fázi používání v klinické praxi. Zatím byla provedena jediná prospektivní studie obsahující časná klinická „outcomes“, a to od doktora J. L. China, který se podílel na vývoji této metody [56]. Nyní probíhá další sledování pacientů a pětiletá klinická „outcomes“ budou k dispozici v roce 2020. Zároveň v této době probíhá multicentrická klinická studie se



vzorkem 110 pacientů ve více než 10 institucích, kde byla tato metoda zavedena. Jedná se o instituce z Německa, Španělska, Nizozemska, Kanady a USA [57]. Obdobnou metodou, která je rovněž v rané fázi používání, je transrektální HIFU (High intensity focused ultrasound), která využívá pro ablaci tkáně prostaty ultrazvuk zavedený trávící trubicí do těla pacienta.

Po výběru konkrétních metod a konkrétního terapeutického ZP pro provedení hodnocení přišel na řadu výběr alternativních léčebných metod pro srovnávání pomocí TOPSIS a CEA. Vybral jsem si stěžejní chirurgické metody ORP a RALP. Dále jsem si vybral dvě radioterapeutické techniky. V ČR je pro léčbu karcinomu prostaty používáno více radioterapeutických technik, kterými jsou: 3D-CRT, IMRT, stereotaktická radioterapie pomocí CyberKnife, tomoterapie, brachyterapie a protonová terapie. Pro svoji práci jsem si vybral protonovou terapii, která je aktuálně velmi diskutovanou metodou a dále dvě nejčastější metody fotonové terapie, kterými jsou 3D-CRT a IMRT. Tyto dvě metody lze díky své podobnosti, používání stejných lineárních urychlovačů a také díky podobným klinickým, technickým a ekonomickým specifikacím shrnout do jedné metody jako externí radioterapie neboli ERT.

S výběrem alternativních metod jsem mohl přejít k tvorbě analýzy TOPSIS, která byla jednou z časově nejnáročnějších součástí práce, a to kvůli vyhledávání velkého množství klinických studií obsahujících požadovaná data (celkem jsem našel k RALP 19 studií, k ORP 15 studií, k PT 10 studií a k ERT 13 studií) a získávání hodnocení významnosti kritérií od skupiny odborníků. Jelikož je MRI-TULSA metodou určenou pro pacienty s nízkým až středním rizikem onemocnění, vyhledával jsem studie k alternativním metodám obsahující výsledky léčby pacientů se stejným stádiem nemoci. Z důvodu rychlého technologického pokroku v medicíně a stále se lepšícím klinickým výsledkům jsem vyhledával pouze studie s datem publikace v rozmezí let 2010 až 2017. Pro hodnocení významnosti kritérií jsem zvolil multidisciplinární skupinu odborníků se zkušenostmi v léčbě karcinomu prostaty. Konkrétními odborníky byli prof. MUDr. Jozef Rosina, Ph.D., proděkan pro rozvoj a vnější vztahy, FBMI, MUDr. Marián Liberko z radioterapeutické a onkologické kliniky ve Fakultní nemocnici Královské Vinohrady (FNKV) a MUDr. Petr Klézl, MBA, primář urologické kliniky, FNKV.

Dotazník, pomocí kterého odborníci kritéria hodnotili je uveden v příloze 1 a posudky jednotlivých odborníků vnesené do Saatyho matic jsou uvedeny v příloze 2 této práce. Dalo by se uvažovat nad vhodností odpovědí jednotlivých odborníků, protože každý z nich bral problematiku dané věci z jiného úhlu pohledu. Smyslem hodnocení kritérií skupinou odborníků namísto samotného odborníka je sice zachycení problému z více aspektů, ale vhodnější metodou by mohlo být hodnocení metodou brainstormingu všech odborníků. Taková metoda by ovšem byla problémově realizovatelná pro účely akademické práce, zejména pokud se nejedná o skupinu odborníků působících na stejném pracovišti. Proto se v diplomových pracích tradičně přistupuje k dotazníkové formě.

Pro multikriteriální analýzu jsem si zvolil celkem sedm kritérií. Jedná se kombinaci klinických, technických a ekonomických specifikací. Při výběru kritérií jsem se řídil podle

dostupných informací k MRI–TULSA. Jelikož byla doposud provedena jediná klinická studie na pacientech, vzal jsem z této studie taková klinická „outcomes“, která by se dala porovnávat s alternativními metodami, ke kterým jsem následně dohledal data pomocí internetových databází s odbornou literaturou. Finálně zvolenými klinickými kritérii byly: inkontinence, obstrukce močových cest a gastrointestinální potíže. Jednalo se vždy o incidenci jednotlivých obtíží u pacientů v jednom roce po léčbě. Informace o počtu frakcí, hospitalizaci a délce léčby se rovněž dala vyčíst z této studie, a proto jsem tato kritéria také zařadil do multikriteriální analýzy. Data k těmto kritériím jsem obdobně dohledal pomocí odborných klinických studií.

Největší problém představovala ekonomická kritéria, která jsem chtěl zařadit do multikriteriální a poté i do nákladové analýzy. Data o nákladech na výkon a pořizovací ceně MRI–TULSA mi byla poskytnuta od pana doc. MUDr. Jána Leštáka, CSc., MSc., MBA, LL.M., DBA, FEBO, FAOG. Informace o pořizovací ceně RALP, PT a ERT jsem získal z odborných studií. Stejným způsobem jsem hledal data o nákladech za výkon pro všechny alternativní metody léčby. Ke každé alternativní metodě jsem získal v průměru 6 studií obsahujících náklady na samostatný léčebný výkon. Po zprůměrování údajů z těchto studií vyšly náklady na jeden výkon pro RALP 300 230 Kč, pro ORP 255 276 Kč, pro PT 559 542 Kč a pro ERT 171 086 Kč. Tyto náklady však byly nepoměrně vyšší oproti ceně 118 219 Kč, která byla vypočtena pro metodu MRI–TULSA, a proto jsem je posoudil jako nepoužitelná pro tuto práci. Důvodem pro markantní rozdíl mezi náklady mohlo být využití pouze zahraničních studií pro získání dat, kdy v zemích jako je USA, VB, Kanada a dalších, odkud studie pocházely, se výrazně liší platy lékařů, které představují vysoký podíl na nákladech za výkon. Avšak nejvyšší podíl na těchto nákladech představuje hospitalizace. Náklady na léčbu komplikací a nežádoucích účinků po léčbě jsem do nákladů za výkon nezahrnoval, protože nelze prozatím říci, jaké budou tyto náklady pro metodu MRI–TULSA. Stejně tak jsem se rozhodl nezahrnout náklady na hospitalizaci, protože tyto náklady hradí poskytovatelům zdravotní péče zdravotní pojišťovny jiným způsobem než náklady na samotný výkon.

Z výše zmíněných příčin jsem se nakonec rozhodl v práci počítat s náklady na RALP 113 015 Kč a na ORP 75 999 Kč, které byly spočteny v rámci diplomové práce studentky FBMI z minulého roku [75] a náklady na PT 364 000 Kč a na ERT 120 000 Kč, které jsou doloženy podle údajů na oficiálních webových stránkách VZP. Při počítání posledních dvou uvedených údajů jsem použil cenu 28 000 Kč za frakci pro PT a 6 000 Kč za frakci pro ERT. Pro PT jsem uvažoval počet frakcí 13, což je střední hodnota mezi hypofrakcionací, kdy je léčba dodávána v 5 frakcích pro pacienty s nejnižším rizikem onemocnění a normofrakcionací u pacientů se středním rizikem, kdy je prováděno 21 frakcí. Pro ERT je uváděn u méně rizikových karcinomů prostaty počet 20 frakcí.

Z multikriteriální analýzy TOPSIS vyšel nejlepší efekt pro MRI–TULSA. Na druhém a třetím místě se umístily obě chirurgické metody a nejhůře dopadly obě radioterapeutické metody. Zásadní vliv na výsledek měla kritéria s nejvyšší vahou. Jednalo se v pořadí od nejdůležitějšího k méně důležitému o obstrukci močových cest, délku léčby, gastrointestinální potíže, počet frakcí a inkontinenci. Oproti nim měla kritéria hospitalizace, cena za výkon a pořizovací cena váhu nízkou. Kritérium inkontinence

vykazovalo podobné hodnoty pro všechny metody léčby. U kritérií obstrukce močových cest a gastrointestinální potíže propadly obě radioterapeutické metody. Celkově vzato vykazovaly radioterapeutické metody nejhorší výsledky u vybraných klinických kritérií. Stejně tak je nevýhodou těchto metod provádění léčby ve více frakcích. Z tohoto důvodu bych doporučil pro případný další výzkum rozšíření kritérií o další klinická „outcomes“, která jsem v této práci nepoužil. Těmito kritérii by mohly být například komplikace během výkonu, onkologická kontrola nebo erektilní dysfunkce. Chirurgické metody jsou spojeny s eventuálními komplikacemi a ztrátou krve během výkonu. Protonová terapie naproti tomu vykazuje dobré výsledky, co se týče erektilní dysfunkce u pacientů po výkonu. Hlavní nevýhodou MRI–TULSA je využitelnost pouze pro méně rizikovou skupinu pacientů. Tento fakt však nelze mezi kritéria zařadit.

Důvodem, proč jsem nezařadil erektilní dysfunkci mezi použitá kritéria, je fakt, že výše zmíněná studie od doktora J. L. China neobsahuje použitelné údaje pro porovnávání erektilní dysfunkce v multikriteriální analýze. Onkologickou kontrolu jsem jako kritérium nepoužil, protože kvůli výpovědní hodnotě by bylo zapotřebí mít k dispozici klinické výsledky nejméně po 5 letech. Taková doba bez recidivy se považuje za úspěšné vyléčení pacienta z rakoviny.

Po provedení CEA se vystřídala na prvním místě metoda ORP za MRI–TULSA, a to díky většímu rozdílu v nákladech na výkon oproti rozdílu v efektu. Náklady na ORP byly oproti všem ostatním metodám nejnižší. Na PT vycházejí náklady na výkon zdaleka nejvyšší. Náklady na zbylé tři metody léčby dosahují podobných čísel. Výsledek CEA by mohly ovlivnit 3 skutečnosti. Zaprvé by mohlo výsledek ovlivnit započtení nákladů na hospitalizaci, což by zdvojnásobilo až ztrojnásobilo náklady na chirurgické metody. Zadruhé započtení nákladů na řešení komplikací a vedlejších účinků léčby. To by zvýšilo náklady u všech metod léčby, avšak nerovnoměrně. Zatřetí počítání s jinými počty frakcí radioterapeutických metod. Kdyby se brala pouze hypofrakcionace pro pacienty s nejnižším rizikem onemocnění, klesly by také náklady radioterapeutických technik.

Pro porovnání výsledků CEA jsem použil zahraniční odbornou literaturu. Konski A. a kolektiv porovnával nákladovou efektu fotonové a protonové léčby karcinomu prostaty. Podle výpočtů této studie by bylo potřeba na protonovou léčbu vynaložit více než dvojnásobek finančních prostředků pro dosažení stejného efektu [97]. Podle autorky Hayes J. H. a kolektivu poskytuje nejlepší nákladovou efektu metoda pozorného vyčkávání s nejlepším efektem i cenou. Metoda aktivního sledování má také lepší efekt, ale cenu vyšší. Jako komparátor sloužily metody brachyterapie a ERT, jejichž efekt byl podobný. Nejvyšší cenu představovala metoda IMRT [98]. Bohužel se mi nepodařilo nalézt studii takto porovnávající chirurgické metody. Stejně tak nebylo možné vyhledat literaturu obsahující srovnání metod léčby karcinomu prostaty multikriteriální analýzou.

Analýzu rizik FMEA jsem provedl z pohledu přístroje MRI–TULSA, a to ve všech fázích jeho životního cyklu. Rizika jsem seřadil podle oblasti výskytu od návrhu a vývoje až po používání a servis. Rizika nezařaditelná podle životního cyklu jsem zařadil do dokumentace nebo jako ostatní rizika. V sestavení analýzy FMEA v této práci lze shledat

ten přínos, že poskytuje podrobný výčet možných rizik spojených s novou léčebnou metodou, o které není obecně známo příliš mnoho informací.

Aplikací metodiky pro hodnocení bezpečnosti a kvality jsem splnil poslední vytyčený cíl diplomové práce. Přínosem práce je poukázání na vhodnost použitých metod v oblasti hodnocení zdravotnických technologií. Metody HTA jsou v ČR zatím relativně málo rozšířeny. V dnešní době je pouze ve farmakologii ze zákona ustanovená povinnost provádět analýzu nákladů při uvádění léčivého přípravku na trh. Ve světě je však ve srovnání s ČR problematika HTA více aktuálním tématem. Příkladem stojí zmiňovaná firma NICE ve VB.

## Závěr

V diplomové práci byla navržena metodika pro hodnocení bezpečnosti a kvality nových terapeutických zdravotnických prostředků před vstupem na trh. Tato metodika je vytvořena pro účely výrobce zdravotnických prostředků a sestává ze 17 bodů dle časové posloupnosti od fáze před návrhem a vývojem do fáze výroby terapeutického zdravotnického prostředku. Část metodiky se nachází ve formě komplexní procesní mapy. Z důvodu vysokého rozsahu je procesní mapa rozdělena do 12 částí. Vytvořením tohoto návrhu byl splněn hlavní cíl práce.

Navržená metodika byla poté aplikována na konkrétní terapeutický přístroj, kterým je MRI–TULSA. Jedná se o novou metodu léčby karcinomu prostaty u pacientů s nízkým až středním rizikem onemocnění. Součástí návrhu je provedení multikriteriální analýzy, nákladové analýzy a řízení rizik. Pro diplomovou práci byly vybrány konkrétní metody TOPSIS, CEA a FMEA. V analýzách TOPSIS a CEA byla metoda MRI–TULSA porovnávána s alternativními metodami léčby, kterými byly zvoleny chirurgické metody RALP a ORP a radioterapeutické metody PT a ERT.

Na základě multikriteriální analýzy TOPSIS vyšla metoda MRI–TULSA jako nejvíce se blížící k ideální variantě. Na dalších místech se umístily sestupně metody ORP, RALP, ERT a PT. Po provedení analýzy CEA se pořadí na prvním místě změnilo. Jako nejlepší, co se týče poměru nákladů a efektu, vyšla metoda ORP. Za ní se umístily sestupně metody MRI–TULSA, RALP, ERT a PT. Pomocí analýzy FMEA bylo identifikováno 72 potenciálních rizik. Těmto rizikům byly přiřazeny hodnoty významnosti a podle toho byly navrženy doporučené akce k provedení opatření. Aplikací navržené metodiky na MRI–TULSA byl splněn i druhý vytyčený cíl práce.

## Seznam použité literatury

1. MARTELLI, Nicolas et al. Introduction of Innovative Medical Devices at French University Hospitals: An Overview of Hospital-based Health Technology Assessment Initiatives. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* [online]. 2015, 31(1–2), 12–18 [cit. 2016-03-09]. DOI: 10.1017/S0266462315000057. ISSN 0266-4623. Dostupné z: [http://www.journals.cambridge.org/abstract\\_S0266462315000057](http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0266462315000057)
2. CRAIG, Joyce A. et al. A Review of the Economic Tools for Assessing New Medical Devices. *Applied Health Economics and Health Policy* [online]. 2015, 13(1), 15–27 [cit. 2016-03-23]. DOI: 10.1007/s40258-014-0123-8. ISSN 1175-5652. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s40258-014-0123-8>
3. BAGIAN, Tandi M., Katrina JACOBS a Nancy J. LIGHTNER. Purchasing for Safety: Beginning a Conversation with the Medical Device Industry. *Procedia Manufacturing* [online]. 2015, 3, 264–268 [cit. 2016-03-09]. DOI: 10.1016/j.promfg.2015.07.145. ISSN 23519789. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2351978915001468>
4. CHENG, Michael. *Medical device regulations: global overview and guiding principles*. Geneva: World Health Organization, c2003. ISBN 9241546182
5. CE marking, Directive 2009/125/EC of the European Parliament and of the Council, 2009. Dostupné z: [http://www.eceee.org/ecodesign/revised\\_ecodesign\\_directive](http://www.eceee.org/ecodesign/revised_ecodesign_directive)
6. COUNCIL DIRECTIVE 93/42/EEC: *Medical devices*. Evropská rada, 1993. Dostupné z: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1993L0042:20071011:en:PDF>
7. DIRECTIVE 2006/42/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 17 May 2006 *on machinery, and amending Directive 95/16/EC (recast)*, Evropská rada a Evropský parlament, 2006. Dostupné z: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:157:0024:0086:en:PDF>
8. COUNCIL DIRECTIVE 65/65/EEC of 26 January 1965 *on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to proprietary medicinal products*, Rada Evropského hospodářského společenství, 1965. Dostupné z: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:31965L0065&from=EN>
9. COUNCIL DIRECTIVE 83/189/EEC of 28 March 1983: *laying down a procedure for the provision of information in the field of technical standards and regulations*, Rada Evropské unie, 1983. Dostupné z: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:31983L0189&from=en>
10. COUNCIL DECISION 93/465/EEC of 22 July 1993 *concerning the modules for the various phases of the conformity assessment procedures and the rules for the affixing and use of the CE conformity marking, which are intended to be used in the technical harmonisation Directives*, Rada Evropské unie, 1993. Dostupné z: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=URISERV:l21013&from=EN>

11. REGULATION (EC) No 1882/2003 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 29 September 2003 *adapting to Council Decision 1999/468/EC the provisions relating to committees which assist the Commission in the exercise of its implementing powers laid down in instruments subject to the procedure referred to in Article 251 of the EC Treaty*, Evropský parlament a Rada Evropské unie, 2003. Dostupné z: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003R1882&from=EN>
12. ZÁKON č. 268/2014 Sb. ze dne 22. října 2014 *o zdravotnických prostředcích a o změně zákona č. 634/2004 Sb., o správních poplatcích, ve znění pozdějších předpisů*, Ministerstvo zdravotnictví ČR, 2014. Dostupné z: <http://www.mzcr.cz/Soubor.ashx?souborID=21914&typ=application/pdf&nazev=sb0110-2014.pdf>
13. NAŘÍZENÍ VLÁDY č. 54/2015 ze dne 25. března 2015 *o technických požadavcích na zdravotnické prostředky*, Ministerstvo zdravotnictví ČR, 2015. Dostupné z: <http://www.mzcr.cz/legislativa/Soubor.ashx?souborID=22791&typ=application/pdf&nazev=sb0027-2015.pdf>
14. HOMOLKA, František. *Použití technických norem ve zdravotnictví – oblast zkušebnictví a působnosti EZÚ Praha* [online]. ČVUT FBMI, 2007 [cit. 2016-05-31]. Dostupné z: <http://www.fbmi.cvut.cz/e/pouziti-technickyh-norem-ve-zdravotnictvi-oblast-zkusebnictvi-a-pusobnosti-ezu-praha/1847.pdf>
15. FABIÁN, Vratislav a Martin DOBIÁŠ. *Použití technických norem ve zdravotnictví – zkušenosti autorizovaného metrologického střediska, malovýrobce a dodavatele zdravotnické techniky* [online]. ČVUT FBMI, 2007 [cit. 2017-02-17]. Dostupné z: <http://www.fbmi.cvut.cz/e/pouziti-technickyh-norem-ve-zdravotnictvi/1846.pdf>
16. Příručka pro klienty ITC [online], *Institut pro testování a certifikaci a.s.*, 2015 [cit. 2016-05-31]. Dostupné z: [http://www.itczlin.cz/editor/files/root\\_f/cz-MDD/prirucky\\_pro\\_klienty/prirucka\\_pro\\_klienty\\_zdravotnicke\\_prostredky.pdf](http://www.itczlin.cz/editor/files/root_f/cz-MDD/prirucky_pro_klienty/prirucka_pro_klienty_zdravotnicke_prostredky.pdf)
17. Žádost o posouzení shody [online], *Elektrotechnický zkušební ústav*, 2015 [cit. 2016-05-31]. Dostupné z: [http://ezu.cz/wp-content/uploads/2016/04/F01\\_Zadost\\_o\\_posouzeni\\_shody\\_ZP\\_12\\_15.docx](http://ezu.cz/wp-content/uploads/2016/04/F01_Zadost_o_posouzeni_shody_ZP_12_15.docx)
18. Požadavky pro CE certifikaci [online], *Elektrotechnický zkušební ústav* [cit. 2016-05-31]. Dostupné z: [http://ezu.cz/wp-content/uploads/2016/01/Pozadavky\\_pro\\_CE\\_certifikaci\\_CZ.xlsx](http://ezu.cz/wp-content/uploads/2016/01/Pozadavky_pro_CE_certifikaci_CZ.xlsx)
19. Certifikace zdravotnických prostředků [online], *Elektrotechnický zkušební ústav* [cit. 2016-06-01]. Dostupné z: <http://ezu.cz/produkty/zdravotnicke-prostredky/>
20. European Commission – Enterprise and Industry [online] [cit. 2016-05-31]. Dostupné z: [http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/nando/index.cfm?fuseaction=directive.notifybody&dir\\_id=13](http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/nando/index.cfm?fuseaction=directive.notifybody&dir_id=13)
21. Medical technologies evaluation programme: methods guide [online]. *National Institute for Health and Clinical Excellence*, 2011 [cit. 2016-04-02]. Dostupné z:

- <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-medical-technologies/Medical-technologies-evaluation-programme-methods-guide.pdf>
22. Summary of the selection and routing process [online], Medical Technologies Evaluation Programme [cit. 2016-04-10]. Dostupné z: <https://www.nice.org.uk/media/default/about/what-we-do/our-programmes/mtep-process.pdf>
23. Summary of the selection and routing process [online], Medical Technologies Evaluation Programme [cit. 2016-04-10]. Dostupné z: <https://www.nice.org.uk/media/default/about/what-we-do/our-programmes/mtep-process.pdf>
24. Regulatory Science Priorities [online]. *U. S. Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health*, 2015 [cit. 2016-06-01]. Dostupné z: <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/ScienceandResearch/UCM467552.pdf>
25. JOHNSON, Judith A. FDA regulation of medical devices [online]. *Congressional Research Service*, 2012 [cit. 2016-06-01]. Dostupné z: <https://www.fas.org/sgp/crs/misc/R42130.pdf>
26. THEISZ, Val. *Medical Device Regulatory Practices: An International Perspective*. Boca Raton (Florida): Taylor and Francis Group, 2016. ISBN 9789814669108
27. Med device pipeline [online], Steve Blank [cit. 2016-04-01]. Dostupné z: <https://steveblank.files.wordpress.com/2013/08/med-device-pipeline.jpg>
28. VAN NORMAN, Gail A. Drugs, Devices, and the FDA: Part 2: An Overview of Approval Processes: FDA Approval of Medical Devices. *JACC: Basic to Translational Science* [online]. 2016, 1(4), 10 s [cit. 2016-10-18]. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacbts.2016.03.009>. Dostupné z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452302X16300183>
29. Medical devices and the public's health: the FDA 510(k) clearance process at 35 years [online], Washington D.C., *National Academies Press*, 2011 [cit. 2016-10-18]. ISBN 978-0-309-21242-7. Dostupné z: <https://www.nap.edu/read/13150/>
30. The 510(k) Program: Evaluating Substantial Equivalence in Premarket Notifications [510(k)]: Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff [online], *Center for Devices and Radiological Health, U.S. Food and Drug Administration*, 2014 [cit. 2016-10-18]. Dostupné z: <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM284443.pdf#page=30>
31. The 510(k) Program: Evaluating Substantial Equivalence in Premarket Notifications [510(k)]: Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff [online], *Center for Devices and Radiological Health, U.S. Food and Drug Administration*, 2014 [cit. 2016-10-18]. Dostupné z: <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM284443.pdf#page=30>
32. PAGE, Richard L. The US Food and Drug Administration Premarket Approval Process and the 515 Program Initiative. *JAMA Cardiology*[online]. 2016, 1(2), s 119–120 [cit.



- 2016-10-18]. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.0007. ISSN 2380-6583. Dostupné z: <http://cardiology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamacardio.2016.0007>
33. KAPLAN, Aaron V. et al. Humanitarian Use Devices/Humanitarian Device Exemptions in Cardiovascular Medicine. *Circulation* [online]. 2005, 112(18), 5 s [cit. 2016-10-18]. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.553701>. Dostupné z: <http://circ.ahajournals.org/content/112/18/2883.full>
34. *IEC 60601-1:2005*. Třetí vydání. Ženeva (Švýcarsko): International Electrotechnical Commission, 2005.
35. CLIFFORD, Goodman S. *HTA101: Introduction to Health Technology Assessment* [online]. The Lewin Group, USA, 2004, 157 s [cit. 2016-11-21]. Dostupné z: <http://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/hta101.pdf>
36. MARTELLI, Francesco, et al. Health technology assessment agencies: An international overview of organizational aspects. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* [online]. 2007, 23 (04), 414-424 [cit. 2017-02-21]. DOI: 10.1017/S026646230707064X. ISSN 0266-4623. Dostupné z: [http://www.journals.cambridge.org/abstract\\_S026646230707064X](http://www.journals.cambridge.org/abstract_S026646230707064X)
37. The History of INAHTA. *INAHTA* [online]. Kanada, 2016 [cit. 2016-11-21]. Dostupné z: <http://www.inahta.org/about-inahta/history/>
38. About HTAi. *Health Technology Assessment international* [online]. Kanada, 2015 [cit. 2016-11-21]. Dostupné z: <http://www.htai.org/htai/about-htai.html>
39. *Health technology assessment of medical devices*. Švýcarsko: World Health Organization, 2011. WHO medical device technical series. ISBN 978-92-4-150136-1
40. KRISTENSEN, Finn B. et al. *Health technology assessment handbook*. 2nd ed. Dinamarca: National Board of Health, 2008. ISBN 9788776766498 dostupné z [http://www.sst.dk/~media/Planlaegning%20og%20kvalitet/MTV%20metode/HTA\\_Handbook\\_net\\_final.ashx](http://www.sst.dk/~media/Planlaegning%20og%20kvalitet/MTV%20metode/HTA_Handbook_net_final.ashx)
41. BELTON, Valerie a Theodor J. STEWART. *Multiple criteria decision analysis: an integrated approach*. Second printing. Boston: Kluwer Academic Publishers, 2003. ISBN 07-923-7505-X.
42. AFSHAR, Amin et al. Fuzzy TOPSIS Multi-Criteria Decision Analysis Applied to Karun Reservoirs System. *Water Resources Management* [online]. 2011, 25(2), 545-563 [cit. 2016-12-02]. DOI: 10.1007/s11269-010-9713-x. ISSN 0920-4741. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s11269-010-9713-x>
43. OPRICOVIC, Serafim a Gwo-Hshiang TZENG. Compromise solution by MCDM methods: A comparative analysis of VIKOR and TOPSIS. *European Journal of Operational Research* [online]. 2004, 156(2), 445-455 [cit. 2016-12-02]. DOI: 10.1016/S0377-2217(03)00020-1. ISBN 10.1016/S0377-2217(03)00020-1. ISSN 0377-2217. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0377221703000201>

44. GRECO, Salvatore. *Multiple criteria decision analysis: state of the art surveys*. Second edition. New York, NY: Springer Science Business Media, 2015. ISBN 978-149-3930-937.
45. Korviny, P. *Teoretické základy vícekritériálního rozhodování*. [online][cit. 2017-04-15]. Dostupné z: [http://korviny.cz/mca7/soubory/teorie\\_mca.pdf](http://korviny.cz/mca7/soubory/teorie_mca.pdf)
46. CHEN, Ching-Fu. Applying the Analytical Hierarchy Process (AHP) Approach to Convention Site Selection. *Journal of Travel Research* [online]. 2006, 45(2), 167-174 [cit. 2016-12-03]. DOI: 10.1177/0047287506291593. ISSN 0047-2875. Dostupné z: <http://jtr.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/0047287506291593>
47. ABOU-SALEH, Mohammed T., Cornelius KATONA a Anand KUMAR. *Principles and Practice of Geriatric Psychiatry*. 3rd Edition. UK: John Wiley & Sons, Ltd., 2011, 934 s. 3rd Edition. ISBN 978-1-119-95666-2.
48. OCHRANA, František, Jan PAVEL a Leoš VÍTEK. *Veřejný sektor a veřejné finance: financování nepodnikatelských a podnikatelských aktivit*. Praha: Grada, 2010. Expert (Grada). ISBN 978-80-247-3228-2.
49. MUENNIG, Peter. *Cost-effectiveness analyses in health: a practical approach*. Second edition. San Francisco: Jossey-Bass, 2008. ISBN 978-0-7879-9556-0.
50. ŠKRLA, Petr a Magda ŠKRLOVÁ. *Řízení rizik ve zdravotnických zařízeních*. 1. vydání. Praha: Grada, 2008. ISBN 978-80-247-2616-8.
51. DEROSIER, Joseph, Erik STALHANDSKE, James P. BAGIAN a Tina NUDELL. Using health care Failure Mode and Effect Analysis: The VA National Center for Patient Safety's prospective risk analysis system. *The Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety* [online]. 2002, 28(5), 248-267 [cit. 2016-12-04]. Dostupné z: [https://www.researchgate.net/profile/Erik\\_Stalhandske/publication/11321195\\_Using\\_Health\\_Care\\_Failure\\_Mode\\_and\\_Effect\\_Analysis\\_The\\_VA\\_National\\_Center\\_for\\_Patient\\_Safety%27s\\_Pro prospective\\_Risk\\_Analysis\\_System/links/00b7d52867b08375af000000.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Erik_Stalhandske/publication/11321195_Using_Health_Care_Failure_Mode_and_Effect_Analysis_The_VA_National_Center_for_Patient_Safety%27s_Pro prospective_Risk_Analysis_System/links/00b7d52867b08375af000000.pdf)
52. STAMATIS, D. H. *Failure mode and effect analysis: FMEA from theory to execution*. Second edition, revised and expanded. Milwaukee, Wisconsin: ASQ Quality Press, 2003. ISBN 0873895983
53. CARMIGNANI, Gionata. An integrated structural framework to cost-based FMECA: The priority-cost FMECA. *Reliability Engineering & System Safety* [online]. 2009, 94(4), 861-871 [cit. 2016-12-06]. DOI: 10.1016/j.ress.2008.09.009. ISSN 09518320. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0951832008002330>
54. ROBITAILLE, Denise. *Root Cause Analysis: Basic Tools and Techniques*. Chico, Kalifornie: Paton Professional, 2004. ISBN 978-1-932828-54-2.
55. AMMERMAN, Max. *The root cause analysis handbook: a simplified approach to identifying, correcting, and reporting workplace errors*. New York: Quality Resources, 1998. ISBN 0527763268

56. CHIN, Joseph L. et al. Magnetic Resonance Imaging–Guided Transurethral Ultrasound Ablation of Prostate Tissue in Patients with Localized Prostate Cancer: A Prospective Phase 1 Clinical Trial. *European Urology* [online]. 2016, 70(3), 447–455 [cit 2017-04-14]. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.12.029>. Dostupné z: [http://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(15\)01238-5/pdf](http://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(15)01238-5/pdf)
57. An Inside Out Approach to Prostate Ablation. *Profound Medical* [online]. 2016 [cit. 2017-04-14]. Dostupné z: [http://www.profoundmedical.com/wp-content/uploads/2015/05/BrochureEmailable\\_PDF.pdf](http://www.profoundmedical.com/wp-content/uploads/2015/05/BrochureEmailable_PDF.pdf)
58. BAYOUD, Younes et al. International Prostate Symptom Score is a predictive factor of lower urinary tract symptoms after radical prostatectomy. *International Journal of Urology* [online]. 2015, 22(3), 283-287 [cit. 2017-04-19]. DOI: 10.1111/iju.12681. ISSN 09198172. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/iju.12681>
59. GIL-VILLA, S. A et al. Robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy: Report on the first 55 cases from the first year of experience at the Hospital Central Militar. *Revista Mexicana de urologia* [online]. 2016, 76(2), 84-89 [cit. 2017-04-19]. Dostupné z: <http://www.revistamexicanadeurologia.com/Revistas/2016/ingles/March-April/06%20ROBOTIC.pdf>
60. SIMMONS, Matthew N. et al. Outcomes and Complications of Robotic-assisted Laparoscopic Prostatectomy in a Community Hospital Setting. *Urology* [online]. 2016, 96, 136-141 [cit. 2017-04-19]. DOI: 10.1016/j.urology.2016.05.060. ISSN 00904295. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S009042951630320X>
61. CLOSE, Andrew et al. Comparative Cost-effectiveness of Robot-assisted and Standard Laparoscopic Prostatectomy as Alternatives to Open Radical Prostatectomy for Treatment of Men with Localised Prostate Cancer: A Health Technology Assessment from the Perspective of the UK National Health Service. *European Urology* [online]. 2013, 64(3), 361-369 [cit. 2017-04-19]. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.02.040. ISSN 03022838. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283813002236>
62. HAGLIND, Eva et al. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *European Urology* [online]. 2015, 68(2), 216-225 [cit. 2017-04-19]. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.02.029. ISSN 03022838. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283815001943>
63. ALEMOZAFFAR, Mehrdad et al. Benchmarks for Operative Outcomes of Robotic and Open Radical Prostatectomy: Results from the Health Professionals Follow-up Study. *European Urology* [online]. 2015, 67(3), 432-438 [cit. 2017-04-19]. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.01.039. ISSN 03022838. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283814001183>
64. DI PIERRO, Giovanni B. et al. A Prospective Trial Comparing Consecutive Series of Open Retropubic and Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy in a Centre with a Limited Caseload. *European Urology* [online]. 2011, 59(1), 1-6 [cit. 2017-04-19]. DOI:

10.1016/j.eururo.2010.10.026. ISSN 03022838. Dostupné z:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283810009644>

65. THOMPSON, James E. et al. Superior Quality of Life and Improved Surgical Margins Are Achievable with Robotic Radical Prostatectomy After a Long Learning Curve: A Prospective Single-surgeon Study of 1552 Consecutive Cases. *European Urology* [online]. 2014, 65(3), 521-531 [cit. 2017-04-19]. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.10.030. ISSN 03022838. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283813011032>

66. CHOO, Min Soo et al. Impact of Prostate Volume on Oncological and Functional Outcomes After Radical Prostatectomy: Robot-Assisted Laparoscopic Versus Open Retropubic. *Korean Journal of Urology* [online]. 2013, 54(1), 15-21 [cit. 2017-04-19]. DOI 10.4111/kju.2013.54.1.15. ISSN 2005-6737. Dostupné z: <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.4111/kju.2013.54.1.15>

67. RYU, Jeman et al. Retropubic Versus Robot-Assisted Laparoscopic Prostatectomy for Prostate Cancer: A Comparative Study of Postoperative Complications. *Korean Journal of Urology* [online]. 2013, 54(11), 756-761 [cit. 2017-04-19]. DOI: 10.4111/kju.2013.54.11.756 ISSN 2005-6737. Dostupné z: <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.4111/kju.2013.54.11.756>

68. LEOW, Jeffrey et al. Robot-assisted Versus Open Radical Prostatectomy: A Contemporary Analysis of an All-payer Discharge Database. *European Urology* [online]. 2016, 70(5), 837-845 [cit. 2017-04-19]. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.01.044. ISSN 03022838. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283816001639>

69. YAXLEY, John W et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *The Lancet* [online]. 2016, 388(10049), 1057-1066 [cit. 2017-04-19]. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30592-X. ISSN 01406736. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067361630592X>

70. WALLERSTEDT, Anna et al. Short-term Results after Robot-assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy Compared to Open Radical Prostatectomy. *European Urology* [online]. 2015, 67(4), 660-670 [cit. 2017-04-19]. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.09.036. ISSN 03022838. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283814009737>

71. YU, Hua-yin e tal. Use, Costs and Comparative Effectiveness of Robotic Assisted, Laparoscopic and Open Urological Surgery. *The Journal of Urology* [online]. 2012, 187(4), 1392-1399 [cit. 2017-04-19]. DOI: 10.1016/j.juro.2011.11.089. ISSN 00225347. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022534711057673>

72. BOLENZ, Christian et al. Cost Comparison of Robotic, Laparoscopic, and Open Radical Prostatectomy for Prostate Cancer. *European Urology* [online]. 2010, 57(3), 453-458 [cit. 2017-04-19]. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.11.008. ISSN 03022838. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283809011506>

73. BARBASH, G. I a S. A. Glied. New Technology and Health Care Costs — The Case of Robot-Assisted Surgery. *The New England Journal of Medicine* [online]. 2010, (363), 701-704 [cit. 2017-04-19]. Dostupné z <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMp1006602>
74. BIJLANI, Akash et al. A Multidimensional Analysis of Prostate Surgery Costs in the United States: Robotic-Assisted versus Retropubic Radical Prostatectomy. *Value in Health* [online]. 2016, 19(4), 391-403 [cit. 2017-04-19]. DOI: 10.1016/j.jval.2015.12.019. ISSN 10983015. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301516000048>
75. ZACHOVÁ, Kateřina. *Ekonomické a klinické aspekty léčby karcinomu prostaty pomocí robotického systému da Vinci*. Kladno, 2016. Diplomová práce. České vysoké učení technické v Praze, Fakulta biomedicínského inženýrství.
76. ELDEFRAWY, Ahmed et al. Active surveillance vs. treatment for low-risk prostate cancer: A cost comparison. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* [online]. 2013, 31(5), 576-580 [cit. 2017-04-19]. DOI: 10.1016/j.urolonc.2011.04.005. ISSN 10781439. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1078143911001347>
77. WORTEL, Ruud C. et al. Acute Toxicity After Image-Guided Intensity Modulated Radiation Therapy Compared to 3D Conformal Radiation Therapy in Prostate Cancer Patients. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics* [online]. 2015, 91(4), 737-744 [cit. 2017-04-19]. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.12.017. ISSN 03603016. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301614044927>
78. HEEMSBERGEN, Wilma D. et al. Urinary Obstruction in Prostate Cancer Patients From the Dutch Trial (68 Gy vs. 78 Gy): Relationships With Local Dose, Acute Effects, and Baseline Characteristics. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics* [online]. 2010, 78(1), 19-25 [cit. 2017-04-19]. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1680. ISSN 03603016. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301609027850>
79. YAHYA, Noorazrul et al. Dosimetry, clinical factors and medication intake influencing urinary symptoms after prostate radiotherapy: An analysis of data from the RADAR prostate radiotherapy trial. *Radiotherapy and Oncology* [online]. 2015, 116(1), 112-118 [cit. 2017-04-19]. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.06.011. ISSN 01678140. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814015002935>
80. LIENG, Hester et al. Long-term outcomes of a phase II trial of moderate hypofractionated image-guided intensity modulated radiotherapy (IG-IMRT) for localized prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology* [online]. 2017, 122(1), 93-98 [cit. 2017-04-19]. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.10.017. ISSN 01678140. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016781401634364X>
81. EVANS, Joseph R. et al. Patient-reported quality of life after stereotactic body radiotherapy (SBRT), intensity modulated radiotherapy (IMRT), and brachytherapy. *Radiotherapy and Oncology* [online]. 2015, 116(2), 179-184 [cit. 2017-04-

- 19]. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.07.016. ISSN 01678140. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814015003680>
82. SUTANI, Shinya et al. Comparison of genitourinary and gastrointestinal toxicity among four radiotherapy modalities for prostate cancer: Conventional radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, and permanent iodine-125 implantation with or without external beam radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology* [online]. 2015, 117(2), 270-276 [cit. 2017-04-19]. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.08.019. ISSN 01678140. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814015004442>
83. BEHRENDT, Katarzyna et al. Early closure of phase II prospective study on acute and late tolerance of hypofractionated radiotherapy in low-risk prostate cancer patients. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy* [online]. 2014, 19(5), 337-342 [cit. 2017-04-19]. DOI: 10.1016/j.rpor.2014.02.006. ISSN 15071367. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1507136714000327>
84. YU, James B. et al. Stereotactic Body Radiation Therapy Versus Intensity-Modulated Radiation Therapy for Prostate Cancer: Comparison of Toxicity. *Journal of Clinical Oncology* [online]. 2014, 32(12), 1195-1201 [cit. 2017-04-19] DOI: 10.1200/JCO.2013.53.8652. ISSN 0732-183x. Dostupné z: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2013.53.8652>
85. HOPPE, Bradford S. et al. Comparative effectiveness study of patient-reported outcomes after proton therapy or intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Cancer* [online]. 2014, 120(7), 1076-1082 [cit. 2017-04-19]. DOI: 10.1002/cncr.28536. ISSN 0008543x. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.28536>
86. GOITEIN, M. a M. JERMANN M. The relative costs of proton and X-ray radiation therapy. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists)* [online]. Great Britain, 2003, 15(1), 37-50 [cit. 2017-04-19]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12602563>
87. PEETERS, Andrea et al. How costly is particle therapy? Cost analysis of external beam radiotherapy with carbon-ions, protons and photons. *Radiotherapy and Oncology* [online]. 2010, 95(1), 45-53 [cit. 2017-04-19]. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.12.002. ISSN 01678140. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814009006604>
88. LUNDKVIST, Jonas et al. Proton therapy of cancer: Potential clinical advantages and cost-effectiveness. *Acta Oncologica* [online]. 2009, 44(8), 850-861 [cit. 2017-04-19]. DOI: 10.1080/02841860500341157. ISSN 0284-186x. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02841860500341157>
89. ELNAHAL, Shereef M. et al. Proton Beam Therapy and Accountable Care: The Challenges Ahead. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics* [online] 2013, 85(4), e165-e172 [cit. 2017-04-19]. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.10.038. ISSN 03603016. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301612037388>
90. MOHAN, Radhe a David GROSSHANS. Proton therapy – Present and future. *Advanced Drug Delivery Reviews* [online]. 2017, 109, 26-44 [cit. 2017-04-19].

DOI: 10.1016/j.addr.2016.11.006. ISSN 0169409x. Dostupné z:  
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169409X16303192>

91. VARGAS, Carlos Enrique et al.. Image-guided hypofractionated proton beam therapy for low-risk prostate cancer: Analysis of quality of life and toxicity, PCG GU 002. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy* [online]. 2016, 21(3), 207-212 [cit. 2017-04-19]. DOI: 10.1016/j.rpor.2016.01.002. ISSN 15071367. Dostupné z:  
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1507136716000171>

92. COEN, John J. et al. Acute and Late Toxicity After Dose Escalation to 82 GyE Using Conformal Proton Radiation for Localized Prostate Cancer: Initial Report of American College of Radiology Phase II Study 03-12. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics* [online]. 2011, 81(4), 1005-1009 [cit. 2017-04-19]. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.06.047. ISSN 03603016. Dostupné z:  
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301610009004>

93. GRAY, Phillip J. et al. Patient-reported outcomes after 3-dimensional conformal, intensity-modulated, or proton beam radiotherapy for localized prostate cancer. *Cancer* [online]. 2013, 119(9), 1729-1735 [cit. 2017-04-19]. DOI: 10.1002/cncr.27956. ISSN 0008543x. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.27956>

94. KIM, Yeon-Joo et al. A phase II study of hypofractionated proton therapy for prostate cancer. *Acta Oncologica* [online]. 2013, 52(3), 477-485 [cit. 2017-04-19]. DOI: 10.3109/0284186X.2013.764011. ISSN 0284-186x. Dostupné z:  
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/0284186X.2013.764011>

95. MOBINIZADEH, Mohammadreza et al. A model for priority setting of health technology assessment: the experience of AHP-TOPSIS combination approach. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. 2016, 24(1), - [cit. 2017-05-07]. DOI: 10.1186/s40199-016-0148-7. ISSN 2008-2231. Dostupné z:  
<http://darujps.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40199-016-0148-7>

96. Novotvary 2014: ČR. *Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky*. ČR, 2014, 155-156.

97. KONSKI, Andre et al. Is Proton Beam Therapy Cost Effective in the Treatment of Adenocarcinoma of the Prostate? *Journal of Clinical Oncology* [online]. 2007, 25(24), 3603-3608 [cit. 2017-05-10]. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.0811. ISSN 0732-183x. Dostupné z: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2006.09.0811>

## Seznam obrázků

Obrázek 1.1 – Označení shody CE .....	14
Obrázek 1.2 – Diagram popisující opatření označení CE u ZP rizikové třídy IIb.....	16
Obrázek 1.3 – Procesní mapa posouzení shody NO .....	19
Obrázek 1.4 – Přehled výběrového řízení.....	24
Obrázek 1.5 – Přehled procesu vyhodnocování technologií nasměrovaných na MTEP .....	26
Obrázek 1.6 – Diagram vstupu ZP na trh v USA dle klasifikačních tříd .....	28
Obrázek 1.7 – Diagram porovnávání nového ZP metodou 510(k).....	30
Obrázek 2.1 – Postup řešení práce.....	37
Obrázek 4.1 – Procesní mapa: část 1. ....	49
Obrázek 4.2 – Procesní mapa: část 2. ....	50
Obrázek 4.3 – Procesní mapa: část 3. ....	51
Obrázek 4.4 – Procesní mapa: část 4. ....	52
Obrázek 4.5 – Procesní mapa: část 5.....	53
Obrázek 4.6 – Procesní mapa: část 6. ....	54
Obrázek 4.7 – Procesní mapa: část 7. ....	55
Obrázek 4.8 – Procesní mapa: část 8. ....	56
Obrázek 4.9 – Procesní mapa: část 9. ....	57
Obrázek 4.10 – Procesní mapa: část 10. ....	58
Obrázek 4.11 – Procesní mapa: část 11. ....	59
Obrázek 4.12 – Procesní mapa: část 12.....	60
Obrázek 4.13 – TULSA.....	61



## Seznam tabulek

Tabulka 3.1 – Škála absolutních číselných hodnot.....	40
Tabulka 3.2 – Příklad Saatyho matice párového srovnání.....	41
Tabulka 3.3 – Typy nákladových analýz .....	42
Tabulka 4.1 – Klinická prospektivní studie o výstupech léčby pomocí TULSA .....	62
Tabulka 4.2 – Zvolená kritéria a jejich hodnoty pro jednotlivé léčebné metody.....	63
Tabulka 4.3 – Výpočet vah kritérií.....	64
Tabulka 4.4 – Počáteční rozhodovací matice.....	64
Tabulka 4.5 – Normalizovaná rozhodovací matice.....	65
Tabulka 4.6 – Vážená normalizovaná rozhodovací matice.....	65
Tabulka 4.7 – Stanovení ideální a bazální varianty.....	65
Tabulka 4.8 – Vzdálenost od ideální varianty, bazální varianty, relativní blízkost k ideální variantě a pořadí variant.....	65
Tabulka 4.9 – Studie obsahující zdroj dat pro multikriteriální analýzu.....	66
Tabulka 4.10 – CEA na základě efektu z TOPSIS a ceny za výkon.....	67
Tabulka 4.11 – Hodnocení významnosti rizik podle RPN.....	68
Tabulka 4.12 – FMEA.....	69
Tabulka 4.13 – FMEA po přijetí opatření.....	79

## Seznam příloh

Příloha 1 .....	107
Příloha 2 .....	118
Příloha 3 .....	119

# Příloha 1

Dotazník pro hodnocení kritérií:

Hodnotící kritéria:
Inkontinence
Obstrukce močových cest
Počet frakcí
Délka léčby
Hospitalizace
Gastrointestinální potíže
Cena za výkon
Požizovací cena

1.
  - a) Kritérium **inkontinence** jasně dominuje nad kritériem **obstrukce močových cest**.
  - b) Kritérium **inkontinence** dominuje nad kritériem **obstrukce močových cest**.
  - c) Kritérium **inkontinence** silně převažuje nad kritériem **obstrukce močových cest**.
  - d) Kritérium **inkontinence** lehce převažuje nad kritériem **obstrukce močových cest**.
  - e) Kritérium **inkontinence** je stejně významné jako kritérium **obstrukce močových cest**.
  - f) Kritérium **obstrukce močových cest** lehce převažuje nad kritériem **inkontinence**.
  - g) Kritérium **obstrukce močových cest** silně převažuje nad kritériem **inkontinence**.
  - h) Kritérium **obstrukce močových cest** dominuje nad kritériem **inkontinence**.
  - i) Kritérium **obstrukce močových cest** jasně dominuje nad kritériem **inkontinence**.
2.
  - a) Kritérium **inkontinence** jasně dominuje nad kritériem **počet frakcí**.
  - b) Kritérium **inkontinence** dominuje nad kritériem **počet frakcí**.
  - c) Kritérium **inkontinence** silně převažuje nad kritériem **počet frakcí**.
  - d) Kritérium **inkontinence** lehce převažuje nad kritériem **počet frakcí**.
  - e) Kritérium **inkontinence** je stejně významné jako kritérium **počet frakcí**.

- f) Kritérium **počet frakcí** lehce převažuje nad kritériem **inkontinence**.
- g) Kritérium **počet frakcí** silně převažuje nad kritériem **inkontinence**.
- h) Kritérium **počet frakcí** dominuje nad kritériem **inkontinence**.
- i) Kritérium **počet frakcí** jasně dominuje nad kritériem **inkontinence**.

3.

- a) Kritérium **inkontinence** jasně dominuje nad kritériem **délka léčby**.
- b) Kritérium **inkontinence** dominuje nad kritériem **délka léčby**.
- c) Kritérium **inkontinence** silně převažuje nad kritériem **délka léčby**.
- d) Kritérium **inkontinence** lehce převažuje nad kritériem **délka léčby**.
- e) Kritérium **inkontinence** je stejně významné jako kritérium **délka léčby**.
- f) Kritérium **délka léčby** lehce převažuje nad kritériem **inkontinence**.
- g) Kritérium **délka léčby** silně převažuje nad kritériem **inkontinence**.
- h) Kritérium **délka léčby** dominuje nad kritériem **inkontinence**.
- i) Kritérium **délka léčby** jasně dominuje nad kritériem **inkontinence**.

4.

- a) Kritérium **inkontinence** jasně dominuje nad kritériem **hospitalizace**.
- b) Kritérium **inkontinence** dominuje nad kritériem **hospitalizace**.
- c) Kritérium **inkontinence** silně převažuje nad kritériem **hospitalizace**.
- d) Kritérium **inkontinence** lehce převažuje nad kritériem **hospitalizace**.
- e) Kritérium **inkontinence** je stejně významné jako kritérium **hospitalizace**.
- f) Kritérium **hospitalizace** lehce převažuje nad kritériem **inkontinence**.
- g) Kritérium **hospitalizace** silně převažuje nad kritériem **inkontinence**.
- h) Kritérium **hospitalizace** dominuje nad kritériem **inkontinence**.
- i) Kritérium **hospitalizace** jasně dominuje nad kritériem **inkontinence**.

5.

- a) Kritérium **inkontinence** jasně dominuje nad kritériem **gastrointestinální potíže**.
- b) Kritérium **inkontinence** dominuje nad kritériem **gastrointestinální potíže**.
- c) Kritérium **inkontinence** silně převažuje nad kritériem **gastrointestinální potíže**.
- d) Kritérium **inkontinence** lehce převažuje nad kritériem **gastrointestinální potíže**.

- e) Kritérium **inkontinence** je stejně významné jako kritérium **gastrointestinální potíže**.
- f) Kritérium **gastrointestinální potíže** lehce převažuje nad kritériem **inkontinence**.
- g) Kritérium **gastrointestinální potíže** silně převažuje nad kritériem **inkontinence**.
- h) Kritérium **gastrointestinální potíže** dominuje nad kritériem **inkontinence**.
- i) Kritérium **gastrointestinální potíže** jasně dominuje nad kritériem **inkontinence**.

6.

- a) Kritérium **inkontinence** jasně dominuje nad kritériem **cena za výkon**.
- b) Kritérium **inkontinence** dominuje nad kritériem **cena za výkon**.
- c) Kritérium **inkontinence** silně převažuje nad kritériem **cena za výkon**.
- d) Kritérium **inkontinence** lehce převažuje nad kritériem **cena za výkon**.
- e) Kritérium **inkontinence** je stejně významné jako kritérium **cena za výkon**.
- f) Kritérium **cena za výkon** lehce převažuje nad kritériem **inkontinence**.
- g) Kritérium **cena za výkon** silně převažuje nad kritériem **inkontinence**.
- h) Kritérium **cena za výkon** dominuje nad kritériem **inkontinence**.
- i) Kritérium **cena za výkon** jasně dominuje nad kritériem **inkontinence**.

7.

- a) Kritérium **inkontinence** jasně dominuje nad kritériem **pořizovací cena**.
- b) Kritérium **inkontinence** dominuje nad kritériem **pořizovací cena**.
- c) Kritérium **inkontinence** silně převažuje nad kritériem **pořizovací cena**.
- d) Kritérium **inkontinence** lehce převažuje nad kritériem **pořizovací cena**.
- e) Kritérium **inkontinence** je stejně významné jako kritérium **pořizovací cena**.
- f) Kritérium **pořizovací cena** lehce převažuje nad kritériem **inkontinence**.
- g) Kritérium **pořizovací cena** silně převažuje nad kritériem **inkontinence**.
- h) Kritérium **pořizovací cena** dominuje nad kritériem **inkontinence**.
- i) Kritérium **pořizovací cena** jasně dominuje nad kritériem **inkontinence**.

8.

- a) Kritérium **obstrukce močových cest** jasně dominuje nad kritériem **počet frakcí**.
- b) Kritérium **obstrukce močových cest** dominuje nad kritériem **počet frakcí**.
- c) Kritérium **obstrukce močových cest** silně převažuje nad kritériem **počet frakcí**.

- d) Kritérium **obstrukce močových cest** lehce převažuje nad kritériem **počet frakcí**.
- e) Kritérium **počet frakcí** je stejně významné jako kritérium **obstrukce močových cest**.
- f) Kritérium **počet frakcí** lehce převažuje nad kritériem **obstrukce močových cest**.
- g) Kritérium **počet frakcí** silně převažuje nad kritériem **obstrukce močových cest**.
- h) Kritérium **počet frakcí** dominuje nad kritériem **obstrukce močových cest**.
- i) Kritérium **počet frakcí** jasně dominuje nad kritériem **obstrukce močových cest**.

9.

- a) Kritérium **obstrukce močových cest** jasně dominuje nad kritériem **délka léčby**.
- b) Kritérium **obstrukce močových cest** dominuje nad kritériem **délka léčby**.
- c) Kritérium **obstrukce močových cest** silně převažuje nad kritériem **délka léčby**.
- d) Kritérium **obstrukce močových cest** lehce převažuje nad kritériem **délka léčby**.
- e) Kritérium **délka léčby** je stejně významné jako kritérium **obstrukce močových cest**.
- f) Kritérium **délka léčby** lehce převažuje nad kritériem **obstrukce močových cest**.
- g) Kritérium **délka léčby** silně převažuje nad kritériem **obstrukce močových cest**.
- h) Kritérium **délka léčby** dominuje nad kritériem **obstrukce močových cest**.
- i) Kritérium **délka léčby** jasně dominuje nad kritériem **obstrukce močových cest**.

10.

- a) Kritérium **obstrukce močových cest** jasně dominuje nad kritériem **hospitalizace**.
- b) Kritérium **obstrukce močových cest** dominuje nad kritériem **hospitalizace**.
- c) Kritérium **obstrukce močových cest** silně převažuje nad kritériem **hospitalizace**.
- d) Kritérium **obstrukce močových cest** lehce převažuje nad kritériem **hospitalizace**.
- e) Kritérium **hospitalizace** je stejně významné jako kritérium **obstrukce močových cest**.
- f) Kritérium **hospitalizace** lehce převažuje nad kritériem **obstrukce močových cest**.
- g) Kritérium **hospitalizace** silně převažuje nad kritériem **obstrukce močových cest**.
- h) Kritérium **hospitalizace** dominuje nad kritériem **obstrukce močových cest**.
- i) Kritérium **hospitalizace** jasně dominuje nad kritériem **obstrukce močových cest**.

11.

- a) Kritérium **obstrukce močových cest** jasně dominuje nad kritériem **gastrointestinální potíže**.
- b) Kritérium **obstrukce močových cest** dominuje nad kritériem **gastrointestinální potíže**.
- c) Kritérium **obstrukce močových cest** silně převažuje nad kritériem **gastrointestinální potíže**.
- d) Kritérium **obstrukce močových cest** lehce převažuje nad kritériem **gastrointestinální potíže**.
- e) Kritérium **gastrointestinální potíže** je stejně významné jako kritérium **obstrukce močových cest**.
- f) Kritérium **gastrointestinální potíže** lehce převažuje nad kritériem **obstrukce močových cest**.
- g) Kritérium **gastrointestinální potíže** silně převažuje nad kritériem **obstrukce močových cest**.
- h) Kritérium **gastrointestinální potíže** dominuje nad kritériem **obstrukce močových cest**.
- i) Kritérium **gastrointestinální potíže** jasně dominuje nad kritériem **obstrukce močových cest**.

12.

- a) Kritérium **obstrukce močových cest** jasně dominuje nad kritériem **cena za výkon**.
- b) Kritérium **obstrukce močových cest** dominuje nad kritériem **cena za výkon**.
- c) Kritérium **obstrukce močových cest** silně převažuje nad kritériem **cena za výkon**.
- d) Kritérium **obstrukce močových cest** lehce převažuje nad kritériem **cena za výkon**.
- e) Kritérium **cena za výkon** je stejně významné jako kritérium **obstrukce močových cest**.
- f) Kritérium **cena za výkon** lehce převažuje nad kritériem **obstrukce močových cest**.
- g) Kritérium **cena za výkon** silně převažuje nad kritériem **obstrukce močových cest**.
- h) Kritérium **cena za výkon** dominuje nad kritériem **obstrukce močových cest**.
- i) Kritérium **cena za výkon** jasně dominuje nad kritériem **obstrukce močových cest**.

13.

- a) Kritérium **obstrukce močových cest** jasně dominuje nad kritériem **pořizovací cena**.
- b) Kritérium **obstrukce močových cest** dominuje nad kritériem **pořizovací cena**.

- c) Kritérium **obstrukce močových cest** silně převažuje nad kritériem **pořizovací cena**.
- d) Kritérium **obstrukce močových cest** lehce převažuje nad kritériem **pořizovací cena**.
- e) Kritérium **pořizovací cena** je stejně významné jako kritérium **obstrukce močových cest**.
- f) Kritérium **pořizovací cena** lehce převažuje nad kritériem **obstrukce močových cest**.
- g) Kritérium **pořizovací cena** silně převažuje nad kritériem **obstrukce močových cest**.
- h) Kritérium **pořizovací cena** dominuje nad kritériem **obstrukce močových cest**.
- i) Kritérium **pořizovací cena** jasně dominuje nad kritériem **obstrukce močových cest**.

14.

- a) Kritérium **počet frakcí** jasně dominuje nad kritériem **délka léčby**.
- b) Kritérium **počet frakcí** dominuje nad kritériem **délka léčby**.
- c) Kritérium **počet frakcí** silně převažuje nad kritériem **délka léčby**.
- d) Kritérium **počet frakcí** lehce převažuje nad kritériem **délka léčby**.
- e) Kritérium **délka léčby** je stejně významné jako kritérium **počet frakcí**.
- f) Kritérium **délka léčby** lehce převažuje nad kritériem **počet frakcí**.
- g) Kritérium **délka léčby** silně převažuje nad kritériem **počet frakcí**.
- h) Kritérium **délka léčby** dominuje nad kritériem **počet frakcí**.
- i) Kritérium **délka léčby** jasně dominuje nad kritériem **počet frakcí**.

15.

- a) Kritérium **počet frakcí** jasně dominuje nad kritériem **hospitalizace**.
- b) Kritérium **počet frakcí** dominuje nad kritériem **hospitalizace**.
- c) Kritérium **počet frakcí** silně převažuje nad kritériem **hospitalizace**.
- d) Kritérium **počet frakcí** lehce převažuje nad kritériem **hospitalizace**.
- e) Kritérium **hospitalizace** je stejně významné jako kritérium **počet frakcí**.
- f) Kritérium **hospitalizace** lehce převažuje nad kritériem **počet frakcí**.
- g) Kritérium **hospitalizace** silně převažuje nad kritériem **počet frakcí**.



- h) Kritérium **hospitalizace** dominuje nad kritériem **počet frakcí**.
  - i) Kritérium **hospitalizace** jasně dominuje nad kritériem **počet frakcí**.
- 16.
- a) Kritérium **počet frakcí** jasně dominuje nad kritériem **gastrointestinální potíže**.
  - b) Kritérium **počet frakcí** dominuje nad kritériem **gastrointestinální potíže**.
  - c) Kritérium **počet frakcí** silně převažuje nad kritériem **gastrointestinální potíže**.
  - d) Kritérium **počet frakcí** lehce převažuje nad kritériem **gastrointestinální potíže**.
  - e) Kritérium **gastrointestinální potíže** je stejně významné jako kritérium **počet frakcí**.
  - f) Kritérium **gastrointestinální potíže** lehce převažuje nad kritériem **počet frakcí**.
  - g) Kritérium **gastrointestinální potíže** silně převažuje nad kritériem **počet frakcí**.
  - h) Kritérium **gastrointestinální potíže** dominuje nad kritériem **počet frakcí**.
  - i) Kritérium **gastrointestinální potíže** jasně dominuje nad kritériem **počet frakcí**.
- 17.
- a) Kritérium **počet frakcí** jasně dominuje nad kritériem **cena za výkon**.
  - b) Kritérium **počet frakcí** dominuje nad kritériem **cena za výkon**.
  - c) Kritérium **počet frakcí** silně převažuje nad kritériem **cena za výkon**.
  - d) Kritérium **počet frakcí** lehce převažuje nad kritériem **cena za výkon**.
  - e) Kritérium **cena za výkon** je stejně významné jako kritérium **počet frakcí**.
  - f) Kritérium **cena za výkon** lehce převažuje nad kritériem **počet frakcí**.
  - g) Kritérium **cena za výkon** silně převažuje nad kritériem **počet frakcí**.
  - h) Kritérium **cena za výkon** dominuje nad kritériem **počet frakcí**.
  - i) Kritérium **cena za výkon** jasně dominuje nad kritériem **počet frakcí**.
- 18.
- a) Kritérium **počet frakcí** jasně dominuje nad kritériem **pořizovací cena**.
  - b) Kritérium **počet frakcí** dominuje nad kritériem **pořizovací cena**.
  - c) Kritérium **počet frakcí** silně převažuje nad kritériem **pořizovací cena**.
  - d) Kritérium **počet frakcí** lehce převažuje nad kritériem **pořizovací cena**.
  - e) Kritérium **pořizovací cena** je stejně významné jako kritérium **počet frakcí**.
  - f) Kritérium **pořizovací cena** lehce převažuje nad kritériem **počet frakcí**.

- g) Kritérium **pořizovací cena** silně převažuje nad kritériem **počet frakcí**.
- h) Kritérium **pořizovací cena** dominuje nad kritériem **počet frakcí**.
- i) Kritérium **pořizovací cena** jasně dominuje nad kritériem **počet frakcí**.

19.

- a) Kritérium **délka léčby** jasně dominuje nad kritériem **hospitalizace**.
- b) Kritérium **délka léčby** dominuje nad kritériem **hospitalizace**.
- c) Kritérium **délka léčby** silně převažuje nad kritériem **hospitalizace**.
- d) Kritérium **délka léčby** lehce převažuje nad kritériem **hospitalizace**.
- e) Kritérium **hospitalizace** je stejně významné jako kritérium **délka léčby**.
- f) Kritérium **hospitalizace** lehce převažuje nad kritériem **délka léčby**.
- g) Kritérium **hospitalizace** silně převažuje nad kritériem **délka léčby**.
- h) Kritérium **hospitalizace** dominuje nad kritériem **délka léčby**.
- i) Kritérium **hospitalizace** jasně dominuje nad kritériem **délka léčby**.

20.

- a) Kritérium **délka léčby** jasně dominuje nad kritériem **gastrointestinální potíže**.
- b) Kritérium **délka léčby** dominuje nad kritériem **gastrointestinální potíže**.
- c) Kritérium **délka léčby** silně převažuje nad kritériem **gastrointestinální potíže**.
- d) Kritérium **délka léčby** lehce převažuje nad kritériem **gastrointestinální potíže**.
- e) Kritérium **gastrointestinální potíže** je stejně významné jako kritérium **délka léčby**.
- f) Kritérium **gastrointestinální potíže** lehce převažuje nad kritériem **délka léčby**.
- g) Kritérium **gastrointestinální potíže** silně převažuje nad kritériem **délka léčby**.
- h) Kritérium **gastrointestinální potíže** dominuje nad kritériem **délka léčby**.
- i) Kritérium **gastrointestinální potíže** jasně dominuje nad kritériem **délka léčby**.

21.

- a) Kritérium **délka léčby** jasně dominuje nad kritériem **cena za výkon**.
- b) Kritérium **délka léčby** dominuje nad kritériem **cena za výkon**.
- c) Kritérium **délka léčby** silně převažuje nad kritériem **cena za výkon**.
- d) Kritérium **délka léčby** lehce převažuje nad kritériem **cena za výkon**.
- e) Kritérium **cena za výkon** je stejně významné jako kritérium **délka léčby**.

- f) Kritérium **cena za výkon** lehce převažuje nad kritériem **délka léčby**.
- g) Kritérium **cena za výkon** silně převažuje nad kritériem **délka léčby**.
- h) Kritérium **cena za výkon** dominuje nad kritériem **délka léčby**.
- i) Kritérium **cena za výkon** jasně dominuje nad kritériem **délka léčby**.

22.

- a) Kritérium **délka léčby** jasně dominuje nad kritériem **pořizovací cena**.
- b) Kritérium **délka léčby** dominuje nad kritériem **pořizovací cena**.
- c) Kritérium **délka léčby** silně převažuje nad kritériem **pořizovací cena**.
- d) Kritérium **délka léčby** lehce převažuje nad kritériem **pořizovací cena**.
- e) Kritérium **pořizovací cena** je stejně významné jako kritérium **délka léčby**.
- f) Kritérium **pořizovací cena** lehce převažuje nad kritériem **délka léčby**.
- g) Kritérium **pořizovací cena** silně převažuje nad kritériem **délka léčby**.
- h) Kritérium **pořizovací cena** dominuje nad kritériem **délka léčby**.
- i) Kritérium **pořizovací cena** jasně dominuje nad kritériem **délka léčby**.

23.

- a) Kritérium **hospitalizace** jasně dominuje nad kritériem **gastrointestinální potíže**.
- b) Kritérium **hospitalizace** dominuje nad kritériem **gastrointestinální potíže**.
- c) Kritérium **hospitalizace** silně převažuje nad kritériem **gastrointestinální potíže**.
- d) Kritérium **hospitalizace** lehce převažuje nad kritériem **gastrointestinální potíže**.
- e) Kritérium **hospitalizace** je stejně významné jako kritérium **gastrointestinální potíže**.
- f) Kritérium **gastrointestinální potíže** lehce převažuje nad kritériem **hospitalizace**.
- g) Kritérium **gastrointestinální potíže** silně převažuje nad kritériem **hospitalizace**.
- h) Kritérium **gastrointestinální potíže** dominuje nad kritériem **hospitalizace**.
- i) Kritérium **gastrointestinální potíže** jasně dominuje nad kritériem **hospitalizace**.

24.

- a) Kritérium **hospitalizace** jasně dominuje nad kritériem **cena za výkon**.
- b) Kritérium **hospitalizace** dominuje nad kritériem **cena za výkon**.
- c) Kritérium **hospitalizace** silně převažuje nad kritériem **cena za výkon**.
- d) Kritérium **hospitalizace** lehce převažuje nad kritériem **cena za výkon**.

- e) Kritérium **hospitalizace** je stejně významné jako kritérium **cena za výkon**.
- f) Kritérium **cena za výkon** lehce převažuje nad kritériem **hospitalizace**.
- g) Kritérium **cena za výkon** silně převažuje nad kritériem **hospitalizace**.
- h) Kritérium **cena za výkon** dominuje nad kritériem **hospitalizace**.
- i) Kritérium **cena za výkon** jasně dominuje nad kritériem **hospitalizace**.

25.

- a) Kritérium **hospitalizace** jasně dominuje nad kritériem **pořizovací cena**.
- b) Kritérium **hospitalizace** dominuje nad kritériem **pořizovací cena**.
- c) Kritérium **hospitalizace** silně převažuje nad kritériem **pořizovací cena**.
- d) Kritérium **hospitalizace** lehce převažuje nad kritériem **pořizovací cena**.
- e) Kritérium **hospitalizace** je stejně významné jako kritérium **pořizovací cena**.
- f) Kritérium **pořizovací cena** lehce převažuje nad kritériem **hospitalizace**.
- g) Kritérium **pořizovací cena** silně převažuje nad kritériem **hospitalizace**.
- h) Kritérium **pořizovací cena** dominuje nad kritériem **hospitalizace**.
- i) Kritérium **pořizovací cena** jasně dominuje nad kritériem **hospitalizace**.

26.

- a) Kritérium **gastrointestinální potíže** jasně dominuje nad kritériem **cena za výkon**.
- b) Kritérium **gastrointestinální potíže** dominuje nad kritériem **cena za výkon**.
- c) Kritérium **gastrointestinální potíže** silně převažuje nad kritériem **cena za výkon**.
- d) Kritérium **gastrointestinální potíže** lehce převažuje nad kritériem **cena za výkon**.
- e) Kritérium **gastrointestinální potíže** je stejně významné jako kritérium **cena za výkon**.
- f) Kritérium **cena za výkon** lehce převažuje nad kritériem **gastrointestinální potíže**.
- g) Kritérium **cena za výkon** silně převažuje nad kritériem **gastrointestinální potíže**.
- h) Kritérium **cena za výkon** dominuje nad kritériem **gastrointestinální potíže**.
- i) Kritérium **cena za výkon** jasně dominuje nad kritériem **gastrointestinální potíže**.

27.

- a) Kritérium **gastrointestinální potíže** jasně dominuje nad kritériem **pořizovací cena**.
- b) Kritérium **gastrointestinální potíže** dominuje nad kritériem **pořizovací cena**.
- c) Kritérium **gastrointestinální potíže** silně převažuje nad kritériem **pořizovací cena**.

- d) Kritérium **gastrointestinální potíže** lehce převažuje nad kritériem **pořizovací cena**.
- e) Kritérium **gastrointestinální potíže** je stejně významné jako kritérium **pořizovací cena**.
- f) Kritérium **pořizovací cena** lehce převažuje nad kritériem **gastrointestinální potíže**.
- g) Kritérium **pořizovací cena** silně převažuje nad kritériem **gastrointestinální potíže**.
- h) Kritérium **pořizovací cena** dominuje nad kritériem **gastrointestinální potíže**.
- i) Kritérium **pořizovací cena** jasně dominuje nad kritériem **gastrointestinální potíže**.

28.

- a) Kritérium **cena za výkon** jasně dominuje nad kritériem **pořizovací cena**.
- b) Kritérium **cena za výkon** dominuje nad kritériem **pořizovací cena**.
- c) Kritérium **cena za výkon** silně převažuje nad kritériem **pořizovací cena**.
- d) Kritérium **cena za výkon** lehce převažuje nad kritériem **pořizovací cena**.
- e) Kritérium **cena za výkon** je stejně významné jako kritérium **pořizovací cena**.
- f) Kritérium **pořizovací cena** lehce převažuje nad kritériem **cena za výkon**.
- g) Kritérium **pořizovací cena** silně převažuje nad kritériem **cena za výkon**.
- h) Kritérium **pořizovací cena** dominuje nad kritériem **cena za výkon**.
- i) Kritérium **pořizovací cena** jasně dominuje nad kritériem **cena za výkon**.

Hodnocení:

1.		11.		21.	
2.		12.		22.	
3.		13.		23.	
4.		14.		24.	
5.		15.		25.	
6.		16.		26.	
7.		17.		27.	
8.		18.		28.	
9.		19.		x	x
10.		20.		x	x

## Příloha 2

Hodnoty kritérií dle jednotlivých odborníků vynesené do Saatyho matic:

1) prof. MUDr. Jozef Rosina, Ph.D.:

	k1	k2	k3	k4	k5	k6	k7	k8
k1	1,00	5,00	5,00	7,00	1,00	7,00	0,14	0,20
k2	0,20	1,00	0,33	7,00	0,33	5,00	0,20	0,20
k3	0,20	3,00	1,00	3,00	0,20	5,00	0,14	0,14
k4	0,14	0,14	0,33	1,00	0,20	0,33	0,14	0,14
k5	1,00	3,00	5,00	5,00	1,00	5,00	1,00	0,20
k6	0,14	0,20	0,20	3,00	0,20	1,00	0,20	0,20
k7	7,00	5,00	7,00	7,00	1,00	5,00	1,00	0,14
k8	5,00	5,00	7,00	7,00	5,00	5,00	7,00	1,00

2) MUDr. Marián Liberko:

	k1	k2	k3	k4	k5	k6	k7	k8
k1	1,00	1,00	1,00	1,00	0,33	0,14	0,20	0,33
k2	1,00	1,00	1,00	1,00	0,33	0,33	0,20	0,33
k3	1,00	1,00	1,00	1,00	3,00	1,00	0,33	0,33
k4	1,00	1,00	1,00	1,00	0,33	1,00	0,33	0,33
k5	3,00	3,00	3,00	3,00	1,00	3,00	3,00	3,00
k6	7,00	3,00	1,00	1,00	0,33	1,00	1,00	0,33
k7	5,00	5,00	3,00	3,00	0,33	1,00	1,00	0,33
k8	3,00	3,00	3,00	3,00	0,33	3,00	3,00	1,00

3) MUDr. Petr Klézl, MBA:

	k1	k2	k3	k4	k5	k6	k7	k8
k1	1,00	1,00	0,11	9,00	0,11	9,00	0,11	0,11
k2	1,00	1,00	0,20	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11
k3	9,00	5,00	1,00	0,20	0,11	0,11	0,11	0,11
k4	0,11	9,00	5,00	1,00	0,11	1,00	3,00	9,00
k5	9,00	9,00	9,00	9,00	1,00	9,00	0,20	9,00
k6	0,11	9,00	9,00	1,00	0,11	1,00	1,00	0,20
k7	9,00	9,00	9,00	0,33	0,20	1,00	1,00	1,00
k8	9,00	9,00	9,00	1,00	1,00	5,00	1,00	1,00

# Příloha 3

Prohlášení o shodě zdravotnického prostředku MRI–TULSA:



Profound Medical Inc.  
2400 Skymark Avenue, Unit #6  
Mississauga, Ontario, Canada L4W 5K5  
Tel (647) 476-1350  
Fax (647) 847-3739

**European Declaration of Conformity**  
to the Medical Device Directive, 93/42/EEC and all applicable amendments AND  
to the Machinery Directive 2006/42/EC and all applicable amendments



**Declaration Number:** DOC-10715\_D  
**Product Name:** TULSA-PRO (Transurethral Ultrasound Ablation System)  
**Product Model Number:** PAD-105

**Device Description:** The TULSA-PRO system is a medical device developed by Profound Medical Inc., intended for patients with localized prostate cancer. The TULSA-PRO system operates in a Magnetic Resonance imaging (MRI) environment. The software component (Treatment Delivery Console, TDC) interfaces with the MR scanner to receive high-resolution images for device positioning and treatment planning, and temperature images for treatment monitoring and control. An Ultrasound Applicator (UA) is inserted in urethra and secured in intended location by the Positioning System. The UA is intended to deliver ultrasound energy directly into the prostate gland, raising tissue temperatures to thermal coagulation. Once the thermal treatment is delivered, the UA is removed from the patient.

**Accessories:** The following are components of the TULSA-PRO system. Profound Medical has chosen to CE Mark the accessories together as a system, since each component listed below is connected to function as a system and not individually.

<i>Model Number</i>	<i>Name</i>
104008	Ultrasound Applicator
104009	Endorectal Cooling Device
104491	Positioning System
104494	Positioning System Interface Box
104495	Treatment Delivery Console
104499	Treatment Delivery Console Software
104492	System Cart
104470	System Electronics
104493	Filter Box
104010	Tube-Set UA
104011	Tube-Set ECD
Various	Cables and Kits

Profound Medical Inc. declares that the above products to which this declaration relates, and which bear the CE Marking, meet the provisions of EC Directive 93/42/EEC concerning medical devices which apply to them, as transposed in the national laws of the Member States.

Additionally, Profound Medical Inc. declares that the machinery aspects of TULSA-PRO System fulfill relevant provisions of the Machinery Directive 2006/42/EC.

The TULSA-PRO system has been designed using the technical and/or harmonized standards listed in Appendix A of this document.

**Classification/Rule:** Class IIb, by Annex IX, Rule 9

The TULSA-PRO Transurethral Ultrasound Ablation System is intended to coagulate prostate tissues in adult males with localized prostate cancer. The system is intended for planning the treatment, monitoring the delivery of the thermal energy, and controlling the shape of the generated thermal lesion, therefore Rule 9 applies.

**Conformity Assessment Route:** Council Directive 93/42/EEC, Annex II, Section 3.2.

**Certificate No.** CE 601642

**Certificate Issue Date:** 07 April 2016

**Place:** Profound Medical Inc. Toronto, ON

This declaration is based on BSI EC QMS certificate of a full Quality Assurance System (Certificate No. FM 599768) and compliance to the Medical Device Directive.

**Notified Body:**

British Standards Institution (No. 0086)  
Kitemark Court, Davy Avenue  
Knowlhill, Milton Keynes, MK5 8PP  
United Kingdom

**Authorized Representative\*:**

Medical Device Safety Service GmbH (MDSS)  
Schiffgraben 41, D-30175 Hannover  
Germany

\*European Authorized Representative, MDSS,  
is also authorized to compile the technical file.

Signature: \_\_\_\_\_



Goldy Singh (VP QA RA)

Date: 11-Oct 2016