

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

NATAŠA HOČEVAR

**MAGISTRSKA NALOGA**

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM FARMACIJA

Ljubljana, 2018

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

NATAŠA HOČEVAR

**SISTEMATIČNI PREGLED RAZISKAV VREDNOTENJA  
ZDRAVIL Z ODLOČITVENO ANALIZO NA PODLAGI VEČ  
MERIL**

**A SYSTEMATIC REVIEW OF STUDIES EVALUATING  
MEDICINE WITH MULTIPLE CRITERIA DECISION  
ANALYSIS**

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM FARMACIJA

Ljubljana, 2018

Magistrsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo, Katedri za socialno farmacijo, pod mentorstvom izr. prof. dr. Mitja Kosa, mag. farm.

### **Zahvala**

*Zahvaljujem se mentorju izr. prof. dr. Mitji Kosu, mag. farm. za priložnost izdelave magistrske naloge in vso strokovno pomoč. Iskrena hvala asistentki Andreji Detiček, mag. farm. za njeno motivacijo, prijaznost in usmerjanje pri nastajanju magistrskega dela.*

*V največji meri pa gre zahvala mojim najdražjim, ki so mi ves čas študija stali ob strani in me na tej poti spodbujali. Joško hvala! Ožbej Svit, to je zate, moj mali veliki fant.*

### **Izjava**

**Izjavljam, da sem magistrsko delo samostojno izdelala pod vodstvom mentorja izr. prof. dr. Mitje Kosa, mag. farm.**

Ljubljana, 2018

Nataša Hočevnar

## KAZALO VSEBINE

POVZETEK .....	IV
ABSTRACT .....	V
SEZNAM OKRAJŠAV.....	VI
1 UVOD .....	1
1.1 Vrednotenje zdravstvenih tehnologij in financiranje zdravil .....	2
1.2 Razvrščanje in financiranje zdravil v Sloveniji .....	3
1.3 Odločitvena analiza na podlagi več meril.....	4
1.4 Koraki odločitvene analize na podlagi več meril .....	5
1.5 Pristopi odločitvene analize na podlagi več meril .....	8
1.5.1 Model ocenjevanja vrednosti ( <i>ang. value measurement model</i> ).....	8
1.5.2 Model boljše razvrstitve ( <i>ang. outranking approach</i> ) .....	8
1.5.3 Model cilja ( <i>ang. goal programming</i> ).....	8
1.6 Vrste odločanja v zdravstvu in farmacevtski industriji .....	10
1.7 Uporabnost pristopa MCDA za slovenski zdravstveni sistem .....	10
2 NAMEN DELA .....	12
3 METODE .....	13
3.1 Določitev iskalnega profila.....	13
3.2 Izbor raziskav in pregled njihovih objav po letih .....	13
3.3 Podroben pregled raziskav praktičnih primerov uporabe pristopa MCDA.....	14
3.4. Analiza vsebine izbranih raziskav .....	15
4 REZULTATI.....	16
4.1 Podroben pregled raziskav praktičnih primerov uporabe pristopa MCDA.....	18
4.1.1 Primeri uporabe pristopa MCDA pri odločitvah o razvrščanju in financiranju zdravil .....	20
4.1.2 Primeri uporabe pristopa MCDA pri odločitvah o predpisu zdravila.....	31
4.1.3 Primeri uporabe pristopa MCDA pri odločitvah o soodločanju pri zdravljenju....	40
4.1.4 Primeri uporabe pristopa MCDA pri odločitvah o vlaganju v razvoj zdravila.....	43
4.2 Analiza vsebine izbranih raziskav .....	45
4.2.1 Analiza raziskav na podlagi vrste zdravil .....	46
4.2.2 Analiza raziskav glede na uporabljen model in metodo MCDA .....	47
4.2.3 Analiza raziskav glede na metodo uteževanja .....	48

4.2.4	Analiza raziskav glede na metodo ocenjevanja .....	49
4.2.5	Analiza raziskav glede na uporabljena merila .....	49
5	RAZPRAVA .....	51
5.1	Analiza raziskav na podlagi vrste zdravil.....	52
5.2	Analiza raziskav glede na uporabljen model in metodo MCDA.....	53
5.3	Analiza raziskav glede na metodo uteževanja in ocenjevanja.....	54
5.4	Analiza raziskav glede na uporabljena merila .....	55
5.5	Prednosti in omejitve sistematičnega pregleda raziskav .....	56
5.6	Aplikacija MCDA pristopa v slovenskem prostoru .....	57
6	SKLEP .....	59
7	LITERATURA .....	61

## KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica 1: Primerjava različnih modelov MCDA pristopa (20,22–25).....	9
Preglednica 2: Podroben pregled raziskav praktičnih primerov odločitev o razvrščanju in financiranju zdravil .....	20
Preglednica 3: Podroben pregled raziskav praktičnih primerov odločitev o predpisu zdravila	31
Preglednica 4: Podroben pregled raziskav praktičnih primerov odločitev o soodločanju pri zdravljenju.....	40
Preglednica 5: Podroben pregled raziskav praktičnih primerov odločitev o vlaganju v razvoj zdravila.....	43

## KAZALO SLIK

Slika 1: Izdatki za klasična razvrščena zdravila (označeno sivo) in razvrščena biološka ter druga draga zdravila (označeno rdeče), predpisana na recept, v tisočih evrih v obdobju 2006-2016 (5).....	2
Slika 2: Diagram poteka izbora raziskav.....	16
Slika 3: Analiza raziskav na podlagi leta objave in razmerja med praktičnimi primeri in teorijo (N=79).....	18
Slika 4: Analiza raziskav na podlagi vrste odločitve v zdravstvu in farmacevtski industriji (N=37).....	19
Slika 5: Analiz praktičnih primerov po državi objave (N=37).....	45
Slika 6: Analiza raziskav na podlagi vrste obravnavanih zdravil (N=37).....	46
Slika 7: Analiza raziskav glede na uporabljen model MCDA pri vseh tipih odločitev v zdravstvu (N=37).....	47
Slika 8: Analiza raziskav glede na metodo uteževanja MCDA pri vseh tipih odločitev v zdravstvu (N=37).....	48
Slika 9: Analiza raziskav glede na metodo ocenjevanja MCDA pri vseh tipih odločitev v zdravstvu (N=37).....	49
Slika 10: Analiza raziskav glede na uporabljena merila MCDA pri odločitvah o razvrščanju in financiranju zdravil (N=15) in pri ostalih tipih odločitev v zdravstvu (N=22).....	50

## POVZETEK

V slovenskem zdravstvenem sistemu trenutno zdravila razvrščamo in financiramo na podlagi osmih meril. Kljub temu odločitve o financiranju niso vedno ponovljive in transparentne, hkrati pa se srečujemo z izzivom, kako z omejenimi sredstvi čim boljše preskrbeti prebivalstvo z zdravili.

Namen magistrske naloge je bil izvesti sistematični pregled raziskav o uporabi pristopa odločitvene analize na podlagi več meril (MCDA), pri umeščanju zdravil v zdravstveni sistem in pridobiti izhodišče za njegovo aplikacijo v Sloveniji.

Z oblikovanim iskalnim profilom smo v podatkovni bazi PubMed v končni izbor zajeli 37 objav praktičnih primerov uporabe pristopa MCDA za vrednotenje zdravil. Pristop MCDA se je uporabljal za štiri vrste odločitev: odločitve o vlaganju v razvoj zdravil, odločitve o predpisovanju zdravil, odločitve o soodločanju pri zdravljenju ter v primeru 15 objav, odločitve o financiranju in razvrščanju zdravil.

Ugotovili smo, da je tema aktualna, na kar kaže vse večje število objav v zadnjih letih, predvsem po letu 2013. Največkrat so primeri uporabe MCDA zajeli zdravila za redke bolezni ( $N = 6$ ) in zdravila skupaj z drugimi zdravstvenimi tehnologijami ( $N = 5$ ), sledile so druge obsežne ali drage skupine zdravil, kot so antidepresivi, statini, zdravila za avtoimunske bolezni in onkološka zdravila. Prevladujoč je bil model ocenjevanja vrednosti (89 %), najpogostejši metodi uteževanja sta bili metoda AHP (22 %) in razporeditev točk oz. ocenjevalna lestvica (22 %), ki je bila tudi najpogostejša metoda ocenjevanja (60 %). Eden ključnih korakov pristopa MCDA je izbira meril, na osnovi katerih se odloča. Merili učinkovitosti in varnosti sta bili uporabljena v 80 % raziskav. Pri podskupini raziskav, ki so obravnavale odločitve o financiranju zdravil, so bila najpogosteje vključena merila klinična učinkovitost, kakovost dokazov, resnost bolezni, stroškovna učinkovitost in varnost.

Na podlagi izvedenega pregleda raziskav smo podali predlog uporabe pristopa MCDA v slovenskem prostoru, s čimer bi prispevali k večji transparentnosti, sistematičnosti in ponovljivosti razvrščanja in financiranja zdravil.

**Ključne besede:** sistematični pregled, odločanje v zdravstvu, vrednotenje zdravstvenih tehnologij, razvrščanje in financiranje zdravil, odločitvena analiza na podlagi več meril

## ABSTRACT

In the Slovenian healthcare system, medicines are currently classified and financed on the basis of eight criteria. Nevertheless, reimbursement decisions are not always repeatable and transparent, and at the same time we are faced with the challenge of making the best possible supply of medicines with limited resources.

The objective of this master's thesis was to carry out a systematic review of studies on the use of the MCDA (multi-criteria decision analysis) approach for the classification of medicines on reimbursement lists and to create a starting point for its application in Slovenia.

Using a composite search profile in the PubMed database, we included 37 studies of practical examples of the use of the MCDA approach for evaluating medicines in the final selection. The MCDA approach was used for four types of decisions: investment decisions with portfolio analysis, prescription with benefit-risk assessment, shared decision-making, and, in 15 studies, reimbursement decision-making.

We have found out that the interest in healthcare MCDA is very recent; there has been a growing number of studies in the last years, especially after 2013. Most often the MCDA approach was used for drugs for rare diseases (N = 6) and drugs together with other health technologies (N = 5), followed by other large and expensive drug classes, such as antidepressants, statins, drugs for autoimmune diseases and cancer drugs. The most common approach was the value measurement model (89%) and the most common weighting methods were the AHP method (22%) and the point allocation method also known as the rating scale (22%), which was also the most common scoring method (60%). Selecting and structuring decision criteria is one of the key steps of the MCDA approach. The efficacy and safety criteria were used in 80% of the studies. In the subgroup of studies dealing with drug reimbursement decisions, the most important criteria were clinical efficacy, quality of evidence, disease severity, cost-effectiveness and safety.

Based on the conducted review of studies, we proposed the use of the MCDA approach in Slovenia, which would contribute to a more transparent, systematic and reproducible drug reimbursement process.

**Key words:** systematic review, healthcare decision-making, health technology assessment, drug reimbursement, multiple-criteria decision analysis



## SEZNAM OKRAJŠAV

AHP – analitični hierarhični proces (*ang. analytical hierarchy process*)

BRA – analiza koristi in tveganj (*ang. benefit-risk assessment*)

DCE – metoda diskretne izbire (*ang. discrete choice experiments*)

HTA – vrednotenje zdravstvenih tehnologij (*ang. Health Technology Assessment*)

ICER – razmerje prirastka stroškov glede na prirastek učinkovitosti (*ang. incremental cost-effectiveness ratio*)

MCDA – odločitvena analiza na podlagi več meril (*ang. multi-criteria decision analysis*)

PAPRIKA – (*ang. Potentially All Pairwise RanKings of all possible Alternatives*)

ZZZS – Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije

OZZ – obvezno zdravstveno zavarovanje

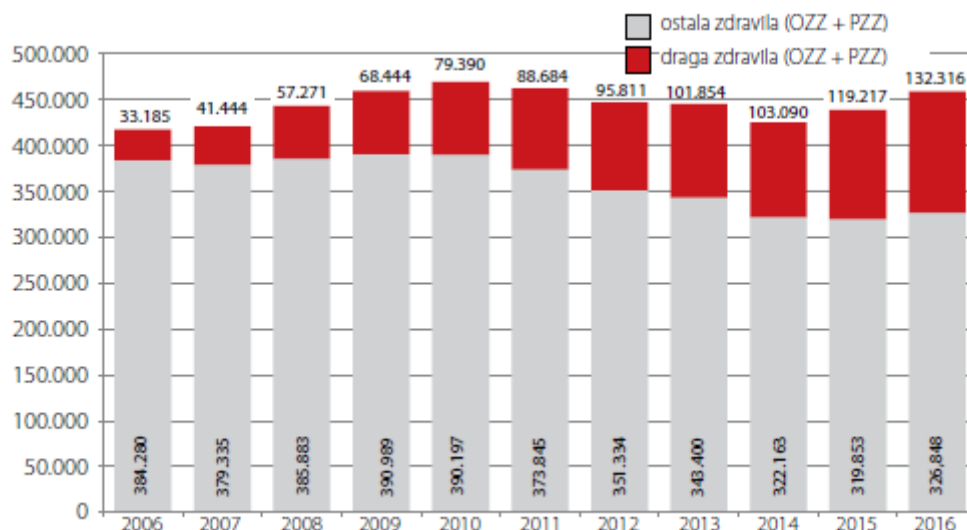
PZZ – prostovoljno zdravstveno zavarovanje

# 1 UVOD

Zdravje že od nekdanj predstavlja prvo vrednoto posamezniku in celotni družbi (1). Skrb za zdravje je nedvomno eno glavnih področij razvoja sodobne družbe, kar se odraža v ekspanziji zdravstvenih tehnologij, med njimi tudi zdravil (1). **Zdravstvene tehnologije** zajemajo zdravila, cepiva, biološka zdravila, kri in krvne derivate, medicinsko opremo in pripomočke; hkrati pa tudi preventivne, diagnostične ter terapevtske in rehabilitacijske postopke, s katerimi varujemo in vzdržujemo zdravje (2,3).

Zdravila in njihov razvoj so ključna prioriteta farmacevtske industrije, ki postaja ena izmed najpomembnejših gospodarskih panog. Zdravstveni sektor zahteva vedno več sredstev; med njimi pomemben del stroškov, ki so nenehno v porastu, predstavljajo zdravila. Stroški zdravil naraščajo iz številnih razlogov; predpisuje se vse več zdravil, kar potrjujejo podatki Nacionalnega inštituta za javno zdravje in podatki Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije, saj se je v Sloveniji število izdanih receptov v lekarnah v letih od 2004 do 2016 povečalo za petino (4,5). K naraščajočemu predpisovanju zdravil pomembno vpliva podaljševanje življenjske dobe prebivalstva, kar pomeni, da ljudje porabijo več zdravil in jih uporabljajo dlje časa. Druga pomembna razloga sta razvoj znanosti in tehnologije ter sposobnost farmacevtske industrije, da ponuja vedno nova zdravila z zahtevnim razvojem (npr. specifična in tarčna zdravila za zdravljenje raka, zdravila sirote za zdravljenje redkih bolezni), kar se odraža v visokih cenah. Dodatno k naraščanju stroškov zdravljenja z zdravili prispeva tudi vedno večja ozaveščenost in informiranost prebivalstva o različnih možnostih zdravljenja. Vsi naštetih vzroki prispevajo k povečevanju stroškov zdravljenja z zdravili po vsem svetu in tudi v Sloveniji (6,7).

Slika 1 prikazuje naraščanje izdatkov za zdravila v Sloveniji po letu 2014, tako za cenejša, »klasična«, kot predvsem za draga zdravila na recept (npr. biološka zdravila), kar je prikazano v poslovnem poročilu ZZZS (Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije) (5).



Slika 1: Izdatki za klasična razvrščena zdravila (označeno sivo) in razvrščena biološka ter druga draga zdravila (označeno rdeče), predpisana na recept, v tisočih evrih v obdobju 2006-2016 (5).

Države z zakonodajo in drugimi predpisi o razvrščanju in financiranju zdravil odločajo, katera zdravila bodo prisotna na njihovem trgu in pod kakšnimi pogoji jih bodo financirala (8). Cilj preskrbe z zdravili v državah, ki zagotavljajo zdravstveno varstvo iz javnih sredstev, kar velja za celotno Evropo in tudi Slovenijo, je zagotoviti vsa zdravila, ki jih državljani potrebujejo, pri čemer se upošteva razvoj zdravstvenih strok, demografske trende in tudi nekatere omejitve, ki jih v preskrbo tega trga vnašata njegova velikost in kupna moč (9). Potrebno je zagotoviti dostop do varnih, kvalitetnih in učinkovitih zdravil po dostopnih cenah, ki zagotavljajo vzdržnost zdravstvenega sistema (8,9).

### 1.1 Vrednotenje zdravstvenih tehnologij in financiranje zdravil

Glavni problem pri vse večjem obsegu zdravil je omejenost sredstev, s katerimi razpolagamo, zato je potrebna izbira. Za ustrezno uporabo sredstev na zdravstvenem področju se poslužujemo **vrednotenja zdravstvenih tehnologij**, ki je večdisciplinarno področje, katerega cilj je sistematično, pregledno in čim bolj objektivno združevanje informacij o medicinskih, socioloških, ekonomskih, pravnih in etičnih vprašanjih, povezanih z uporabo zdravil in drugih zdravstvenih tehnologij (2). Vrednotenje zdravstvenih tehnologij omogoča učinkovitejšo porabo sredstev v zdravstvu. Njegov

namen je izboljšati kakovost zdravstvenih storitev in zagotavljati dostopnost in pravičnost v zdravstvu, z upoštevanjem razpoložljivih sredstev in potreb prebivalstva (4).

Odločevalci o preskrbi z zdravili (običajno nacionalne zavarovalnice, kot npr. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije) so postavljeni pred izziv zagotavljanja dostopnosti učinkovitih zdravil kljub naraščajočim stroškom (10). Razvrščanje in financiranje zdravil ni enotno niti na svetovni niti na evropski ravni, ampak je v pristojnosti posamezne države. Zakonodaja in pravila preskrbe z zdravili se torej razlikujejo od države do države (11). Obstajajo sicer pobude po harmonizaciji pravil na ravni Evropske unije, vendar do sedaj krovna direktiva transparentnosti (*ang. European Transparency Directive*) še ni bila sprejeta (11).

Čeprav sama zakonodaja razvrščanja in financiranja zdravil ni poenotena, evropske države sodelujejo pri ocenjevanju zdravstvenih tehnologij. Politično in strateško se članice Evropske Unije povezujejo preko mreže vrednotenja zdravstvenih tehnologij (*ang. Health Technology Assessment Network*), ki je bila ustanovljena oktobra 2013 (11). Na izvedbeni ravni pa jih združuje projekt EUnetHTA (*ang. European Network for Health Technology Assessment*), katerega namen je razvijanje orodij za pregledne, zanesljive in prenosljive informacije v procesu vrednotenja zdravstvenih tehnologij (12). EUnetHTA skrbi za celovito obravnavo zdravstvenih tehnologij, pri čemer je poleg ekonomskih kazalcev potrebno upoštevati tudi družbeni in organizacijski vidik, učinkovitost in varnost tehnologije, etičnost njene uporabe in druge vidike. Izvedbena raven projekta še ni polno zaživela. Slovenija v njem trenutno sodeluje le preko Inštituta za ekonomska raziskovanja (13). Uvedba novega zdravila tako v številnih državah v Evropi pogosto pomeni zgolj ekonomsko učinkovit odgovor na javnozdravstvene potrebe, medtem ko se drugi dejavniki med državami upoštevajo v zelo različnem obsegu (11).

## **1.2 Razvrščanje in financiranje zdravil v Sloveniji**

V Sloveniji vrednotenje zdravstvenih tehnologij v določeni meri izvajata Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije znotraj Komisije za razvrščanje zdravil na listo in Ministrstvo za zdravje znotraj Zdravstvenega sveta, ki predstavljata posvetovalni telesi pri odločanju o financiranju zdravil in drugih zdravstvenih tehnologij. Obe komisiji sestavljajo

strokovnjaki s področja zdravstvene ekonomike, medicine, farmacije, zdravstvene nege, javnega zdravja, epidemiologije, organizacijskih ved, etike in drugih ved (6,14,15).

Pomemben del aktivnosti vrednotenja zdravstvenih tehnologij obsega razvrščanje zdravil, ki ga izvaja Komisija za razvrščanje zdravil na listo na podlagi Pravilnika za razvrščanje zdravil na listo financiranih zdravil iz zdravstvene blagajne (16). V postopku razvrščanja in prerazvrščanja se zdravila ocenjuje na podlagi naslednjih meril:

1. pomen zdravila z vidika javnega zdravja,
2. prednostne naloge izvajanja programa zdravstvenega varstva,
3. terapevtski pomen zdravila,
4. relativna terapevtska vrednost zdravila,
5. ocena farmakoekonomskega podatkov za zdravilo,
6. ocena etičnih vidikov,
7. prioritete programov zdravstvenega varstva ter
8. podatki in ocene iz referenčnih virov (16).

### **1.3 Odločitvena analiza na podlagi več meril**

Večina zdravstvenih sistemov na svetu zaradi vedno manj vzdržnih sistemov financiranja zdravil išče optimalen način za vrednotenje zdravstvenih tehnologij, da bi z omejenimi sredstvi financirali zdravila, ki prinašajo največjo korist (10). Najpogosteje uporabljena farmakoekonomska metoda je **analiza stroškovne učinkovitosti**, ki primerja dve ali več tehnologij med seboj in kot rezultat poda razmerje prirastka stroškov glede na prirastek učinkovitosti (*ang. incremental cost-effectiveness ratio, ICER*) med novo in obstoječo zdravstveno tehnologijo (17). ICER vrednost se upošteva v večini odločevalskih procesov o financiranju zdravil. V najožjem smislu ta mera upošteva le dve merili: stroške zdravljenja in korist oz. učinkovitost zdravil. Vendar v realnosti na odločanje (v zdravstvu) vpliva več različno pomembnih meril, ki jih je potrebno upoštevati simultano (18). V zadnjih letih se je, po razširitvi in rutinski uporabi v drugih disciplinah, kot so

okoljevarstvo, energetika, ekonomija in marketing, tudi pri odločanju v zdravstvu začel uveljavljati alternativni pristop, ki upošteva več meril (18). **Odločitvena analiza na podlagi več meril** (ang. *Multiple Criteria Decision Analysis, MCDA*) strukturirano in transparentno primerja več alternativ zdravljenja na podlagi vnaprej izbranih relevantnih meril. Keeney in Raiffa metodo utemeljujeta kot »razširitev odločitvene teorije, ki zaobsega vse odločitve z več cilji, gre za metodologijo za oceno alternativ glede na posamezna, pogosto nasprotujoča si merila in združitve rezultatov v eno celovito oceno (19).« Druga dva avtorja, Belton in Stewart, MCDA opredelita kot »krovni izraz, ki vključuje formalne pristope, ki iščejo eksplicitna merila, na podlagi katerih bi sprejeli pomembne odločitve« (19). Ključni koraki v pristopu MCDA so: izbira ustreznih alternativ, med katerimi se odločamo; določitev meril, na podlagi katerih se alternative primerjajo; ocenjevanje alternativ glede na posamezna merila in uteževanje, ki odraža relativno pomembnost posameznega merila (20).

#### **1.4 Koraki odločitvene analize na podlagi več meril**

Čeprav pristop MCDA zajema različne metode in modele, lahko opredelimo njihove skupne glavne korake. Izvedba MCDA poteka vedno po enakih korakih, lahko pa se pri posameznih izvedbah spremeni njihov vrstni red. Podoben proces je opisan v več literarnih virih, združenje ISPOR (ang. *the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) pa je pripravilo priporočila dobre prakse MCDA, ki obsegajo 8 korakov (19,21). Izhodišče vsake MCDA je dobra **opredelitev odločitvenega problema**. V prvem koraku je potrebno identificirati želene cilje, vrsto odločitve, možne alternative in kdo se bo odločal. Odločevalci so lahko različni deležniki v zdravstvenem sistemu, kot so zdravniki, pacienti, plačniki, regulatorne oblasti ali splošna javnost (19,21).

Sledi korak **izbire in strukturiranja meril**, glede na katere bomo analizirali alternative. Relevantna merila lahko zberemo na podlagi pregleda literature, posveta s strokovnjaki, izvedbe fokusnih skupin ali delavnic, pogoste so tudi kombinacije naštetih metod. Pomembno je, da so merila celovita, da dejansko vplivajo na odločitveni problem in se ne prekrivajo. Ko izberemo merila, jih lahko uredimo v odločitveno drevo in tako grafično prikažemo merila in podmerila, ki vplivajo na skupno odločitev (19,21).

V tretjem koraku skupaj **pridobimo podatke** o alternativah, med katerimi se želimo odločati glede na posamezna merila. Dokaze lahko zberemo na različne načine, od sistematičnih pregledov in metaanalize do ekspertnega mnenja v primeru odsotnosti

primernih študij. Dostopne informacije povzamemo in združimo v podatkovno matriko po posameznih merilih in alternativah. Tako imamo pripravljeno podatkovno osnovo za odločanje (19,21).

Sledita koraka ocenjevanja in uteževanja, kjer lahko eden poteka pred drugim ali se izvedeta celo hkrati. V koraku ocenjevanja odločevalci **ocenijo posamezne alternative** po izbranih merilih, kar lahko izvedejo z različnimi metodami. Praviloma so metode kompozicijske, kjer je ocenjevanje in uteževanje ločeno in potem agregirano v končni rezultat. Na eni strani se lahko preference določajo ad hoc, na drugi strani pa lahko izberemo zelo kompleksne stohastične metode. Vendar se najpogosteje se uporabljajo različne ocenjevalne lestvice (npr. 0-3, 0-5, 0-9, 0-100) (19,21).

Posebna in v okviru MCDA uporabna metoda ocenjevanja in uteževanja je analitični hierarhični proces (*ang. analytical hierarchy process, AHP*). Ta uporablja parne primerjave meril za določitev uteži in primerjavo alternativ po parih za določitev preferenc (19,21). Pri metodi analitičnega hierarhičnega procesa najprej hierarhično določimo odločitveno drevo - vsa merila in njihove attribute (podmerila). Nato hipotetične ali dejanske alternative parno primerjamo glede na posamezno merilo in primerjavo ocenimo z uporabo skale (najpogosteje skalo po Saaty-ju od -9 do 9), pri čemer nižje vrednosti pomenijo, da je druga alternativa v primerjavi s prvo slabša, pozitivne vrednosti, da je boljša, vrednost 1 pa običajno predstavlja, da sta obe alternativni enaki. Ta metoda posnema naraven način odločanja med dvema možnostima; pogosto je uporabljena, kadar alternative poznamo vnaprej (22).

Dekompozicijske metode združijo koraka uteževanja in ocenjevanja. Taki sta PAPRIKA (*ang. Potentially All Pairwise RanKings of all possible Alternatives*), ki potencialno primerja vse parne razvrstitve možnih alternativ in metoda diskretne izbire (*ang. discrete-choice experiment, DCE*), ki določi izbiro alternative na podlagi regresijske enačbe (19,21). Pri metodi diskretne izbire gre za t.i. poskus diskretne izbire, pri katerem odločevalec odgovarja na serijo vprašanj, ki primerjajo dve značilnosti hipotetičnih ali dejanskih alternativ, v katerih izbira eno izmed dveh možnosti (npr. izbira med "zdravilo A podaljša življenje za 1 leto 1000 bolnikom" in "zdravilo B ne podaljša življenja, vendar izboljša njegovo kakovost 5000 bolnikom"). S pomočjo serije odgovorov se z regresijsko enačbo izračunajo uteži posameznih meril. Pri tej metodi je posneman bolj naraven način

odločanja med dvema možnostima, zajame tudi intuitivnost odločanja oz. dejanske preference odločevalca, ki jih je z direktnim uteževanjem/ocenjevanjem težje izraziti (22).

V koraku **uteževanja** odločevalci posameznim merilom izrazijo preferenco in tako subjektivno določijo njihovo pomembnost. Pogosto je direktno uteževanje z vnaprej postavljeno lestvico ali razporeditvijo 100-ih točk, pojavljajo pa se tudi bolj kompleksne metode, kot so predhodno omenjene AHP, DCE, PAPRIKA in druge. Dodatno se pogosto uporablja tudi t.i. metoda uteževanja z upoštevanjem razpona (*ang. swing weighting*), kjer se uteži dodelijo tako, da najprej izberemo relevanten razpon vrednosti znotraj posameznega merila na podlagi dejanskih podatkov iz kliničnih raziskav ali drugih virov, razpone več meril pa nato primerjamo med seboj in določimo, kateri razponi meril so bolj pomembni in kateri manj (19,21). Ocenjevanje in uteževanje lahko izvedejo tisti deležniki v zdravstvenem sistemu, ki nato tudi sprejmejo odločitev; primer je zbiranje pacientovih preferenc pri soodločanju o zdravljenju. V primeru odločitev o razvrščanju in financiranju zdravil pa lahko prek ocenjevanja in uteževanja svoje preference podajo ne samo odločevalci, ampak tudi različni deležniki, kot so raziskovalci, strokovnjaki ali splošna javnost. Izbira, čigav vidik se bo upošteval, zelo pomembno vpliva na končni rezultat, ki poda usmeritev o odločitvi (19,21).

V šestem koraku **izračunamo skupno vrednost**. Ocene alternativ po posameznih merilih najpogosteje množimo z uteženimi vrednostmi, te dobljene utežene ocene nato seštejemo po merilih in dobimo skupno vrednost (*ang. total value*) za vsako alternativo. Glede na skupne vrednosti lahko alternative že razvrstimo po prioritetah, kar predstavlja končni rezultat uporabe pristopa MCDA, ki nam pomaga usmerjati odločitev, je pa ne narekuje (19,21). Priporočljivo je, da model, postavljen na pristopu MCDA testiramo tako, da upoštevamo negotovost uporabljenih podatkov in naredimo **občutljivostno analizo**. V sedmem koraku z verjetnostno občutljivostno analizo ali analizo scenarijev preverimo zanesljivost in veljavnost dobljenih rezultatov (19,21).

Nazadnje je zaključke smiselno tudi **ustrezno predstaviti**, kar zajema zadnji, osmi korak. To lahko naredimo tabelarično ali/in grafično, pomembna pa je dobra interpretacija rezultatov, podprta z občutljivostno analizo. Rezultati uporabe modela s pristopom MCDA služijo kot orodje in pomoč odločevalcem, kam naj usmerijo svojo odločitev glede na izražene preference, vendar je končna odločitev še vedno v rokah odločevalcev. Pristop



MCDA lahko uporabimo s pomočjo treh modelov, od katerih je v zdravstvu najbolj zastopan model ocenjevanja vrednosti (19,21).

### **1.5 Pristopi odločitvene analize na podlagi več meril**

Izbira modela MCDA je odvisna od narave odločitvenega problema in ciljev analize. Poznamo tri glavne modele MCDA: model ocenjevanja vrednosti, model boljše razvrstitve in model doseganja cilja.

#### **1.5.1 Model ocenjevanja vrednosti (*ang. value measurement model*)**

Pri tem modelu so alternative izbrane na podlagi medsebojne primerjave njihove končne številčne ocene, t.i. skupne vrednosti (*ang. overall value*). Ocene posameznih alternativ so podane individualno za vsako merilo, nato pa seštete v končno skupno vrednost. Izbrana alternativa v primerjavi z neizbrano doseže najvišjo številčno oceno. Pristop ocenjevanja vrednosti je najbolj razširjen in zahteva ustrezno uteževanje ter oceno alternativ glede na posamezna merila. Ustrezen je za vizualno predstavitev rezultatov in izvedbo občutljivostnih analiz. Najpogosteje se uporablja linearno aditivna metoda, imenovana tudi metoda utežene vsote (*ang. weighted sum method*), ki je enostavna za razumevanje in izvedbo. Pri tej metodi vsakemu merilu določimo pomembnost z utežjo, bodisi z dodeljevanjem določenega števila točk (razporeditev točk) bodisi z definirano ocenjevalno lestvico; te utežene ocene pa nato samo seštejemo. V sklopu modela ocenjevanja vrednosti pa se za uteževanje in ocenjevanje uporabljata tudi že omenjeni metodi AHP in DCE, kjer sta koraka lahko sklopljena (19,21).

#### **1.5.2 Model boljše razvrstitve (*ang. outranking approach*)**

Pri modelu boljše razvrstitve se alternative parno primerja glede na izbrana merila. Ker se medsebojno primerjata le dve možnosti, model na področju vrednotenja zdravstvenih tehnologij ni pogost, saj običajno želimo primerjati več možnosti zdravljenja, lahko pa se uporablja za primerjavo ključnih značilnostih posameznih alternativ (19,21).

#### **1.5.3 Model cilja (*ang. goal programming*)**

S tem modelom iščemo alternative, ki so najbližje zastavljenemu cilju za vsako posamezno merilo. Pogosta je uporablja matematičnih modelov, ki zahtevajo razvoj računalniške aplikacije. Primer je uporaba mejne vrednosti za stroškovno učinkovitost (mejna vrednost ICER), ki jo informativno uporabljamo tudi v Sloveniji in znaša 25.000€/QALY. Ta mera stroškovne učinkovitosti je v večini držav trenutno neločljivo povezana z večino odločitev

na področju zdravja, zlasti z odločitvami o financiranju novih zdravstvenih tehnologij. V modelu cilja pa se mejne vrednosti uporabijo za več različnih neprekrivajočih se meril, ki jih želimo upoštevati. Merilo stroškovne učinkovitosti je lahko sporno z vidika upoštevanja stroškov in učinkovitosti, če hkrati uporabimo tudi ločeni merili učinkovitost in ekonomski vidik (19,21).

Vse tri modele MCDA pristopa smo na podlagi različnih značilnosti primerjali v preglednici 1 (20,22–25). Podali smo definicijo posameznega modela, jih razdelili glede na tip odločitve in opredelili vrsto uporabljenih podatkov.

**Preglednica 1: Primerjava različnih modelov MCDA pristopa (20,22–25).**

Modeli MCDA		
Modeli ocenjevanja vrednosti	Modeli boljše razvrstitve	Modeli cilja
<b>Definicija</b>		
<p>Opređeljujejo stopnjo, do katere je neka alternativa numerično »boljša« od druge. Odločevalci izrazijo svoje preference preko določanja uteži merilom z možnostjo »pretehtanja«, tj. z zavedanjem, da lahko boljše doseganje enega merila pretehta slabše doseganje drugega ter s predpostavko, da so merila med seboj neodvisna (se ne prekrivajo). Cilj je pridobiti končno številčno vrednost oz. oceno neke alternative preko njenega ocenjevanja po vseh merilih in nato razvrstiti alternative po ocenah.</p>	<p>Uporabi se koncept dominance med dvema alternativama po posameznih merilih in v končni skupni oceni. Razvrščanje poteka po binarnem pogoju – neka alternativa dominira drugo, če je vsaj tako dobra ali boljša kot druga. Testiramo, ali imamo dovolj močan dokaz, da neka alternativa dominira drugo, in ne testiramo moči posameznih meril oz. preferenc, ki vplivajo na to, da je neka alternativa "boljša" od druge. Celokupno ocenimo vplive posameznih meril na dominanco neke alternative nad drugo.</p>	<p>Odločevalci iščejo alternativo, ki je »dovolj dobra« oz. »zadovoljiva« (ne nujno optimalna). Svoje preference izrazijo kot zaželene meje pri posameznih merilih, ki naj bi bile dosežene ali ki ne smejo biti presežene. Na podlagi postavljenih meja ugotavljajo, katera alternativa najbližje dosega zastavljene zadovoljive meje pri vseh merilih. Dobimo nabor alternativ, ki dosega zaželene meje.</p>
<b>Prednosti in omejitve</b>		
<p>Dopuščena je možnost »kompenzacije«, da doseganje boljše ocene pri enem merilu lahko pretehta doseganje slabše ocene pri drugem merilu, kar omogoča večjo vsestranskost uporabe modela.</p>	<p>Odločevalci morajo določiti t.i. mejo enakosti pri posameznem merilu in t.i. mejo preference, nad katero velja, da ena alternativa absolutno dominira drugo. V resničnem odločanju se dominanca redko pojavi, zato težje najdemo dokaze o njej in lahko ugotovimo, da sta dve alternativni enaki, kar ne pripomore k lažji odločitvi.</p>	<p>Problem odločanja se rešuje s pomočjo koncepta "zadovoljivosti", povezanega s pristopom heuristike, ki je bolj intuitiven in poenostavljen. Ni vzpostavljen odnos med različnimi merili, ni potrebno kompleksnejše ocenjevanje alternativ, saj je pomembno samo, ali alternativa dosega željene meje posameznih meril.</p>

<b>Primernost modelov glede na tip odločitve</b>		
Izbira.* Rangiranje.**	Izbira.* Rangiranje.** Sortiranje.***	Sortiranje.***
<b>Vrsta podatkov, ki jih je mogoče uporabiti</b>		
Kvantitativni in kvalitativni.	Kvantitativni in kvalitativni.	Samo kvalitativni.
* izbira najboljše alternative ali nekaj alternativ; ** rangiranje od najbolj do najmanj ustrezne alternative; *** sortiranje alternativ glede na to, ali dosegajo merila, ki so za nas pomembna.		

### **1.6 Vrste odločanja v zdravstvu in farmacevtski industriji**

Pristop MCDA se je uveljavil pri različnih tipih odločanja v zdravstvu in v farmacevtski industriji. V okviru predpisovanja zdravil v ambulantah in bolnišnicah se pogosto uporablja za analize koristi in tveganj (*ang. benefit-risk assessment*). Za posamezno zdravilo se tako primerjajo njegove koristi in dejavniki tveganja. Pristop MCDA se uporablja tudi pri soodločanju o zdravljenju (*ang. shared decision making*) med zdravnikom in bolnikom, kjer se slednji s svojimi preferencami vključi v izbiro zdravljenja. Farmacevtska industrija lahko pristop MCDA uporabi pri odločitvah o vlaganju v razvoj nove tehnologije oziroma zdravila (*ang. portfolio analysis*). Na podlagi vrednotenja z več merili farmacevtska podjetja kritično ovrednotijo svoje projekte in tako izberejo prioriteta področja vlaganja, najbolj obetajoče zdravilo ali najbolj ustrezen odmerek. Ne nazadnje so metode MCDA v uporabi tudi pri sprejemanju odločitev o razvrščanju in financiranju zdravil (*ang. reimbursement decision making*). Tako se dosega informirano, sistematično in transparentno vrednotenje zdravil in drugih zdravstvenih tehnologij (20).

### **1.7 Uporabnost pristopa MCDA za slovenski zdravstveni sistem**

Pristop MCDA omogoča bolj transparenten in sistematičen način odločanja o financiranju in razvrščanju zdravil, ki ga že uporabljajo v različnih, predvsem evropskih državah. Tudi v Sloveniji se srečujemo z izzivom, kako z omejenimi sredstvi poskrbeti za čim boljšo preskrbo z zdravili (5). V slovenskem zdravstvenem sistemu imamo trenutno enoten sistem

razvrščanja zdravil za ambulantno rabo in bolnišničnih zdravil na listo za financiranje na podlagi več meril, njihov način financiranja pa se v razlikuje (16). Kljub enotnemu načinu vrednotenja in razvrščanja pa odločitve niso vedno ponovljive, transparentne in sistematične. Zaradi točno takšnih lastnosti se pristop MCDA kaže kot potencialno smiselna za vpeljavo v slovenski zdravstveni sistem.

## 2 NAMEN DELA

Namen magistrske naloge je izvesti sistematični pregled raziskav o uporabi metodologije MCDA, tj. odločitvene analize na podlagi več meril pri umeščanju zdravil v zdravstveni sistem. Z raziskavo želimo pridobiti izhodišče za aplikacijo pristopa MCDA pri razvrščanju zdravil v slovenskem prostoru.

Zanima nas, katere MCDA metode so že bile uporabljene v drugih državah in kako pogosto, katera zdravstvena stanja, bolezni oz. področja so z njimi preiskovali in katera zdravila oz. intervencije so vrednotili s pomočjo pristopa MCDA. Dobljene informacije bomo medsebojno primerjali ter izpostavili prednosti in slabosti uporabljenih metod. Na podlagi raziskave bomo podali mnenje glede upoštevanja različnih meril v obstoječem sistemu vrednotenja zdravstvenih tehnologij v Sloveniji in predlagali, kakšen model vrednotenja, ki bi pregledno in transparentno upošteval več meril, bi bil smiseln za slovenski prostor.

## 3 METODE

Izvedli smo sistematični pregled raziskav, ki obravnavajo uporabo različnih metod MCDA, pri čemer smo želeli pregledati predvsem praktične primere uporabe tega pristopa v različnih zdravstvenih sistemih po svetu.

### 3.1 Določitev iskalnega profila

Raziskave, ki obravnavajo uporabo različnih metod MCDA pri financiranju in vrednotenju zdravil iz javnih sredstev, smo iskali v bibliografski podatkovni bazi PubMed. Želeli smo uporabiti čim širši iskalni profil in tako zajeti raziskave, ki obravnavajo potencialno uporabo MCDA pristopa pri vrednotenju in financiranju zdravil na praktičnih primerih.

Iskanje smo omejili na izraze v naslovu in povzetku raziskav. Tako smo oblikovali iskalni profil, ki je vključeval ime metode in zdravila.

V prvem delu iskalnega profila smo iskali po sinonimih preiskovane metode »MCDA« oziroma »Multiple Criteria Decision Analysis« oziroma »Multi Criteria Decision Analysis«. Drugi del iskalnega profila je zajemal različne angleške izraze za zdravilo: »drug«, »medicine« in »pharmaceutical«.

**Iskalni profil** je bil oblikovan kot:

((MCDA[TIAB] OR Multiple Criteria decision analysis[TIAB] OR Multi criteria decision analysis[TIAB]) AND (drug\* OR medicine\* OR pharmaceutical\*)).

Iskanja glede na leto objave nismo omejili. Iskanje smo izvedli 26. aprila 2017, zato so za leto 2017 zajete samo objave do konca marca istega leta.

### 3.2 Izbor raziskav in pregled njihovih objav po letih

V prvem koraku smo za vse zadetke, zbrane na podlagi iskalnega profila, pregledali naslove in povzetke. Najprej smo izluščili le objave v angleškem jeziku. Nato smo odstranili objave, ki vsebinsko niso bile ustrezne zaradi različnih razlogov, kot so tema,

nepovezana s pristopom MCDA, objave, ki niso obravnavale praktičnega primera uporabe pristopa MCDA in objave, ki so kljub omejitvi iskalnega profila na zdravila obravnavale druge zdravstvene tehnologije.

V drugem koraku smo za vse raziskave, ki so bile v angleškem jeziku in ki so bile vsebinsko ustrezne glede na naslov in povzetek, pregledali še celotno besedilo. Izločili smo objave, ki vsebinsko niso ustrezale tematiki MCDA.

Za izbrane raziskave smo pregledali, kako so bile objavljene po letih, da bi ugotovili aktualnost tematike MCDA na področju zdravil, tako za teoretične objave kot za objavljene raziskave praktičnih primerov uporabe MCDA za zdravila.

Sledila je izločitev teoretičnih objav, saj smo za našo analizo potrebovali le raziskave praktičnega prikaza MCDA pristopa za zdravila.

### **3.3 Podroben pregled raziskav praktičnih primerov uporabe pristopa MCDA**

V nadaljevanju smo praktične raziskave razdelili še bolj podrobno glede na vrsto odločitve v zdravstvu in farmacevtski industriji.

Pri vsaki raziskavi, označeni z avtorjem in letom objave, smo pregledali naslednje vidike:

- država, na katero se nanaša objava;
- namen objave;
- opis metode MCDA;
- vrsta odločitve;
- skupina preučevanih zdravil, zdravila in učinkovine;
- utemeljitev uporabe MCDA metode;
- osnovni MCDA model;
- metoda MCDA;
- metoda uteževanja;
- metoda ocenjevanja;
- način uteževanja in ocenjevanja (ločeno ali skupaj);
- kdo utežuje in ocenjuje (vir);

- način izbire meril (literatura, fokusne skupine, strokovnjaki);
- posamezna uporabljena merila;
- zaključki objav.

### **3.4. Analiza vsebine izbranih raziskav**

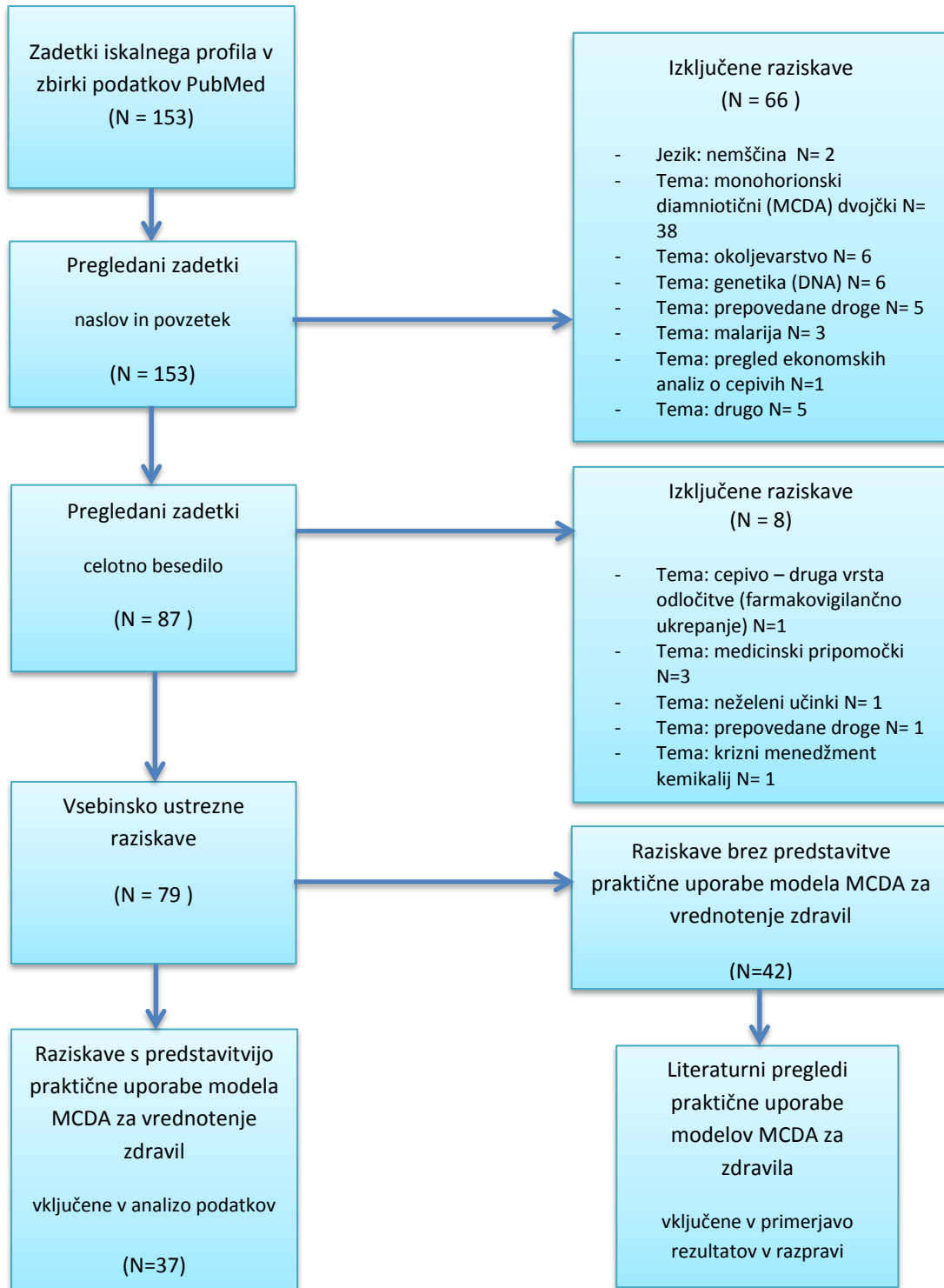
Zbrane podatke o praktični uporabi pristopa MCDA smo vsebinsko analizirali in rezultate prikazali v obliki grafov.

Analizirali smo, v katerih državah so uporabljali MCDA pristop, kateri model so uporabili in za katere vrste zdravil. Zanimalo nas je tudi prikaz metod uteževanja in ocenjevanja. Posebno pozornost smo posvetili analizi meril, ki so jih uporabili v raziskavah. Znotraj vseh prikazanih podatkov smo posebej omenili analizo podskupine, kjer so metodo uporabili pri razvrščanju in financiranju zdravil.



## 4 REZULTATI

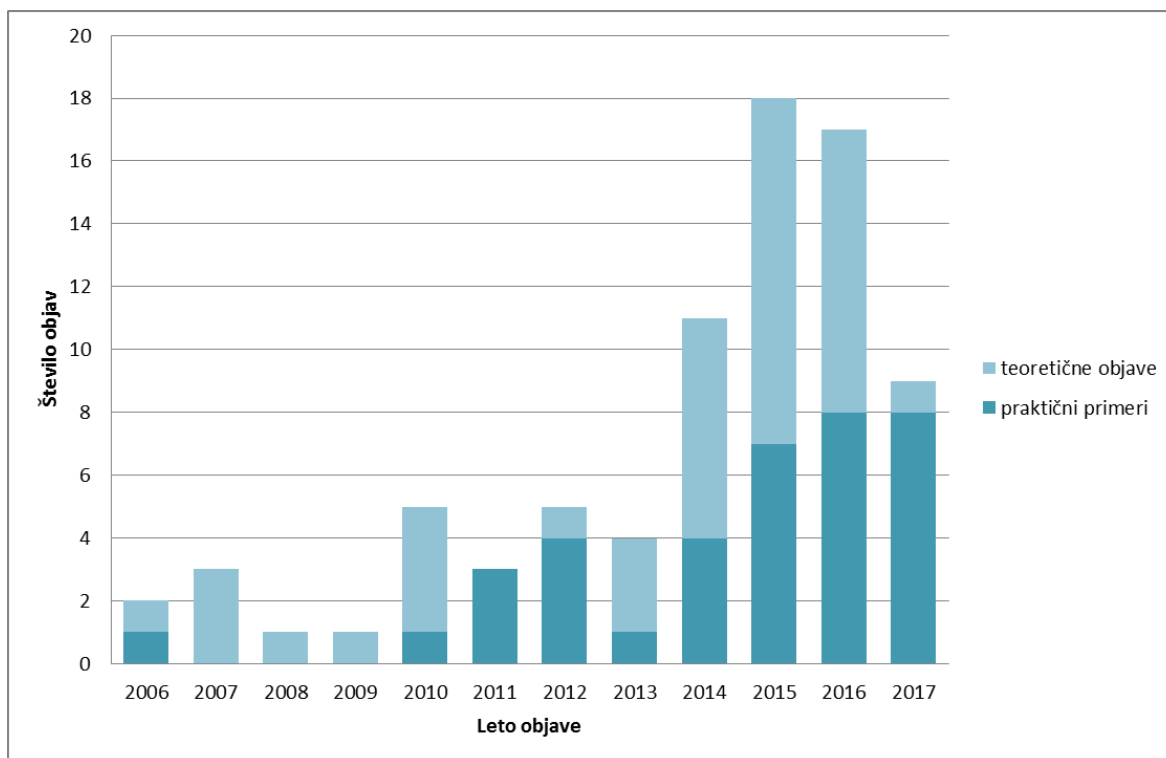
Prikaz postopka izločanja objav in pridobivanja končnega nabora raziskav, ki obravnavajo uporabo pristopa MCDA pri vrednotenju in financiranju zdravil, je predstavljen s potekom diagrama na sliki 2.



Slika 2: Diagram poteka izbora raziskav

Skupno smo z izbranim iskalnim profilom dobili 153 objav. Po pregledu naslovov in povzetkov najdenih objav smo zaradi vsebinske ali jezikovne neustreznosti izločili 66 raziskav. Najprej smo na osnovi jezika opustili 2 objavi v nemškem jeziku. Nato smo odstranili objave, ki vsebinsko niso bile ustrezne, pri čemer se je najpogosteje pojavil drugačen pomen kratice MCDA, saj se ista okrajšava uporablja za monohorionalne diamnotične dvojčke (N=38) in za označevanje deoksiribonukleinske kisline na področju genetike (N=6). V nadaljevanju smo izločili še druge raziskave, ki tematsko niso ustrezale, saj so obravnavale okoljevarstveni vidik (N=6), prepovedane droge (N=5) ali pa je šlo za specifično uporabo MCDA metode za bolj krovno odločanje o pristopih zdravljenja določene bolezni (malarije) in ne za vrednotenje zdravil (N=3). Skupno 87 raziskav smo prebrali v celoti. V nadaljevanju smo izključili še 8 raziskav, za katere se je izkazalo, da namesto zdravil obravnavajo medicinske pripomočke (N=3) oz. so raziskovale druge teme, kot so neželeni učinki, prepovedane droge, kemikalije in področje okoljevarstva. Znotraj preostalih 79-ih raziskav smo našli 42 objav, ki so MCDA obravnavale s teoretičnega vidika in predstavile posamezne metode MCDA ter glavne prednosti in slabosti celotnega pristopa, niso pa obravnavale konkretnega praktičnega primera uporabe tega pristopa v praksi. Nekatere izmed njih so bile sistematični pregledi objav na temo MCDA z drugačnim iskalnim profilom od našega. Te raziskave smo prebrali in jih v določeni meri uporabili za razumevanje pristopa v uvodu ter za primerjavo naših rezultatov z drugimi v razpravi. V končni nabor smo zajeli 37 objav praktičnih primerov uporabe MCDA metode za vrednotenje različnih zdravil.

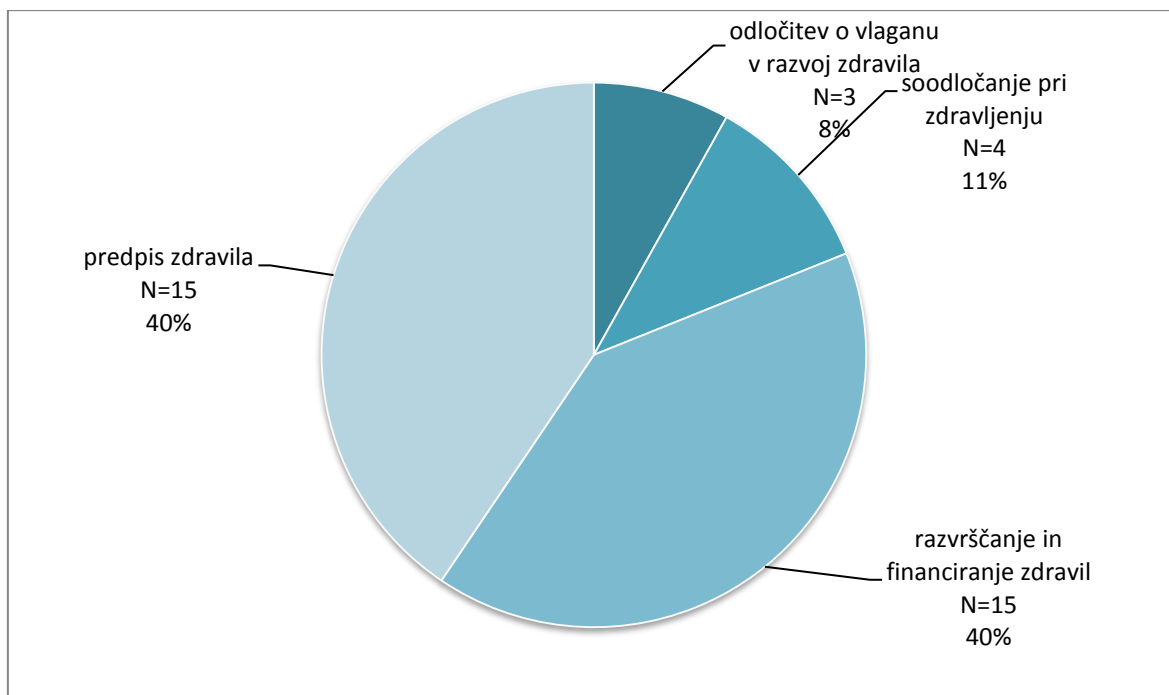
Raziskave, s katerimi smo zajemali teoretične objave in praktične primere uporabe metode MCDA, so bile objavljene od leta 2006 do aprila leta 2017, kot je prikazano v sliki 3. V letih 2008 in 2009 je bilo objavljenih manj raziskav; v vsakem letu le po ena teoretična raziskava. Po letu 2012 je opaziti porast raziskav o MCDA, ki se je pričakovano nadaljevala tudi v letu 2017 (zajeli smo le prvo četrtino leta).



Slika 3: Analiza raziskav na podlagi leta objave in razmerja med praktičnimi primeri in teorijo (N=79).

#### 4.1 Podroben pregled raziskav praktičnih primerov uporabe pristopa MCDA

V izbranih 37 raziskavah so pristop MCDA uporabili za vse štiri vrste odločanja v zdravstvu in v farmacevtski industriji; v okviru predpisovanja zdravil v ambulantah in bolnišnicah, pri soodločanju o zdravljenju med zdravnikom in pacientom, pri odločitvah o vlaganju v razvoj novih tehnologij oziroma zdravil in pri sprejemanju odločitev o razvrščanju in financiranju zdravil. V 40 % raziskav se je odločalo o predpisovanju zdravil pacientom za določeno indikacijo, ko se zdravnik odloča o predpisu zdravila, v drugih 40 % pa se je odločalo o razvrščanju in financiranju zdravil v različnih zdravstvenih sistemih (slika 4). Za druge vrste odločitve se je pristop MCDA manj uporabljal; v 11 % pri soodločanju pacientov o zdravljenju z zdravili in v 8 % pri strateških odločitvah industrije o razvoju zdravil.



Slika 4: Analiza raziskav na podlagi vrste odločitve v zdravstvu in farmacevtski industriji (N=37).

V nadaljevanju so raziskave razdeljene glede na navedene štiri vrste odločitev. V preglednicah 1, 2, 3 ter 4 so prikazane vse značilnosti in vsebinski opis raziskav praktičnih primerov uporabe pristopa MCDA: avtor in leto objave, namen uporabe pristopa MCDA z vsebino, uporabljena metoda MCDA, utemeljitev njene uporabe, uporabljena merila za odločanje in končni izsledki vsake raziskave.

#### 4.1.1 Primeri uporabe pristopa MCDA pri odločitvah o razvrščanju in financiranju zdravil

Raziskav, ki so obravnavale uporabo pristopa MCDA pri odločitvah o razvrščanju in financiranju zdravil, je bilo 15. Vse raziskave so bile objavljene po letu 2010. V 13-ih primerih je bil uporabljen MCDA model ocenjevanja vrednosti (*ang. value measurement model*), v enem model boljše razvrstitve (*ang. outranking model*), pri eni raziskavi pa pristop ni bil jasno definiran. V 5-ih primerih je bil MCDA pristop uporabljen pri odločanju o razvrščanju in financiranju vseh zdravil (in sočasno lahko tudi drugih pristopov zdravljenja), v 5-ih primerih za zdravila sirote, tj. zdravila za redke bolezni, v ostalih primerih pa so bila predmet odločanja protirakava zdravila, inhibitorji protonske črpalke, tramadol in zdravila za zdravljenje okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV).

Preglednica 2: Podroben pregled raziskav praktičnih primerov odločitev o razvrščanju in financiranju zdravil

Prvi avtor in leto ter referenca	Namen MCDA raziskave	Utemeljitev uporabe MCDA metode	Opis modela	Uporabljena merila	Zaključki
Kwon S.H. et al. 2017 (26)	S pristopom MCDA določiti družbene preference (merila) splošne javnosti in strokovnjakov pri odločanju o financiranju in razvrščanju protirakavih zdravil v Južni Koreji.	Dosedanji merili klinična učinkovitost in stroškovna učinkovitost uteženo predstavljata 40 %, kar potrjuje nujnost upoštevanja ostalih meril.  AHP je relativno jasna in enostavno razumljiva; dobro strukturirana; omogoča združevanje preferenc različnih skupin (npr. pacientov, odločevalcev).  V primerjavi z DCE je bolj pregledna in uporabna, kadar imamo več kriterijev (recimo več kot 4-5 kriterijev).	Osnovni model: model ocenjevanja vrednosti.  Metoda: AHP.  Metoda uteževanja: AHP.  Metoda ocenjevanja: pravilo palca.	8 meril: - resnost bolezni, - velikost bolne populacije, - terapevtska tarča (otroci), - nezadovoljene zdravstvene potrebe, - inovacija, - klinične koristi, - stroškovna učinkovitost, - finančni učinek.	Trenutno obstoječ sistem je sistem razvrščanja na pozitivno listo, ki temelji le na upoštevanju vrednosti ICER. Z aplikacijo MCDA metode so določili uteži osmim merilom pri odločanju o financiranju in razvrščanju protirakavih zdravil. Kot najpomembnejša s strani strokovnjakov in splošne javnosti so se izkazala merila klinična učinkovitost, stroškovna učinkovitost in resnost bolezni; najmanjši prispevek je imelo merilo inovacija.

<p>Schey C. et al. 2017 (27)</p>	<p>Ugotoviti uporabnost pristopa MCDA pri vrednotenju zdravil sirot v relaciji do njihovih letnih stroškov zdravljenja.</p>	<p>MCDA je v takšni obliki enostavna za uporabo, ni zahtevna za strokovni panel (ni potrebno, da se mora strokovni panel neposredno odločiti po posameznem merilu in določiti vrednost posameznega merila za nek primer), ni potrebna programska oprema. Slabost: numerične vrednosti niso vedno reprezentativne.</p>	<p>Osnovni model: model ocenjevanja vrednosti.  Metoda: metoda utežene vsote.  Metoda uteževanja: test scenarijev.  Metoda ocenjevanja: ocenjevalna lestvica.</p>	<p>9 meril na podlagi predhodno predlaganega modela (Hughes-Wilson 2012): - redkost, - resnost bolezni, - raven opravljenih raziskav, - kakovost dokazov, - kompleksnost proizvodnje, - alternative zdravljenja, - nezadovoljene zdravstvene potrebe, - vpliv zdravljenja na bolezen, - spremljanje zdravljenja, - vrednost inovacije.</p>	<p>Izgrajen MCDA model je napovedal višje končne ocene zdravilom, ki so imela višji letni strošek zdravljenja, zato lahko predstavlja uporabno orodje za pomoč pri odločanju pri financiranju in razvrščanju zdravil v obliki končnega seštevka točk, če se upošteva vrednost inovacije in kakovost življenja. Uteži posameznega merila pomembno vplivajo na rezultat za odločitev, zato morajo biti tako merila kot tudi uteži validirani, tj. potrjeni s strani stroke. Za izboljšanje MCDA vrednotenja bi morali vedno dodatno vključiti merili kakovost življenja in finančni učinek.</p>
<p>Al-Badriyeh D. et al. 2016 (28)</p>	<p>Z uporabo pristopa MCDA primerjati učinkovitosti in sprejemljivost zdravljenja s štirimi najpogosteje uporabljenimi zaviralci protonske črpalke (ZPČ) v Katarju.</p>	<p>Pristop MCDA omogoča sistematično odločanje, podprto z dokazi, upošteva več meril in več pokazateljev.</p>	<p>Osnovni model: model ocenjevanja vrednost.  Metoda: metoda utežene vsote.  Metoda uteževanja: skala.  Metoda ocenjevanja: ocenjevalna lestvica.</p>	<p>Oblikovali so 7 glavnih meril in 38 podmeril: - indikacija, - pogostost odmerjanja, - trajanje zdravljenja, - kakovost objavljenih dokazov, - dostopnost formulacije, - interakcije z drugimi zdravili, - farmakokinetične in farmakodinamične značilnosti učinkovine.</p>	<p>Na podlagi modela MCDA za odločanje o vključitvi ZPČ v financiranje v bolnišnicah v Katarju bi morala glede na 7 upoštevanih meril ZPČ prvi izbiri predstavljatiesomeprazol in rabeprazol. Model je bil dovolj robusten, da so tudi občutljivostne analize pokazale enake rezultate. S financiranjem in predpisovanjem teh dveh ZPČ bi se po oceni iz raziskave v katarskih bolnišnicah tudi zmanjšali letni stroški za ZPČ za 15,3 %.</p>

Walker A. 2016 (29)	Predstaviti način odločanja o financiranju in razvrščanju zdravil na Škotskem ter predstaviti argumente, ali je smiselno vpeljati formalizirana orodja na osnovi pristopa MCDA za ta namen ali ne.	Uporaba MCDA pristopa je smiselna na področjih, kjer je upoštevanje različnih vidikov bolj problematično (npr. pri odločanju o financiranju zdravila sirote).	Osnovni model: ni razviden.  Metoda: ni razvidna.  Metoda uteževanja: ni razvidna.  Metoda ocenjevanja: ni razvidna.	Smiselna nova merila bi bila: - negotovost kliničnih dokazov, - kakovost življenja.	Škotski konzorcij za zdravila pri vrednotenju novih zdravil v določeni obliki uporablja metode, ki vsebujejo elemente MCDA (upoštevanje socialnih in etičnih vidikov preko mnenja pacientov in strokovnega kliničnega mnenja), vendar ne gre za celovit pristop MCDA. V največji meri se uporablja stroškovna učinkovitost, kot merilo učinkovitosti pa leta zdravstveno kakovostnega življenja ob nesistematičnem upoštevanju drugih meril v sklopu nestrukturirane diskusije. Avtor zaključuje, da je smiselno uporabiti formaliziran pristop MCDA, vendar predvsem na področjih, ki so za upoštevanje različnih meril bolj zahtevna (npr. zdravila sirote) in dodatno predlaga kritično upoštevanje negotovosti kliničnih dokazov.
Iskrov G. et al. 2016 (30)	Razviti model za vrednotenje zdravil sirot na podlagi pristopa MCDA v Bolgariji.	Prvi koraki pristopa MCDA omogočajo prepoznavanje preferenc interesnih skupin in izbiro relevantnih meril. Predvsem je uporaben za vrednotenje inovativnih zdravil in zdravil sirot, katerih vrednotenje je zahtevno in kompleksno, saj mora upoštevati potrebe pacientov, zmožnosti zdravstvenih sistemov in družbene vrednote.	Osnovni model: model ocenjevanja vrednosti. Metoda: metoda utežene vsote. Metoda uteževanja: razporeditev 100 točk Metoda ocenjevanja: ocenjevalna lestvica.	Določenih več meril, izbranih v 3 skupinah: - značilnosti zdravstvene tehnologije, - zdravstvene koristi, - klinična učinkovitost, - ohranjanje življenja (ang. life-saving), - varnost, - alternative,  - značilnosti bolezni, - resnost bolezni, - breme bolezni,  - vidik javnega zdravja,	Kot najbolj pomembna so se izkazala merila značilnosti zdravstvene tehnologije, resnost bolezni in breme bolezni. Prav tako se je izkazalo, da je kakovost dokazov eno glavnih meril, ki je podlaga za odločanje o financiranju zdravil sirot. Udeleženci fokusne skupine so poudarili potrebo po podatkih o uporabi zdravil sirot v resnični klinični praksi. Poudarili so tudi, da morajo inovativne zdravstvene tehnologije odgovarjati pacientu, zdravstvenemu sistemu in vrednotam družbe.

				<ul style="list-style-type: none"> <li>- finančni učinek,</li> <li>- stroškovna učinkovitost,</li> <li>- kakovost dokazov, preventiva,</li> <li>- ranljive skupine.</li> </ul>	
Kolasa K. et al. 2016 (31)	Oceniti potencialni vpliv implementacije modela MCDA za določanje cen ter razvrščanje in financiranje zdravil sirot na Poljskem.	Pridobitev drugih, neekonomskih meril za odločanje oz. uravnavanje teže ekonomskih meril pri končni odločitvi. Upoštevanje dodatnih meril lahko vpliva na drugačno odločitev kot upoštevanje samo (farmako)ekonomskih meril.	Osnovni model: model ocenjevanja vrednosti. Metoda: metoda utežene vsote. Metoda uteževanja: skala. Metoda ocenjevanja: ocenjevalna lestvica.	<p>Predlaganih je 10 meril:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- edinstvenost indikacije,</li> <li>- redkost bolezni,</li> <li>- resnost bolezni,</li> <li>- tehnološka prednost zdravila,</li> <li>- kompleksnost proizvodne tehnologije,</li> <li>- terapevtske alternative,</li> <li>- nezadovoljene zdravstvene potrebe,</li> <li>- znanstveni dokazi za klinično učinkovitost,</li> <li>- varnost in neželeni učinki,</li> <li>- stroškovna učinkovitost,</li> <li>- finančni učinek.</li> </ul>	<p>Pri pregledu literature so iz 23-ih objav izbrali 10 meril za vrednotenje. V 27-ih primerjavah je bilo z obstoječim načinom vrednotenja za financiranje negativno ocenjenih 6 zdravil, z novim pristopom MCDA pa 8. Pri tem je prišlo do različnih ocen med obema pristopoma v 12-ih primerih. Vsi negativno ocenjeni primeri z obstoječim pristopom so bili s pristopom MCDA ocenjeni pozitivno.</p> <p>Uporaba pristopa MCDA lahko rezultira v drugačnih izidih razvrščanja in financiranja zdravil v primerjavi z obstoječimi načini upoštevanja npr. razmerja stroškov in koristi. Upoštevanje dodatnih meril lahko prispeva k razkritju dodatne vrednosti zdravila in prikaže smiselnost njegovega financiranja ali ponudi bolj kritični vpogled.</p>



<p>Hu S. et al. 2015 (32)</p>	<p>S pomočjo pristopa MCDA ugotoviti, katera izmed treh predlaganih politik sistematičnega načina postavljanja cen, razvrščanja in financiranja zdravil na podlagi vrednosti zdravil za originalna zdravila s preteklo patentno zaščito (ang. "off-patent originators") bi bila najbolj smiselna za implementacijo na Kitajskem.</p>	<p>MCDA metoda za poseben namen odločanja o cenah zdravil, izbiri strategije politike razvrščanja in financiranja zdravil. Metoda se uporablja za kompleksno odločanje med alternativami različnih politik na podlagi vzpostavljenih meril.</p>	<p>Osnovni model: model ocenjevanja vrednosti. Metoda: metoda utežene vsote. Metoda uteževanja: skala. Metoda ocenjevanja: ocenjevalna lestvica.</p>	<p>10 meril odločanja o ustrezni politiki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- klinična učinkovitost,</li> <li>- varnost,</li> <li>- farmacevtska ekvivalenca,</li> <li>- bioekvivalenca,</li> <li>- tehnologija,</li> <li>- sodelovanje pacientov,</li> <li>- veljaven kitajski GMP,</li> <li>- čas vstopa na trg,</li> <li>- zanesljivost dobave,</li> <li>- investicija proizvajalca.</li> </ul>	<p>Kvantitativna analiza cen je pokazala v povprečju 40 % razliko v cenah originalnih in generičnih zdravil, s čimer so raziskovalci potrdili smiselnost uvedbe novega načina določanja cen zaradi pričakovane zapadlosti patentov, pričakujejo pa tudi poskok generičnih zdravil na kitajskem trgu. Tako akademiki kot strokovnjaki iz farmacevtske industrije so kot najbolj smiseln prepoznali 1. način oblikovanja cen glede na konsistentnost kakovosti originalnih zdravil, kar kaže, da je najbolj pomemben vidik še vedno podobnost zdravil. Pristop MCDA je bil uspešno uporabljen pri izbiri najustreznejše politike določanja cen, ni pa bil prepoznan kot potencialni pristop za samo določanje cen v prihodnosti.</p>
-------------------------------	--	---	--	--	--

<p>Trip A.M. et al. 2014 (33)</p>	<p>Ugotoviti, ali lahko uporaba pristopa MCDA metode prispeva k bolj racionalnim in eksplicitnim odločitvam o razvrščanju in financiranje zdravil sirot na Nizozemskem.</p>	<p>Metoda se uporablja zaradi svoje transparentnosti in racionalnosti. Preiskovali pa so tudi njeno izvedljivost, kjer se je metoda AHP izkazala za zahtevno, na kar je kazala slaba konsistentnost odgovorov.</p>	<p>Osnovni model: model ocenjevanja vrednosti. Metoda: AHP. Metoda uteževanja: AHP. Metoda ocenjevanja: ocenjevalna lestvica.</p>	<p>9 meril v 4-ih skupinah: Bolezen: - breme bolezni brez zdravljenja, - življenjska ogroženost zaradi bolezni. Zdravilo: - dostopnost alternativ, - učinkovitost zdravila, - neželeni učinki, - varnost zdravila. Finančni vidik: - letni stroški zdravila na pacienta, - finančni učinek, - stroškovna učinkovitost. Kakovost dokazov.</p>	<p>Življenjska ogroženost zaradi bolezni se je izkazala kot najpomembnejše merilo in finančni učinek kot najmanj pomembno. Izmed treh zdravil je imela najvišjo končno oceno alglukozidaza zaradi boljše ocene pri merilih o bolezni in zdravlilu. Študenti so poročali, da je metoda AHP zahtevna za uporabo, kar se je pokazalo tudi v slabi konsistentnosti ocen. Uporaba pristopa MCDA ima potencial za doseganje bolj eksplicitnih, transparentnih in utemeljenih odločitev o razvrščanju in financiranju zdravil, vendar bo potrebno nadalje preveriti njene aplikativne možnosti in izvedljivost.</p>
<p>Schey C. et al. 2014 (34)</p>	<p>Identificirati najpogosteje uporabljena merila v modelih MCDA za vrednotenje zdravil sirot v objavljeni literaturi in oceniti vpliv končne ocene posameznega zdravila v povezavi s stroški zdravljenja za skupino zdravil za zdravljenje redkih bolezni endokrinega sistema.</p>	<p>Čeprav je cena pomemben dejavnik, jo je potrebno upoštevati v širšem kontekstu in v povezavi z večimi merili, kot so nezadovoljene zdravstvene potrebe, resnost bolezni ipd. Prav to pa omogoča metoda MCDA, ki tako predstavlja možno alternativo vrednotenja zdravstvenih tehnologij.</p>	<p>Osnovni model: model ocenjevanja vrednosti. Metoda: ni razvidna. Metoda uteževanja: ni razvidna. Metoda ocenjevanja: ni razvidna.</p>	<p>Najpogostejša merila: - resnost bolezni, - vpliv zdravljenja na stanje bolezni, - kakovost dokazov.</p>	<p>Najpogostejša so bila merila resnost bolezni, vpliv zdravljenja na stanje bolezni in kakovost dokazov. Resnost bolezni ni vplivala na ceno uporabljenega zdravila. Poleg tega zdravila s statusom sirote niso nujno dražja od ostalih zdravil za redke bolezni brez statusa. Pokazal se je trend med velikostjo trga in višino letnih stroškov zdravljenja. Pristop MCDA predstavlja alternativni način za informiranje odločitev o financiranju in razvrščanju zdravil sirot z namenom doseganja pravičnosti in zagotavljanja enakega dostopa do zdravil sirot za vse paciente.</p>

<p>Youngkong S. et al. 2012 (35)</p>	<p>Z uporabo pristopa MCDA določiti prednostne intervencije za zdravljenje oz. preventivo proti okužbi z virusom HIV oz. AIDS-u na primeru 40-ih različnih intervencij.</p>	<p>Izziv: kako preudarno razporediti omejena sredstva za boj proti HIV/AIDS. Potreba po MCDA, ki zasleduje različna merila (tudi enakost), ne samo učinkovitost in nižje stroške. MCDA lahko prispeva k transparentnemu in uspešnemu postavljanju prioritet v zdravstvu.</p>	<p>Osnovni model: model ocenjevanja vrednosti. Metoda: DCE. Metoda uteževanja: DCE. Metoda ocenjevanja: DCE.</p>	<p>Merila so bila izbrana v predhodni študiji z metodo diskretne izbire:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ciljna skupina (otroci, najstniki, odrasli, odrasli z visokim tveganjem),</li> <li>- spol ciljne skupine (moški, ženske),</li> <li>- tip intervencije (preventiva, zdravljenje HIV, zdravljenje AIDS),</li> <li>- učinkovitost (visoka, nizka),</li> <li>- kvaliteta dokazov (močni, šibki dokazi).</li> </ul>	<p>Rezultati so pokazali, da so odločevalci kot pomembnejše opredelili intervencije v obliki programov, namenjenih skupinam z visokim tveganjem za okužbo, izpostavili so merilo stroškovne učinkovitosti kot pomembnejše in poudarili smiselnost sočasnosti intervencij (npr. za HIV in hepatitis). Bolniki so vse intervencije označili kot enako pomembne (tako kurativne kot preventivne). Splošna javnost/prostovoljci so kot prednostne opredelili intervencije, ki so namenjene mladim in splošni populaciji, kot manj pomembne pa ukrepe za skupine z visokim tveganjem. Po končni diskusiji o rangiranju intervencij, je bila skladnost prioritet okrog 40 % pri skupinah odločevalcev in prostovoljcev. Raziskava je pokazala uporabnost posvetovalnega procesa kot integralni del pristopa MCDA.</p>
<p>Golan O. et al. 2012 (36)</p>	<p>Predstaviti novo orodje 1000Minds, osnovano na principu MCDA, za postavljanje zdravstvenih prioritet in določanje t.i. košarice pravic v Izraelu.</p>	<p>PAPRIKA, software 1000Minds, se uporablja pri odločevanju med paroma (2 alternativni), kar je bolj naravno in lažje za izbiro. Primerjava 4-ih meril za vsako tehnologijo (zdravilo) rezultira v VfM (Value for money) grafu. Glede na skupne točke in položaj v grafu se določijo prioritete financiranja, ki se nahajajo v prvem kvadrantu, kjer so visoke koristi in nizki stroški.</p>	<p>Osnovni model: model boljše razvrstitve. Metoda: PAPRIKA. Metoda uteževanja: PAPRIKA. Metoda ocenjevanja: ocenjevalna lestvica.</p>	<p>Merila:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- inkrementalne koristi, vključna enakost (QALYS),</li> <li>- inkrementalni stroški,</li> <li>- kakovost dokazov,</li> <li>- druga merila(x-faktor).</li> </ul>	<p>Čeprav je ocenjevanje pri uporabi orodja 1000Minds močno odvisno od ocenjevalca, še zlasti zaradi upoštevanja merila "x-faktor", ki lahko doprinese k boljši oceni, služi kot sistematično in transparentno orodje, ki posnema proces odločanja. Orodje 1000Minds se bo začelo uporabljati v praksi v Izraelu, saj omogoča zajetje velikega števila udeležencev (strokovnjakov, odločevalcev, davkoplačevalcev) in vrednotenje več tehnologij hkrati. Uporabno bi bilo tudi za druge države.</p>

<p>Goetghebeur M.M. et al. 2012 (37)</p>	<p>Testirati vpeljavo prilagodljivega orodja EVIDEM za pomoč pri odločanju o financiranju zdravstvenih tehnologij, ki temelji na pristopu MCDA, pri vrednotenju zdravstvenih tehnologij v Kanadi na primeru 10-ih zdravil s 6-ih različnih terapevtskih področij.</p>	<p>EVIDEM okvir, ki je prosto dostopen, je kombinacija MCDA in HTA, omogoča dialog in odločevalce spodbudi k preizpraševanju o ocenjevanju (kako, zakaj so določili, kontekst).</p> <p>Kombinacija MCDA in HTA kot zasledovanje naravnega poteka odločanja; sinteza podatkov glede na posamezni merilo zahteva podrobno sistematično metodologijo dokazov po merilih (t.i. evidence-by-criterion), spodbuja se refleksija odločitev.</p>	<p>Osnovni model: model ocenjevanja vrednosti.</p> <p>Metoda: metoda utežene vsote.</p> <p>Metoda uteževanja: skala.</p> <p>Metoda ocenjevanja: ocenjevalna lestvica.</p>	<p>15 meril v 6-ih kategorijah:  Vpliv bolezni:  - resnost bolezni,  - velikost populacije.  Kontekst intervencije:  - klinične smernice,  - nezadovoljene zdravstvene potrebe.  Izidi intervencij:  - izboljšanje učinkovitosti,  - izboljšanje varnosti,  - izboljšanje izidov poročanah s strani pacientov).  Vrsta koristi:  - javni interes,  - vrsta medicinske oskrbe.  Finance:  - finančni učinek na zdravstveni plan,  - stroškovna učinkovitost,  - vpliv na ostale stroške.  Kakovost dokazov:  - skladnost z zahtevami odločevalcev,  - celovitost in konsistentnost,  - veljavnost in zanesljivost.</p>	<p>Strokovnjaki so merila zelo različno utežili, vendar so kot najpomembnejši merili prepoznali veljavnost in zanesljivost podatkov ter izboljšanje učinkovitosti, kot najmanj pomembni merili pa klinične smernice za intervencijo in finančni učinek tehnologije.</p> <p>Poročali so, da se jim zdi tako orodje na osnovni pristopa MCDA učinkovit pristop k sistematičnemu vrednotenju zdravstvenih tehnologij v pragmatičnem formatu in da tak način ocenjevanja podpira miselni proces odločanja. Izpostavili so omejitve posameznih meril (npr. problematičnost stroškovne učinkovitosti, ki upošteva tako učinkovitost kot stroške) ter neupoštevanje drugih meril (npr. širšega konteksta, pritiskov na odločevalce, etike ipd.), omejitve št. odločevalcev in zdravil.</p>
--	---	--	---	---	---

<p>Diaby V. et al. 2011 (38)</p>	<p>Ovrednotiti izvedljivost razvoja novega obrazca z merili za razvrščanje zdravil na listo na podlagi pristopa MCDA v Slonokoščeni obali za slabše raziskana področja zdravljenja.</p>	<p>Odločitveni proces je s to metodo bolj sistematičen in transparenten, uporabna je za vzpostavitev programa javnega zdravstva v državah z nizkimi dohodki, saj lahko ugotovimo prioriteta področja zdravljenja. Omejitve študije na stroškovno učinkovitost.</p>	<p>Osnovni model: model ocenjevanja vrednosti. Metoda: DCE. Metoda uteževanja: DCE. Metoda ocenjevanja: DCE.</p>	<p>Ključna so prva 3 merila: - stroškovna učinkovitost zdravila (zelo, srednje in manj stroškovno učinkovito), - resnost stanja, ki ga je treba zdraviti (zelo resno, resno, manj resno), - socioekonomska skupina pacientov (revni, bogati), - starost pacientov.</p>	<p>Odločevalci v Slonokoščeni obali so prepoznali kot najpomembnejši merili stroškovno učinkovitost in resnost bolezni. S temi merili so kot prioriteta področja financiranja identificirali zdravljenje z antimalariki, astmo in antibakterijsko zdravljenje infekcij urinarnega trakta. Rezultat analize finančnih učinkov je pokazal, da bi si v državi lahko privoščili tiste alternative, ki skupaj ne bi presegle 66 ameriških dolarjev na pacienta letno. Z raziskavo so potrdili, da je pristop MCDA za razvrščanje zdravil na listo mogoče uporabiti tudi v državah z nizkimi dohodki in ga priporočajo, saj predstavlja večjo transparentnost pri odločanju.</p>
----------------------------------	---	--	--	--	--

<p>Tony M. et al. 2011 (39)</p>	<p>Testirati model MCDA, imenovan EVIDEM, ter določiti njegovo uporabnost za odločevalce kot pomoč pri odločanju o financiranju zdravil ter testirati zanesljivost modela skozi čas na primeru tramadola za obvladovanje kronične nerakave bolečine.</p>	<p>Metoda omogoča direktno integracijo meril in podatkov (by-criterion HTA), včasih je problematično pomanjkanje ustreznih podatkov.</p>	<p>Osnovni model: model ocenjevanja vrednosti. Metoda: metoda utežene vsote. Metoda uteževanja: skala. Metoda ocenjevanja: ocenjevalna lestvica.</p>	<p>14 meril osnovnega modela - resnost bolezni, - velikost populacije, - klinične smernice, - omejitve primerjalnih intervencij, - izboljšanje učinkovitosti, - izboljšanje varnosti, - izboljšanje izidov zdravljenja s strani pacienta, - interes javnega zdravja, - vrsta zdravstvene storitve, - finančni učinek na zdravstveni plan, - stroškovna učinkovitost, - vpliv na druge stroške, - celovitost in konsistentnost dokazov, - relevantnost in veljavnost dokazov.</p> <p>Dodatno še 6 kvalitativnih meril kontekstualnega orodja (zgodovinski kontekst ipd.).</p>	<p>Na primeru tramadola za obvladovanje kronične nerakave bolečine sta bila izmed 14-ih meril najpomembnejša izboljšanje učinkovitosti ter relevantnost in veljavnost dokazov. Tramadol je bil najvišje ocenjen pri merilih velikost populacije, resnost bolezni in vpliv na druge stroške. Izmed 6-ih kvalitativnih meril sta imeli največji vpliv na končno oceno uporabnost zdravila (pozitiven vpliv) in stroškovna učinkovitost (negativen vpliv). EVIDEM model MCDA omogoča sistematično obravnavo in predstavlja konsistenten pristop za vrednotenje zdravstvenih tehnologij ter je prenosljiv tudi na druge tehnologije.</p>
---------------------------------	--	--	--	--	--

<p>Husereau D. et al. 2011 (40)</p>	<p>Predstaviti obstoječi pristop MCDA in posvetovalni proces, uporabljena za določanje raziskovalnih prioritet pri vrednotenju zdravstvenih tehnologij v Kanadi.</p>	<p>AHP omogoča kombinacijo kvalitativnih in kvantitativnih meril, metoda je sistematična, pragmatična in transparentna.</p> <p>AHP za utežitev 55-ih parnih primerjav 11-ih kategorij meril; primerja se relativna pomembnost enega merila nasproti drugega z 9 stopenjsko skalo.</p>	<p>Osnovni model: model ocenjevanja vrednosti. Metoda: AHP. Metoda uteževanja: AHP. Metoda ocenjevanja: AHP.</p>	<p>11 meril:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- klinični vidik,</li> <li>- breme bolezni,</li> <li>- ekonomski vidik,</li> <li>- finančni učinek,</li> <li>- kakovost dokazov,</li> <li>- javni interes,</li> <li>- alternative,</li> <li>- razlike v uporabi tehnologij,</li> <li>- pravočasnost ocene,</li> <li>- etični vidik,</li> <li>- kontroverznost tehnologije.</li> </ul>	<p>Izmed 11-ih zbranih meril jih je zgolj 6 skupno predstavljalo 75 % uteži, in sicer breme bolezni, klinični vidik, alternative, finančni učinek, ekonomski vidik in kakovost dokazov. Na 16-ih srečanjih sta bila vrednotena 102 predloga za raziskave vrednotenja zdravstvenih tehnologij, od katerih jih je bilo s pomočjo postavljenega modela 29 izbranih za financiranje.</p> <p>Vtisi članov odborov so bili pozitivni glede uporabnosti in enostavnosti za implementacijo pristopa MCDA.</p>
-------------------------------------	--	---	--	---	---

#### 4.1.2 Primeri uporabe pristopa MCDA pri odločitvah o predpisu zdravila

Skupno je bilo 15 raziskav, ki so obravnavale uporabo pristopa MCDA pri odločitvah o predpisovanju zdravil. V 14-ih primerih je bil uporabljen MCDA model ocenjevanja vrednosti (*ang. value measurement model*) in le pri eni raziskavi model boljše razvrstitve (*ang. outranking model*). Odločanje je, z izjemo treh specifičnih študij, potekalo v okviru analize koristi in tveganj, kar se odraža v tem, da so bila v 12-ih primerih uporabljena merila varnosti in učinkovitosti. MCDA pristop je bil uporabljen pri odločanju o predpisu različnih posameznih zdravil, od tega v treh primerih za predpisovanje statinov in po dveh primerih za antidepresive in zdravila za zdravljenje revmatoidnega artritisa.

**Preglednica 3: Podroben pregled raziskav praktičnih primerov odločitev o predpisu zdravila**

Prvi avtor in leto ter referenca	Namen MCDA raziskave	Utemeljitev uporabe MCDA metode	Opis modela	Uporabljena merila	Zaključki
Hoshikawa K. et al. 2017 (41)	Primerjati in raziskati, v kakšni meri uporaba MCDA metode posnema intuitivno odločanje na primeru štirih hipotetičnih zdravil (statinov).	MCDA kot obetajoča metoda za analize koristi in tveganj zdravil. Zanesljivo in transparentno orodje za oceno individualnih preferenc, pri čemer je nujna validacija posameznih faz (npr. faze uteževanja in ocenjevanja).	Osnovni model: model ocenjevanja. Metoda: metoda utežene vsote. Metoda uteževanja: razporeditev 100 točk Metoda ocenjevanja: ocenjevalna lestvica.	Izbrana relevantna merila: - učinkovitost (odgovor na zdravljenje, remisija, ni ponovitve epizode), - kakovost življenja (socialne funkcije, kognitivne funkcije, odsotnost anksioznosti), - neželeni učinki.	Čeprav so raziskovalci pričakovali, da bo uporaba pristopa MCDA direktno odražala stališča ocenjevalcev in dala podobne rezultate kot intuitivno vrednotenje, je bila skladnost ocen med obema pristopoma le 17 %; strokovnjaki so se samostojno odločali za srednje učinkovite in varne oblike statinov, po MCDA metodi pa tudi za skrajno učinkovite in varne statine.



Marsh K. et al. 2017 (42)	S pristopom MCDA primerjati zdravljenje bolnikov s kronično pljučno obstruktivno boleznijo (KOPB) z aklidinijem dvakrat dnevno in tiotropijem enkrat dnevno.	MCDA omogoča preseganje zgolj meril učinkovitosti in varnosti (merila poslabšanja KOPB), upoštevajo se dodatna merila ter vidik pacienta in tako dobimo celostno oceno.	<p>Osnovni model: model ocenjevanja vrednosti.</p> <p>Metoda: metoda utežene vsote.</p> <p>Metoda uteževanja: uteževanje z upoštevanjem razpona.</p> <p>Metoda ocenjevanja: delne vrednostne funkcije.</p>	<p>14 meril:</p> <p>Klinična učinkovitost:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uporaba olajševalcev,,</li> <li>- resnost simptomov,</li> <li>- omejenost zgodnje jutranje aktivnosti,</li> <li>- nočno prebujanje,</li> <li>- poslabšanja KOPB.</li> </ul> <p>Varnost:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- antiholinergični NŽU,</li> <li>- kardiovaskularni NŽU,</li> <li>- drugi NŽU.</li> </ul> <p>Priročnost zdravljenja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- potrditev dostavljenega odmerka,</li> <li>- prenosljivost,</li> <li>- prednastavljanje odmerka,</li> <li>- dnevno doziranje.</li> </ul>	Kot najpomembnejši sta se izkazali merili poslabšanja KOPB in priročnost prednastavljenega odmerka. Tiotropij je imel boljše ocene učinkovitosti, aklidinij večjo varnost in priročnost zdravljenja. Glede na rezultate klinične koristi in varnosti sta bili zdravniki enakovredni, ob upoštevanju meril priročnosti zdravljenja pa bi zdravniki izbrali aklidinij. Ker je zdravljenje KOPB specifično, je pri prenosu modela MCDA na druga zdravila nujna prilagoditev meril in njihovih uteži.
Miloslavsky E.M. et al. 2017(43)	S pristopom MCDA oblikovati indeks toksičnosti glukokortikoidov za celovito oceno njihove toksičnosti, ki bi bil uporaben za oceno uporabnosti novih terapij z glukokortikoidi.	Izbira med alternativami, kjer je potrebno upoštevati več meril. V primerjavi z drugimi metodami je bolj preprosta in naravna (lažje izberemo med dvema možnostma kot razpon na lestvici). Podatki so uteženi na individualni ravni, kar omogoča ne samo agregirane rezultate, ampak tudi analizo klastrov.	<p>Osnovni model: model boljše razvrstitve</p> <p>Metoda: PAPIKA.</p> <p>Metoda uteževanja: PAPIKA.</p> <p>Metoda ocenjevanja: ocenjevalna lestvica.</p>	Celoviti GTI je merilo je varnosti, razdelano na 31 komponent (npr. indeks telesne teže, glukozna toleranca, krvni tlak itd.).	Ugotovili so, da splošni GTI zajema 31 meril toksičnosti, specifični pa 23 meril. Razvrstitev 15-ih primerov glukokortikoidov po toksičnosti zgolj na podlagi strokovnega mnenja je bila podobna kot razvrstitev po toksičnosti glede na rezultat uporabe pristopa MCDA. Prednost metode je sistematično uteževanje posameznega toksičnega dejavnika. Z uporabo MCDA pristopa so omogočili boljšo uporabnost te kompleksne naloge in podali skupni rezultat toksičnosti. Prav tako omogoča variabilnost rezultata skozi čas (dodajanje novih meril oz. spreminjanje vrednosti obstoječih).

Broekhuizen H. et al. 2017 (44)	Utežiti klinične izide na podlagi preferenc pacientov z uporabo verjetnostne občutljivostne MCDA, ki upošteva negotovost kliničnih dokazov in preferenc pacientov, na primeru 6 –ih različnih možnosti zdravljenja okužbe z virusom HIV.	MCDA za transparentne, konsistentne in fleksibilne odločitve. Združitev kliničnih podatkov in pacientovih preferenc v enoten model; pacient kot najpomembnejši deležnik je upoštevan na ekspliciten, strukturiran in reprezentativen način.	Osnovni model: model ocenjevanja vrednosti. Metoda: metoda utežene vsote. Metoda uteževanja: DCE. Metoda ocenjevanja: DCE.	Merila varnosti: - verjetnost virološke odpovedi, - verjetnost alergijske reakcije, - verjetnost poškodb kosti, - verjetnost ledvične odpovedi. Vse verjetnosti so bile preučevane v časovnem obdobju 52-ih tednov.	Razviti verjetnostni občutljivostni MCDA model zajema tako preference pacientov kot klinično učinkovitost, hkrati pa vrednoti negotovost obeh, zato je primeren kot vodilo za razvoj nadaljnjih modelov MCDA za odločanje o predpisu zdravil, ki upoštevajo večjo vlogo pacienta pri zdravstvenih odločitvah.
Saint-Hilary G. et al. 2017 (45)	Izgradnja novega preprostega modela za pomoč pri odločanju o predpisovanju zdravil na primeru dveh antidepresivov, z uporabo kombinacije pristopov MCDA in stohastične slučajnostne analize na podlagi več meril (SMAA) ter aplikacijo Dirichletove distribucije podatkov.	MCDA zahteva uteževanje meril s strani odločevalcev, kar pa je včasih težko izvesti. SMAA omogoča večjo fleksibilnost, vendar je zelo kompleksna metoda; cilj je poenostaviti model z aplikacijo Dirichletove distribucije podatkov.	Osnovni model: model ocenjevanja vrednosti. Metoda: kompleksnejša stohastična MCDA (Dirichletova SMAA). Metoda uteževanja: kompleksna metoda. Metoda ocenjevanja: kompleksna metoda.	Koristi: - odziv na zdravljenje.  Tveganja: - slabost, - nespečnost, - anksioznost.	Nov, enostaven model za odločanje o predpisu zdravil na podlagi pristopov MCDA in SMAA z uporabo Dirichletove distribucije daje toliko natančne rezultate, kolikšnje je zaupanje odločevalca v preference, ki jih modeliramo. Vse kategorije pojasnimo z direktno interpretacijo (učinki zdravljenja, preference odločevalcev, moč dokazov).

<p>Waddingham E. et al. 2016 (46)</p>	<p>Predstaviti zahteven metodološki pristop MCDA, ki lahko vključi negotovost podatkov iz kliničnih raziskav v model za pomoč pri odločanju o predpisu zdravil za zdravljenje poslabšanja multiple skleroze.</p>	<p>MCDA je močno odločitveno orodje za oceno tveganj in koristi, vendar standardna deterministična aplikacija ne upošteva negotovosti</p>	<p>Osnovni model: model ocenjevanja vrednosti. Metoda: Bayesian statistical method PrOACT-URL, ki temelji na MCDA za strukturiranje ocene koristi in tveganj (Nixon 2016). Metoda uteževanja: uteževanje z upoštevanjem razpona.  Metoda ocenjevanja: ocenjevalna lestvica.</p>	<p>Merila za koristi: - napredovanje bolezni, - povratek, - priročnost aplikacije.  Merila za tveganja: - progresivna multifokalna levkoencefalopatija, - napadi, - herpes, - preobčutljivostne reakcije, - reakcije gripe, - povišenje tranaminaz, - injekcijske/infuzijske reakcije.</p>	<p>Zaradi neenakega poročanja izidov v treh kliničnih raziskavah so morali raziskovalci uvesti vrsto dodatnih prilagoditev modela, da je bila primerjava med učinkovinami sploh mogoča, kar je vneslo dodatno negotovost v napoved ustrezne izbire. Rezultati enosmernih občutljivostnih analiz so dali drugačne rezultate kot rezultati verjetnostne občutljivostne analize, kjer pa se je kot absolutno najboljša izbira izkazal natalizumab. Prikazan verjetnostni model je močno orodje, a je zahteven in bolj primeren za kompleksne probleme zdravil z visokim tveganjem (npr. natalizumab in pojavnost neželenega učinka progresivne multifokalne levkoencefalopatije).</p>
---------------------------------------	--	---	---	--	--

Hsu J.C. et al. 2015 (47)	Kvantitativno ovrednotiti primerjalno učinkovitost in varnost novih peroralnih antikoagulantov (dabigatran, rivaroksaban, apiksaban) in varfarina za zdravljenje atrijske fibrilacije in preprečevanja možganske kapi na podlagi pristopa MCDA.	MCDA omogoča primerjavo večih zdravil, njihove učinkovitosti in varnosti glede na koristi in tveganja hkrati.	Osnovni model: model ocenjevanja vrednosti. Metoda: AHP. Metoda uteževanja: AHP. Metoda ocenjevanja: ocenjevalna lestvica.	Merila za koristi: - preprečitev ishemične možganske kapi, - sistemska embolija.  Merila za tveganja: - intrakranialna krvavitev, - ekstrakranialna krvavitev.	Rezultati so pokazali, da so imeli vsi 3-je novi peroralni antikoagulanti višje končne ocene in da so bolj smiselna izbira glede učinkovitosti in varnosti pri preprečevanju možganske kapi bolnikov z atrijsko fibrilacijo kot varfarin: dabigatran 150 mg (0,529), rivaroksaban (0,462) in apiksaban (0,426). Subanalize so pokazale, da je po napovedih modela za bolnike z višjim tveganjem za možgansko kap najustreznejša izbira apiksaban, v primarni preventivi dabigatran v višjem odmerku (150 mg), v sekundarni preventivi pa dabigatran v nižjem odmerku (110 mg).
Broekhuizen H. et al. 2015 (44)	S pristopom MCDA postaviti model za vrednotenje koristi in tveganj zdravljenja depresije s tremi hipotetičnimi antidepresivi in placebom, z upoštevanjem negotovosti podatkov iz kliničnih raziskav.	MCDA je enostavna in dobro utemeljena metoda v teoriji odločanja. Omogoča strukturiranje kliničnih podatkov in preferenc uporabnikov. Vključitev negotovosti s strani pacientovih izbir in negotovosti kliničnih podatkov	Osnovni model: model ocenjevanja vrednosti. Metoda: AHP. Metoda uteževanja: AHP. Metoda ocenjevanja: ocenjevalna lestvica.	Merila za koristi: - odgovor, - izboljšanje.  Merila za tveganja: - neželeni učinki (hipertenzija, vrtoglavica, slabost, suha usta, povečanje teže ipd.), - resni neželeni učinki (samomorilnost.)	Rezultati so pokazali, da so pacienti preferirali najbolj učinkovito zdravilo, tj. zdravilo C, tako ob variiranju uteži kot ocen posameznih alternativ. Po drugi strani so strokovnjaki iz klinične prakse kot najustreznejši in enako ustrezni izbrali dve zdravili, tj. A in C, kljub temu, da je bila učinkovitost zdravila C zastavljena kot večja od zdravila A. Probabilistični model MCDA omogoča modeliranje preferenc pacientov hkrati s podatki iz kliničnih raziskav ob upoštevanju negotovosti. Omenjena raziskava kaže tudi, kako je mogoče primerjati vidike zdravljenja depresije pacientov z vidikom klinikov, vendar bi bilo smiselno vključiti še druge vidike negotovosti (npr. pri sprejemanju odločitve).

<p>Garcia-Hernandez A. 2015 (48)</p>	<p>Predstaviti izzive pristranskosti pri odločanju, doseganja veljavnosti in zanesljivosti pri postavljanju modela za pomoč pri odločanju o koristih in tveganjih zdravljenja na podlagi pristopa MCDA na primeru zdravil za zdravljenje revmatoidnega artritisa.</p>	<p>MCDA je priporočena metoda za spremljanje koristi in tveganj zdravil, tj. v okviru BRA analiz, ki so ene najpomembnejših v času razvoja in trženja zdravila. Metodološki izzivi: -identifikacija meril (aditivna neodvisnost, izogibanje prekrivajočih klasifikacij), -ocenjevanje (linearne vrednostne funkcije), -uteževanje (efekt uokvirjanja, trade-offs negotovosti), -verjetnostna občutljivostna analiza (medsebojna odvisnost meril).</p>	<p>Osnovni model: model ocenjevanja vrednosti. Metoda: metoda utežene vsote. Metoda uteževanja: uteževanje z upoštevanjem razpona. Metoda ocenjevanja: delne vrednostne funkcije.</p>	<p>Merila koristi: - ACR20, - ACR50 - ACR70, - mTss.  Merila tveganja: - neželeni učinki-infekcije in resni neželeni učinki, - smrt, - tuberkuloza, - malignosti.</p>	<p>Raziskava kaže, da dodelitev različnih uteži in različnih načinov uteževanja vpliva lahko pomembno vpliva na variabilnost rezultatov in pristranost pri izgradnji in uporabi modela. Pri izgradnji in implementaciji modelov za pomoč pri odločanju v zdravstvu na podlagi pristopa MCDA je smiselno sodelovanje tako strokovnjakov s področja zdravstva kot s področja odlčitvene teorije in ekonomije vedenja. Pri uporabi modelov na osnovi pristopa MCDA je smiselno nazadnje izvesti tudi (kompleksne) občutljivostne analize za preverjanje negotovosti parametrov v modelu.</p>
<p>Migliore A. et al. 2015 (49)</p>	<p>Predstaviti možnost uporabe pristopa MCDA v kliničnem okolju kot t.i. klinična MCDA (ang. clinical MCDA, CMDA), na primeru dveh modelov za pomoč pri odločanju o učinkovitosti in varnosti zdravil za zdravljenje osteoporoze in revmatoidnega artritisa.</p>	<p>Uporabnost in nujnost MCDA za reševanje kompleksnih problemov v zdravstvu. Predlog modela CMDA.</p>	<p>Osnovni model: ni razviden. Metoda: ni razvidna. Metoda uteževanja: ni razvidna. Metoda ocenjevanja: ni razvidna.</p>	<p>Merila: - klinična učinkovitost, - varnost, - aplikacija zdravila, - kakovost dokazov.</p>	<p>Uporaba modelov za pomoč pri odločanju po pristopu MCDA postaja vse bolj razširjena, saj tak pristop predstavlja enega najbolj točnih načinov za reševanje kompleksnih problemov odločanja. Uporaben je tudi v kliničnem okolju, ker omogoča simultano primerjavo kliničnih izidov in ovrednotenje rezultatov skozi čas. Največjo omejitev pri uporabi v kliničnem okolju predstavlja relativnost uporabljenih meril in doseganje soglasja o merilih, njihovih utežeh in dokazih iz kliničnih raziskav. Kljub temu klinična MCDA omogoča izbiro najustrežnejšega načina zdravljenja na podlagi popolnega nabora informacij, vključenih v model.</p>

<p>Tervonen T. et al. 2015 (50)</p>	<p>Preizkusiti uporabo pristopa MCDA za oceno tveganja in koristi zdravil na primeru statinov (atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin in simvastatin).</p>	<p>MCDA metoda omogoča utemeljitev izbire odločevalcem, saj sprejme kompromis med koristmi in tveganji različnih zdravljenj. V študiji prikažejo prednosti in slabosti posameznih korakov postavitve modela in način uporabe podatkov iz kliničnih študij pri modeliranju. Prikažejo različne načine določanja uteži; uteži določa z vedno bolj komplicirano metodo, ki pa daje vedno bolj natančne ocene uteži (najprej uteži ni, nato so rangi, nato so kompleksnejši matematični izračuni). Ne glede na to, kako natančno so zastavili uteži merilom, je bil isti statin priporočen kot najboljša izbira. So pa na tak način razumeli, kaj bolj in kaj manj vpliva na to odločitev; npr. merilo povišanje transaminaz je nepomembno, medtem ko je merilo verjetnost za smrt zelo močno.</p>	<p>Osnovni model: model ocenjevanja vrednosti. Metoda: metoda utežene vsote. Metoda uteževanja: uteževanje z upoštevanjem razpona.  Metoda ocenjevanja: delne vrednostne funkcije.</p>	<p>Merila tveganja: - miokardni infarkt, - možganski infarkt, - splošna umrljivost, - mialgija, - povišanje transaminaz, - povišanje citokinaz.</p>	<p>Rezultati različnih uteževanj meril so pokazali, da ko so uteži bolj natančne, rezultati ostanejo enaki, kot če so te bolj površne, saj merilo splošne umrljivosti v obeh primerih pretehta rezultat, medtem ko je npr. povišana vrednost transaminaz tako nepomembno merilo, da bi ga lahko izločili. V obeh primerih je najbolj smiselno zdravljenje z vidika varnosti zdravljenje z atorvastatinom, simvastatinom in fluvastatinom, ki imajo v vseh analizah največjo verjetnost, da bodo preferenčni. Pristop MCDA ponuja okvir za eksplicitno in transparentno primerjavo tveganj in koristi številnih zdravstvenih tehnologij. Raziskovalci menijo, da bo pristop MCDA pomembno orodje za vodenje odločitev, ko se bo za odločanje v zdravstvu uporabljala skupaj s podatki o relativni učinkovitosti in rezultati metaanaliz.</p>
-------------------------------------	--	--	--	---	---

Hsu J.C. et al. 2015 (51)	Z uporabo pristopa MCDA kvantitativno ovrednotiti tveganja in koristi uporabe peroralnih zaviralcev fosfodiesteraze tipa 5 (PDE-5) za zdravljenje erektilne disfunkcije.	Metoda MCDA celovito in sistematično ocenjuje in primerja tveganja in koristi za več različnih alternativ zdravljenja. Z odločitvenim drevesom se lahko merila koristi in tveganj razdelijo v posamezna podmerila, glede na učinke zdravljenja, relevantne podskupine ali interakcije.	Osnovni model: model ocenjevanja vrednosti. Metoda: AHP. Metoda uteževanja: AHP. Metoda ocenjevanja: ocenjevalna lestvica.	Merila koristi: Splošni model: - splošno izboljšanje erektilne funkcije. Specifični model: - domena erektilne funkcije, - sposobnost za spolni odnos, - trajanje erekcije.  Merila tveganja: Splošni model: - vsi neželeni učinki. Specifični model: - resni neželeni učinki, - glavobol, - zardevanje, - dispepsija.	Rezultati so pokazali, da je po splošnem modelu najboljša izbira glede na koristi in tveganja vardenafil (0,568), po specifičnem modelu pa tadalafil (0,602). Rezultate je potrdila tudi občutljivostna analiza. Zdravniki in pacienti morajo izbiro zdravljenja pogosto opraviti ad hoc, brez neposrednih dokazov o koristih in tveganjih zdravljenja. Z razvitima modeloma na pristopu MCDA pa lahko skupaj utemeljeno izberejo najbolj optimalno zdravljenje, tudi na podlagi zelo specifične primerjave zdravil glede na tveganja in koristi.
Wen S. et al. 2014 (52)	Predstaviti rešitve za upoštevanje negotovosti podatkov iz kliničnih raziskav pri uporabi pristopa MCDA pri oceni koristi in tveganja različnih možnosti zdravljenja na primeru zdravila kot dopolnilnega zdravljenja revmatoidnega artritisa v primerjavi s placebom.	V MCDA metodi sta 2 tipa negotovosti: - subjektivnost same MCDA metode; razlike v ocenjevanju, uteževanju, selekciji meril - občutljivostna analiza, - variabilnost kliničnih podatkov, verjetnostno modeliranje.  Statistična pristopa za vključitev negotovosti podatkov: - delta metoda (preprosta, hitrejša), Monte-Carlo metoda simulacij (bolj računska, ožji interval zaupanja, pri večjih vzorcih zelo podobni rezultati).	Osnovni model: model ocenjevanja vrednosti. Metoda: metoda utežene vsote. Metoda uteževanja: kompleksna metoda. Metoda ocenjevanja: kompleksna metoda.	Merila koristi: - ACR20, - ACR50 - ACR70, - mTss, - infekcije, - resni neželeni učinki.  Merila tveganja: - smrtnost, - tuberkuloza, - malignosti.	Z obema pristopoma je mogoče kvantificirati vpliv negotovosti podatkov na končno oceno koristi in tveganja zdravila in s tem podpreti odločitveni proces. Hkrati nista uporabna za modeliranje meril, kot je npr. etični vidik, saj bi takšno merilo v modelu MCDA morali uporabiti drugače. Delta metoda omogoča zaprto obliko kvantificiranja končne ocene, medtem ko je metoda Monte-Carlo bolj računsko zahtevna. Kljub vsemu statistični modeli ne morejo popolnoma nadomestiti človeške presoje, so le referenca in pomoč pri komunikaciji med odločevalci, predstavniki industrije in splošno javnostjo.

<p>Ramli A. et al. 2013 (53)</p>	<p>Z lokalno razvito metodo ocenjevanja na osnovi pristopa MCDA (metodo MAST) v Maleziji razvrstiti statine po prioriteti financiranja glede na njihovo korist in utež uporabnosti.</p>	<p>Prvi poskus aplikacije MCDA metode v Maleziji. Merila so zbrana in ocenjena glede na njihovo pomembnost. Zagotavlja se večja objektivnost, sistematičnost, transparentnost odločanja o zdravilih. Potencial odločanja od spodaj (bottom-up).</p>	<p>Osnovni model: model ocenjevanja vrednosti. Metoda: metoda utežene vsote. Metoda uteževanja: razporeditev 100 točk Metoda ocenjevanja: ocenjevalna lestvica.</p>	<p>Merila Učinkovitost: - klinična učinkovitost, - srednjeročni in dolgoročni učinki. Varnost : - interakcije, - resni stranski učinki, - dokazi. Aplikacija zdravila: - formulacije in jakosti zdravila, - št.odobrenih indikacij, - pogostost aplikacije, - pogostost stranskih učinkov, -interakcije s hrano, - prilagoditve odmerkov. Ekonomski (stroški).</p>	<p>Najvišjo utež je imelo merilo učinkovitost (32,6 %), najmanjšo pa ekonomski vidik (17,1 %). Najvišjo končno oceno sta imela atorvastatin in simvastatin, nato lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, najnižjo pa fluvastatin. Na podlagi rezultatov te raziskave je atorvastatin priporočen kot zdravilo 1. izbora za zdravljenje hiperholesterolemij v Maleziji in je tudi financiran. Novo orodje MAST omogoča prikaz in organizacijo podatkov in tako prispeva k večji usklajenosti in sprejemljivosti odločitev. Možna je njegoa aplikacija na druge terapevtske skupine, prav tako se lahko vključijo spremembe posameznih meril.</p>
<p>Singh S. et al. 2006 (54)</p>	<p>S pristopom MCDA ugotoviti, kako verjetnost za okužbo žrela s streptokokom A vpliva na predpisovanje antibiotikov, kot eden najpogostejših vzrokov obiska splošnega zdravnika.</p>	<p>AHP za tehtanje med tveganji in koristi večih alternativ, analiza z vidika osebnega zdravnika, cilj je identifikacija optimalnega zdravljenja vnetega grla.</p>	<p>Osnovni model: model ocenjevanja vrednosti. Metoda: AHP. Metoda uteževanja: AHP. Metoda ocenjevanja: pravilo palca.</p>	<p>4 merila: - skrajšanje bolezni, - preprečitev infekcijskih zapletov, - minimiziranje neželenih učinkov antibiotikov, - optimizacija uporabe antibiotikov.</p>	<p>V osnovni analizi, kjer so bila vsa merila enako utežena, so ugotovili, da je pri bolnikih, kjer je verjetnost streptokokne okužbe nizka, najbolj preferiran ukrep brez testiranja in brez zdravljenja. Pri bolnikih s srednjo verjetnostjo streptokokne okužbe sta enako smiselna dva ukrepa: izvedba kulture žrela ali izvedba hitrega testa in zdravljenje ob pozitivni kulturi oz. testu. Pri bolnikih z visoko verjetnostjo za streptokokno okužbo sta najbolj smiselna izvedba hitrega testa in dodatno še kulture ob negativnem testu, ter zdravljenje v primeru pozitivnega testa oz. kulture. Pri drugačni utežitvi meril bi model lahko dal drugačne rezultate, predvsem pri dodelitvi večje teži optimizaciji uporabe antibiotikov.</p>



### 4.1.3 Primeri uporabe pristopa MCDA pri odločitvah o soodločanju pri zdravljenju

Raziskave, ki so obravnavale uporabo pristopa MCDA pri soodločanju o zdravljenju, so bile 4. Vse raziskave so bile objavljene po letu 2010. V vseh primerih je bil uporabljen MCDA model ocenjevanja vrednosti (*ang. value measurement model*). V dveh primerih je bil MCDA pristop uporabljen na področju preventive, in sicer za presejalne teste raka na prostati in za izbiro kontracepcije. Preostali dve študiji sta obravnavali zahtevne odločitve o zdravljenju depresije in raka. V treh študijah so se z MCDA metodo odločali (tudi) sami pacienti.

Preglednica 4: Podroben pregled raziskav praktičnih primerov odločitev o soodločanju pri zdravljenju

Prvi avtor in leto ter referenca	Namen MCDA raziskave	Utemeljitev uporabe MCDA metode	Opis modela	Uporabljena merila	Zaključki
Linkov F. et al. 2017 (55)	Izgradnja MCDA modela za pomoč pri odločanju o izbiri zdravljenja pacientov z vestibularnim švanomom (VS).	Kombinacija kliničnih dokazov in pacientovih vrednot za izbiro ustrezne alternative zdravljenja. Pacienta se informira s strani strokovnjakov in kliničnih podatkov, gre za soodločanje o poteku zdravljenja. Ustrezna izbira zdravljenja je zahtevna odločitev, povezana s tesnobo, ali je odločitev prava.	Osnovni model: model ocenjevanja vrednosti. Metoda: ni razvidna. Metoda uteževanja: ni razvidna. Metoda ocenjevanja: ni razvidna.	8 izpostavljenih meril: - zdravniki/zdravstveni sistem, - neželeni učinki (izguba sluha, paraliza obraza), - učinkovitost zdravljenja, - umrljivost, - družina/drugi ljudje, - anksioznost, - kakovost življenja, - pooperativni simptomi.	Raziskava predstavlja prvi poskus izdelave odločitvenega modela MCDA za zdravljenje pacientov z VS. Ogrodje MCDA, ki služi kot osnova za izgradnjo modela, obsega 4 ravni; raven pacienta, 3 alternative zdravljenja (operacija; popolna odstranitev, radiokirurgija (SRS), radioterapija (SRT), kontrola tumorja in konzervativni menedžment; spremljanje tumorja) ter potencialna tveganja in koristi zdravljenja. Ogrodje zajema 8 meril, ki so jih izpostavili pacienti z VS. S pomočjo modela so uspeli upoštevati več meril pri odločanju o vrsti zdravljenja pacientov z VS, vendar ostaja izziv v dodatnem upoštevanju stroškovnega vidika.

<p>French R.S. et al. 2014 (56)</p>	<p>Predstavitev razvoja spletne aplikacije "moje kontracepcijsko orodje" (ang. MCT, My contraception tool), ki predlaga ustrežno metodo kontracepcije (tudi uporabo peroralnih kontraceptivov) glede na posameznikove preference na osnovi pristopa MCDA.</p>	<p>MCDA metoda razčleni kompleksne probleme/vprašanja na obvladljive komponente, predlaga opcijo glede na verjetnost želenega izida in relativne utežitve s strani uporabnika.</p>	<p>Osnovni model: model ocenjevanja vrednosti. Metoda: metoda utežene vsote. Metoda uteževanja: skala. Metoda ocenjevanja: ocenjevalna lestvica.</p>	<p>Ključni sta dve merili: - pojavnost neželene nosečnosti, - učinkovitost preprečevanja spolno prenosljivih bolezni.  Dodatna podporna merila: - koristi metode kontracepcije (manj boleče menstruacije, manj aken ipd.), - neželeni učinki (slabost, porast telesne teže, glavoboli ipd.), - drugi moteči dejavniki za pacienta (obisk zdravnika, časovna doslednost jemanja, zanašanje na partnerja itd.).</p>	<p>Orodje je namenjeno samostojni uporabi doma ali skupaj z zdravstvenimi delavci v okviru preventive. Uporabljajo ga zdravi ljudje, ki so s tem vključeni v odločitveni proces o izbiri ustrežne metode kontracepcije (tudi uporabe kontraceptivov).  Takšna orodja za pomoč pri odločanju so sprejemljiva za uporabnike, vendar so dokazi o njihovem vplivu na kakovost odločanja o metodi kontracepcije pomanjkljivi.</p>
<p>Hummel M.J. et al. 2012 (57)</p>	<p>S pristopom MCDA izbrati ustrezne izide zdravljenja depresije, ki so pomembni s strani pacientov, psihiatrov in psihoterapevtov ter ugotoviti, katere so preferenčne nefarmakološke alternative zdravljenja depresije.</p>	<p>Metoda MCDA se uporablja za utemeljeno izbiro preferenc. Model AHP s parnimi primerjavami ocenjuje pomembnost posameznih meril in tako omogoča njihovo uteževanje. Z večimi ponovitvami odločanja se zagotavlja konsistenca odločanja posameznika in skupine.</p>	<p>Osnovni model: model ocenjevanja vrednosti. Metoda: AHP. Metoda uteževanja: AHP. Metoda ocenjevanja: ocenjevalna lestvica.</p>	<p>Izbrana relevantna merila: - učinkovitost (odgovor na zdravljenje, remisija, ni ponovitve epizode), - kakovost življenja (socialne funkcije, kognitivne funkcije, odsotnost anksioznosti), - neželeni učinki.</p>	<p>Zbranih je bilo 11 izidov zdravljenja depresije, vezanih na učinkovitost zdravljenja, kakovost življenja in neželene učinke. Tako pacienti kot strokovnjaki so kot 6 najpomembnejših izbrali: odgovor na zdravljenje, kognitivna funkcija, socialna funkcija, odsotnost anksioznosti, remisija in odsotnost relapsa. Največja razlika v dodeljenih utežeh se je pokazala v izidih: odgovor na zdravljenje, ki je bil veliko bolj pomemben pacientom, in remisija, ki je bila veliko bolj pomembna strokovnjakom. Metoda AHP se je izkazala kot uporabna za iskanje preferenc zdravljenja.</p>

Cunich M. et al. 2011(58)	Zgraditi nov model MCDA z uporabo na MCDA temelječega spletnega programa Annalisa za pomoč pri odločanju o ustrezni preventivni metodi za preprečevanje raka na prostati glede na posameznikove preference v Avstraliji (ALProst) in pilotno testirati izgrajen model.	Metoda je enostavna, vizualno pregledna in povsod dostopna, saj gre za spletno aplikacijo, ki integrira dokaze in posameznikove preference.	Osnovni model: model ocenjevanja vrednosti. Metoda: metoda utežene vsote. Metoda uteževanja: skala. Metoda ocenjevanja: ocenjevalna lestvica.	Merila koristi - učinkovitost presejalnega testa.  Merila tveganja: - nepotrebna biopsija, - prediagnosticiranje (diagnosticiranje bolezni pri zdravih), - prebavne težave.	Zdravniki orodje ocenjujejo kot enostavno za uporabo in kot takšno, ki omogoča uspešno združevanje kliničnih podatkov in individualnih preferenc pri izbiri najboljše preventivne metode na kvantitativen način.
---------------------------	--	---	--	---	--

#### 4.1.4 Primeri uporabe pristopa MCDA pri odločitvah o vlaganju v razvoj zdravila

Pregledali smo 3 raziskave, ki so obravnavale uporabo pristopa MCDA pri odločitvah o vlaganju v razvoj zdravila. Vse raziskave so bile objavljene v zadnjih letih, to je po letu 2015. V vseh primerih je bil uporabljen MCDA model ocenjevanja vrednosti (*ang. value measurement model*). Odločali so se o razvoju zdravil za avtoimune bolezni, revmatoidni artritis in multiplo sklerozo; iskali so optimalno kombinacijo učinkovin spazmolitikov in nenazadnje, z metodo MCDA so želeli preučiti potencial novih zdravil in tehnologij za zmanjšanje uporabe antibiotikov.

Preglednica 5: Podroben pregled raziskav praktičnih primerov odločitev o vlaganju v razvoj zdravila

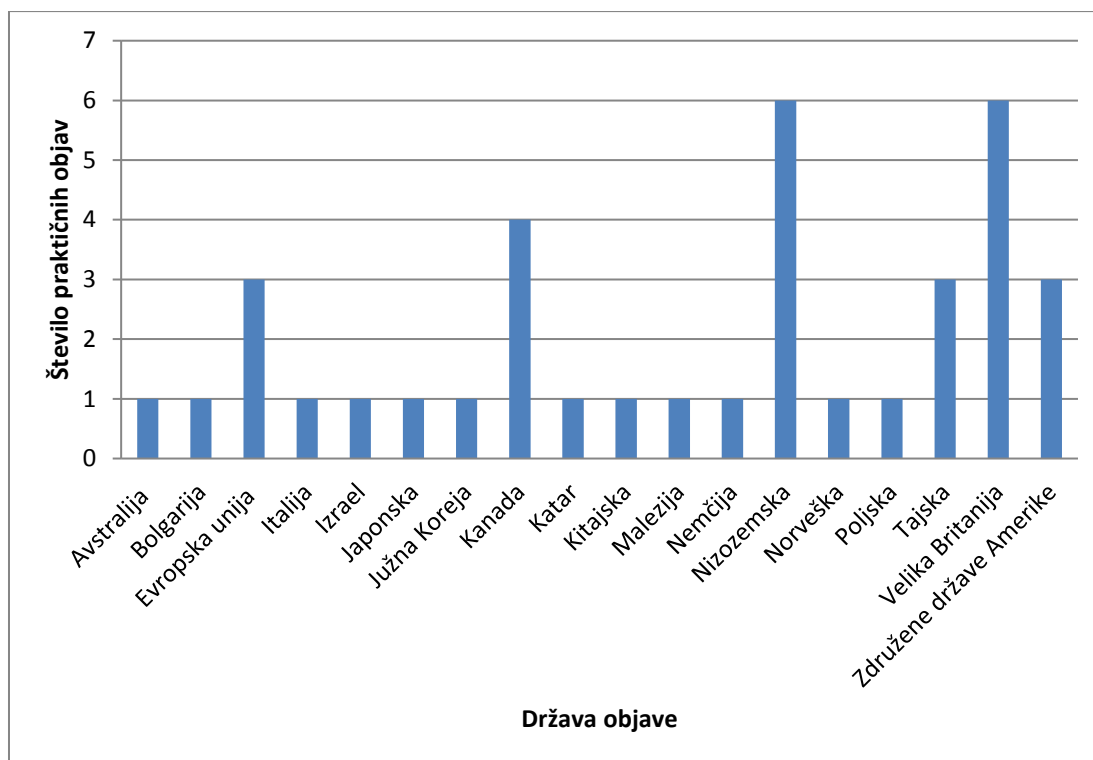
Prvi avtor in leto ter referenca	Namen MCDA raziskave	Utemeljitev uporabe MCDA metode	Opis modela	Uporabljena merila	Zaključki
de Greef-van der Sandt I. et al. 2016 (59)	S pristopom MCDA razviti transparentno orodje za kvantitativno vrednotenje in primerjavo koristi in tveganj solifenacina, mirabegrona in njune kombinacije za zdravljenje prekomerno aktivnega sečnega mehurja (urospazmolitiki). Z modelom MCDA kvantificirati dodano vrednost uporabe kombinacije solifenacina in mirabegrona v primerjavi z monoterapijo z enim izmed njiju za izbiro ustrezne učinkovine za nadaljnjo fazo razvoja zdravila.	Z metodo MCDA se presega tradicionalna statistična analiza posameznih meril, omogoča celostno, bolj transparentno in kvantitativno oceno izbranega zdravljenja.	Osnovni model: model ocenjevanja vrednosti. Metoda: metoda utežene vsote. Metoda uteževanja: skala. Metoda ocenjevanja: ocenjevalna lestvica.	Merila: Učinkovitost: - povprečni volumen uriniranja, - pogostost uriniranja, - kvaliteta življenja (QoL).  Varnost: - srčni utrip, - krvni tlak, - resni neželeni učinki.  Toleranca: - neželena učinka; suha usta, zaprtje.	Model MCDA se je izkazal kot uporaben kvantitativni pristop za usmeritev v nadaljnji razvoj zdravila v III. fazi razvoja: kot najprimernejše zdravljenje z urospazmolitiki se je izkazala kombinacija solifenacina 5 mg in mirabegrona 50 mg, saj je bolj učinkovita od obeh monoterapij.

<p>Nwokoro E. et al. 2016 (60)</p>	<p>S pomočjo strokovnega mnenja in mnenja predstavnikov farmacevtske industrije ter z uporabo pristopa MCDA oceniti potencial antibiotikom alternativnih zdravstvenih tehnologij za zmanjševanje klinične uporabe in potrebe po tradicionalnih antibiotikih v naslednjih 10-20 letih. Dodatno tudi napovedati, na katere segmente antibiotikov bi alternativne tehnologije lahko vplivale.</p>	<p>MCDA je precej robusna metoda za obvlado kompleksnih in razdrobljenih informacij, omogoča problemsko razdelitev na manjša in bolj obvladljiva vprašanja, ki so evalvirana na podlagi vnaprejšnjih meril. Oblikovanje MCDA metode kot dogovor med akademskimi in industrijskimi partnerji, ocenjevalci niso imeli dostopa do vnaprejšnjega pregleda literature.</p>	<p>Osnovni model: model ocenjevanja vrednosti. Metoda: metoda utežene vsote. Metoda uteževanja: ni uteževanja. Metoda ocenjevanja: ocenjevalna lestvica.</p>	<p>Ocenitev treh meril: - ocenjena potreba po antibiotikih, - stroški razvoja, - hitrost prihoda na trg v letih.  Enaka utežitev vseh meril.</p>	<p>Izmed identificiranih 10-ih alternativnih tehnologij imajo velik potencial za zmanjševanje uporabe antibiotikov cepiva in diagnostika infekcij, srednji potencial fekalna mikrobiotska transplantacija in uporaba probiotikov, ostalih 6 tehnologij (terapevtska protitelesa, antimikrobni peptidi, antibiotski biomateriali, antimikrobni nanodelci, antiviralni materiali, bakteriofagi) pa imajo majhen potencial. Kljub potencialu določenih tehnologij za zmanjšanje uporabe antibiotikov se bo potreba po antibiotikih zmanjšala le na omejenem področju npr. streptokoke infekcije s cepljenjem v sklopu poceni generičnih zdravil. Zato še vedno obstaja potreba po razvoju novih antibiotikov.</p>
<p>Nixon R et al. 2016 (61)</p>	<p>Primerjati dve ogrodji za strukturiranje problema odločanja o koristih in tveganju zdravljenja na primeru zdravljenja multiple skleroze z natalizumabom: orodje ProACT-URL na podlagi pristopa MCDA ter orodje BRAT na podlagi utežene neto klinične koristi.</p>	<p>Ocena koristi in tveganj je nujna pri razvoju in vzdrževanju zdravil, pogosto je opisna. MCDA omogoča ustrezno orodje ProACT-URL kot odločitveni vodič v 8-ih korakih (Problems, Objectives, Alternatives, Consequences, Trade-offs, Uncertainty, Risk attitudes, and Linked decisions); strukturiran BRAT pristop zasleduje transparentno, konsistentno, sledljivo odločanje, omogoča učinkovito komunikacijo med deležniki, ki sami podajo končno odločitev, orodje je močno in fleksibilno, a na račun večje kompleksnosti.</p>	<p>Osnovni model: model ocenjevanja vrednosti. Metoda: metoda utežene vsote. Metoda uteževanja: uteževanje z upoštevanjem razpona. Metoda ocenjevanja: ocenjevalna lestvica.</p>	<p>Merila koristi - ponovitve, - napredovanje invalidnosti, - priročnost aplikacije.  Merila tveganja: - infekcije (PML, herpes), - reproduktivna toksičnost, - toksičnost za jetra (transaminaze), - druge reakcije (hipersenzitivne, gripa).</p>	<p>Oba načina strukturiranega ocenjevanja koristi in tveganj zdravljenja za zdravljenje z natalizumabom sta dala podobno končno oceno. ProACT-URL je kot običajen pristop MCDA bolj generičen in prilagodljiv na katerokoli tehnologijo. BRAT z oceno utežene neto klinične koristi pa je poseben primer MCDA, ki je podoben razširjeni oceni števila pacientov, ki jih je potrebno zdraviti, da preprečimo en zaplet (t.i. number needed to treat, NNT) in je zato enostavnejši za razumevanje kot običajen pristop MCDA ter uporaben takrat, ko se izidi merijo na binarno.</p>

## 4.2 Analiza vsebine izbranih raziskav

V nadaljnjih poglavjih so predstavljeni rezultati vsebinske analize izbranih raziskav o praktični uporabi pristopa MCDA, ne glede na vrsto odločitve, za katero je bil v posamezni raziskavi uporabljen. Prikazane so države, v katerih je pristop MCDA uporabljen, vrste vrednotenih zdravil, vrste izbranih MCDA metod, metod uteževanja in metod ocenjevanja ter zastopanost posameznih meril za odločanje.

Metodo MCDA so uporabljali in raziskovali v 17 različnih državah, kot je razvidno iz slike 5. Najpogosteje so raziskave izvedli v Združenih državah Amerike, Kanadi in državah Evropske unije, med katerimi izstopa Nizozemska. Slika 5 kaže, da so redkejša analiza MCDA metode v Aziji in Afriki.

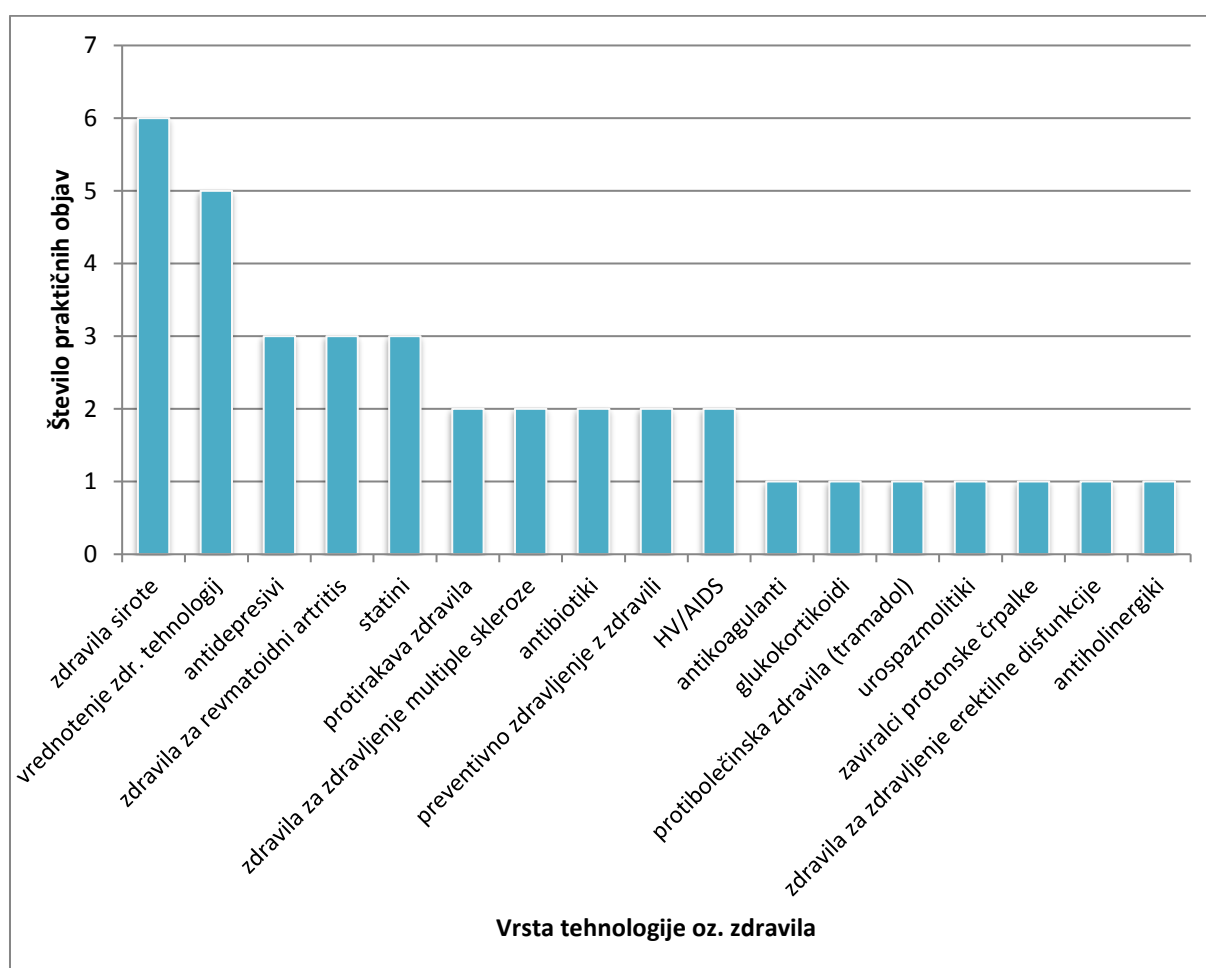


Slika 5: Analiz praktičnih primerov po državi objave (N=37).

#### 4.2.1 Analiza raziskav na podlagi vrste zdravil

Iz izbranih raziskav, ki predstavljajo praktično uporabo MCDA pristopa v različnih zdravstvenih sistemih, so bile zajete različne vrste zdravil (slika 6). Najbolj zastopana zdravila so bila zdravila sirote (16,2 %), zdravila skupaj z drugimi tehnologijami (13,5 %), antidepresivi, zdravila za revmatoidni artritis kot monoklonska protitelesa in statini (8 %).

Znotraj raziskav, ki so obravnavale odločanje o razvrščanju in financiranju zdravil, jih 42 % obravnava zdravila sirote, četrtnina raziskav pa se osredotoča na vrednotenje več zdravstvenih tehnologij hkrati, npr. poleg zdravil še kirurško zdravljenje, radiološko zdravljenje in drugi pristope.

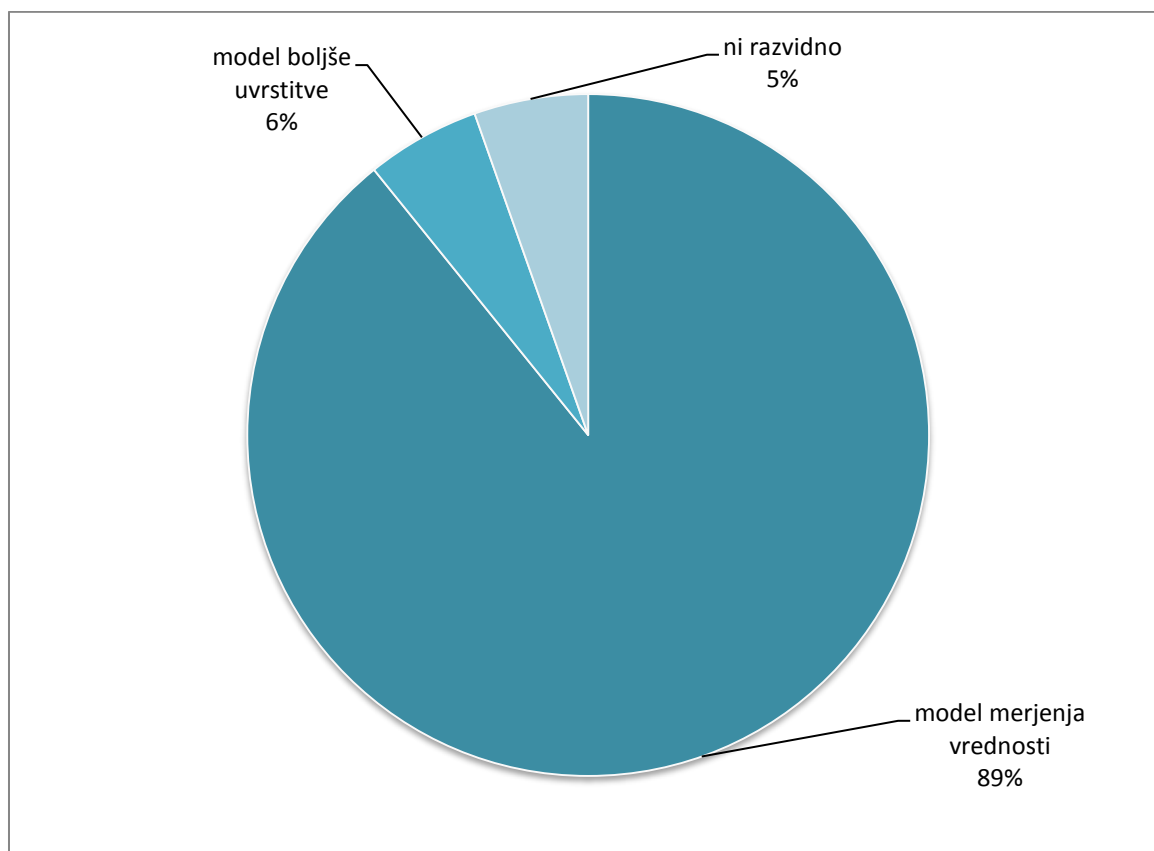


Slika 6: Analiza raziskav na podlagi vrste obravnavanih zdravil (N=37).

#### 4.2.2 Analiza raziskav glede na uporabljen model in metodo MCDA

V raziskavah s praktičnimi primeri sta bila uporabljena dva osnovna modela MCDA, in sicer model ocenjevanja vrednosti (*ang. value measurement model*) v 33-ih primerih ter model boljše razvrstitve (*ang. outranking model*) v dveh primerih. Modela cilja (*ang. goal programming*) v našem sistematičnem pregledu nismo zasledili pri nobenem primeru praktične uporabe pristopa MCDA. V dveh raziskavah uporabljen MCDA pristop ni bil jasno predstavljen in ni bilo mogoče ugotoviti, za kateri model gre. Kot krovno metodo so v polovici raziskav uporabili metodo utežene vsote (razporeditev 100-ih točk oz. uporaba določene ocenjevalne lestvice), v skupno tretjini pa metodo AHP in DCE.

Podobno razmerje smo zasledili tudi znotraj podskupine raziskav, kjer je bil pristop MCDA uporabljen pri odločanju o razvrščanju in financiranju zdravil (N=15), saj je bil v 86 % teh raziskav uporabljen model ocenjevanja vrednosti.



Slika 7: Analiza raziskav glede na uporabljen model MCDA pri vseh tipih odločitev v zdravstvu (N=37).

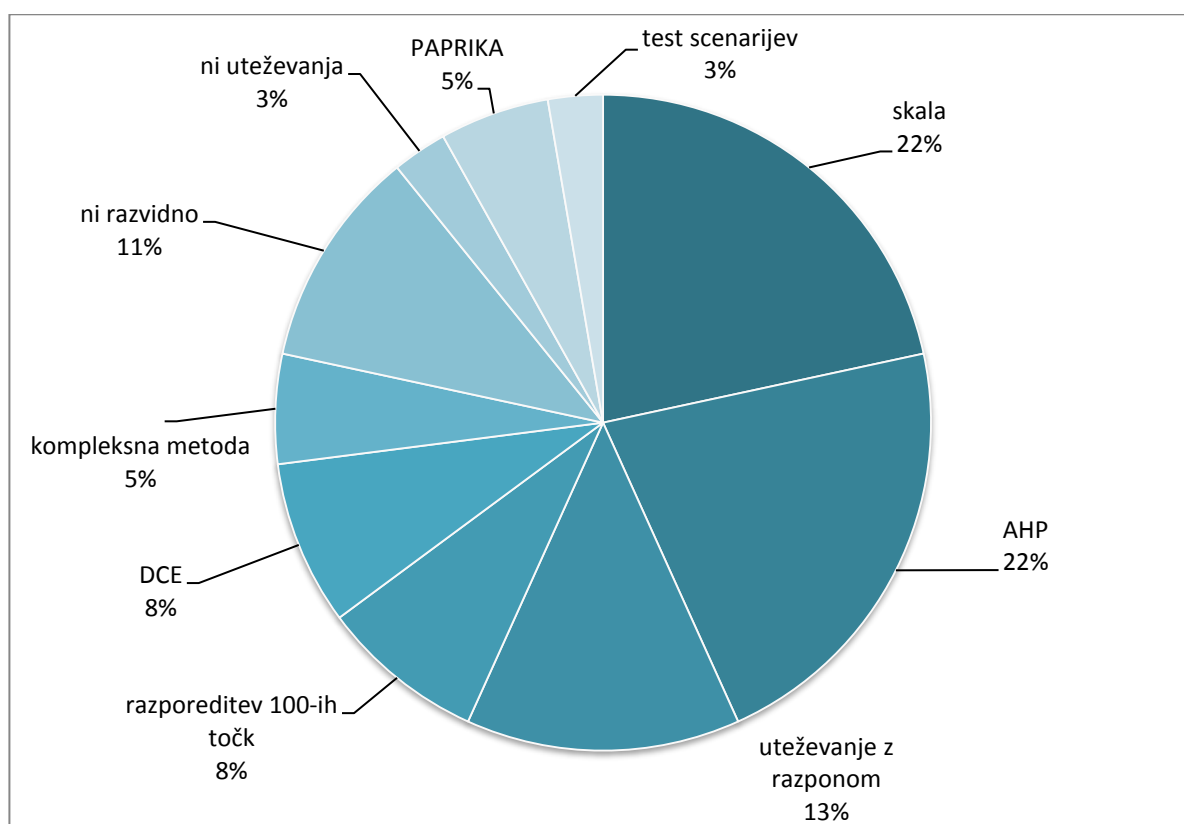


### 4.2.3 Analiza raziskav glede na metodo uteževanja

V raziskavah, ki predstavljajo uporabo pristopa MCDA za vrednotenje zdravil v praksi (N=37), so uporabljali različne metode uteževanja meril. V petini primerov je bila to metoda AHP in v podobnem deležu je bila uporabljena metoda direktnega uteževanja oz. linearne skala z različnim maksimalnim možnim številom točk, ki niso bile vedno poročane. Pogosto je bilo tudi uteževanje z upoštevanjem razpona (*ang. swing weighting*), uteževanje in ocenjevanje z metodo DCE in direktno uteževanje z razporejanjem 100-ih točk. V določenih raziskavah metoda uteževanja ni bila predstavljena oziroma uteževanje meril ni bilo izvedeno.

V podskupini raziskav, kjer je bil uporabljen model ocenjevanja vrednosti (N=33), je bila za uteževanje najpogosteje uporabljena metoda utežene vsote (razporeditev točk oz. ocenjevalna lestvica), in sicer pri 58 % raziskav.

V podskupini raziskav, ki so obravnavale praktično uporabo pristopa MCDA pri odločanju o razvrščanju in financiranju zdravil (N=15), je bilo za uteževanje najpogosteje uporabljeno direktno uteževanje – skala z različnimi vrednostmi (v 36 % primerov), v petini primerov pa metoda AHP, ki lahko služili tako za uteževanje kot za ocenjevanje.

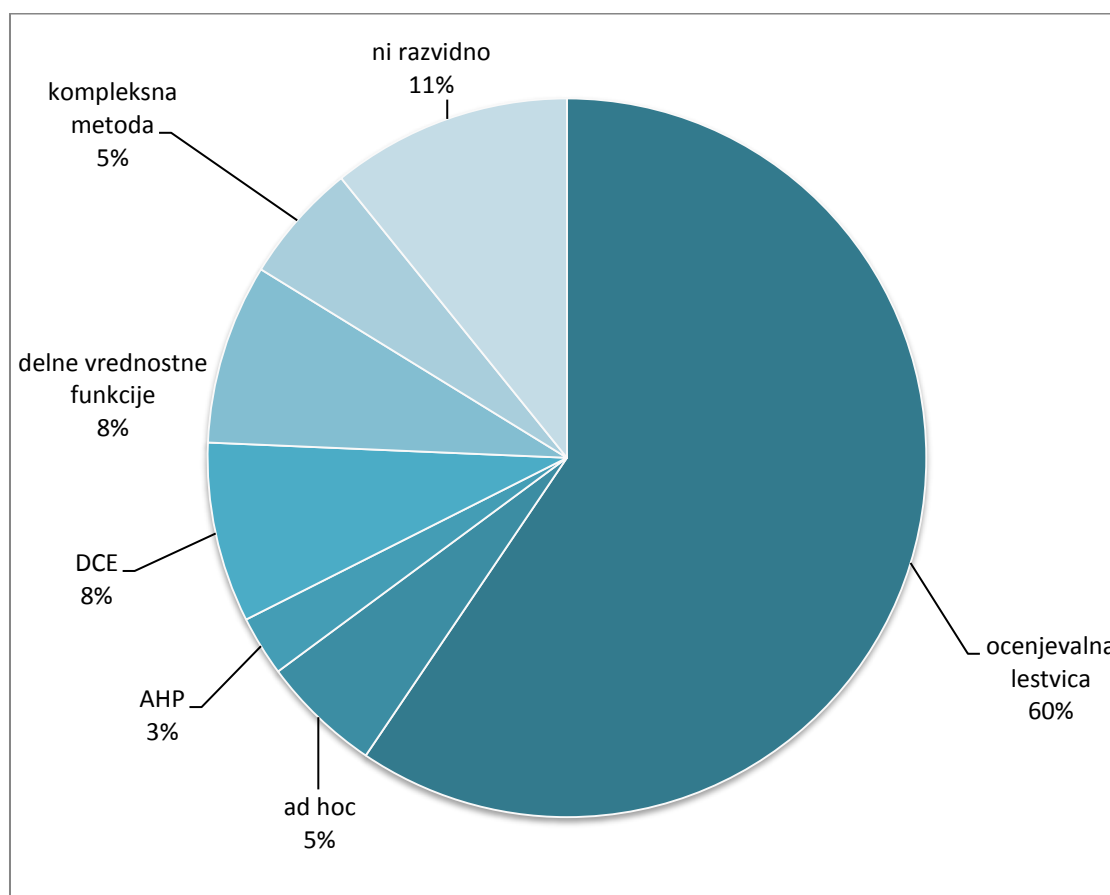


Slika 8: Analiza raziskav glede na metodo uteževanja MCDA pri vseh tipih odločitev v zdravstvu (N=37).

#### 4.2.4 Analiza raziskav glede na metodo ocenjevanja

Po, pred ali sočasno z uteževanjem meril pri pristopu MCDA poteka tudi ocenjevanje alternativ glede na izbrana merila, ki je bilo v izbranih raziskavah skoraj v 60 % izvedeno z ocenjevalno lestvico po predhodnem uteževanju. Pojavile so se tudi metode DCE, ki hkrati omogočajo uteževanje meril in ocenjevanje alternativ glede na merila, in metoda delne vrednostne funkcije po predhodnem uteževanju z upoštevanjem razpona (*ang. swing weighting*).

V dveh tretjinah podskupine raziskav, ki obravnavajo praktični primeru uporabe pristopa MCDA za razvrščanje in financiranje zdravil, se je za ocenjevanje meril uporabila ocenjevalna lestvica, ostale metode pa so bile manj pogoste.



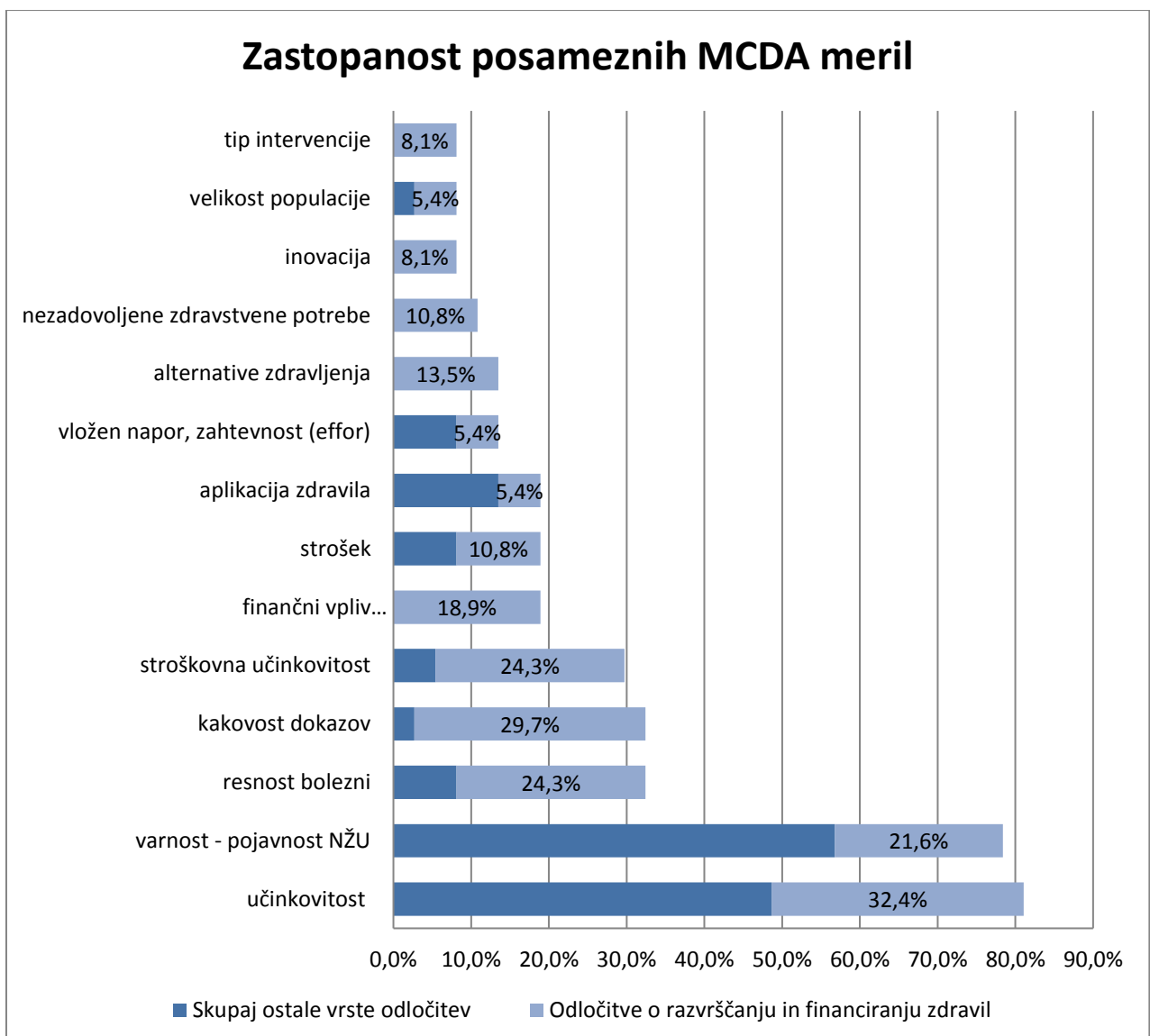
Slika 9: Analiza raziskav glede na metodo ocenjevanja MCDA pri vseh tipih odločitev v zdravstvu (N=37).

#### 4.2.5 Analiza raziskav glede na uporabljena merila

V skupno 37-ih raziskavah so upoštevali 25 različnih meril. Pri 80 % raziskav sta bili uporabljena merili učinkovitosti in varnosti, pri tretjini raziskav resnost bolezni, kakovost dokazov in stroškovna učinkovitost, ostala merila pa so uporabili v manj raziskavah. Slika 9

prikazuje zastopanost posameznih meril v raziskavah praktičnih primerov MCDA, pri čemer so prikazana le merila, ki so jih zajeli v vsaj treh raziskavah.

Pri podskupini raziskav, ki so obravnavale primer uporabe MCDA pri odločanju o razvrščanju in financiranju zdravil, so bila merila za odločanje bolj podrobno razdelana. Ključni merili sta bili učinkovitost in kakovost dokazov, tj. zanesljivost in veljavnost podatkov iz kliničnih raziskav. Zelo pogosto zastopana merila (v več kot polovici objav) so bila še stroškovna učinkovitost, resnost bolezni, varnost zdravila, finančni učinek in prisotnost alternativ zdravljenja.



**Slika 10:** Analiza raziskav glede na uporabljena merila MCDA pri odločitvah o razvrščanju in financiranju zdravil (N=15) in pri ostalih tipih odločitev v zdravstvu (N=22).

## 5 RAZPRAVA

Zaradi naraščajočih stroškov za zdravljenje z zdravili in zaradi omejevanja njihovega financiranja se je po svetu, tudi na področju zdravil, začel uveljavljati pristop MCDA. Ta se je sprva uveljavljal teoretično, s smernicami in pregledi literature o uporabi pristopa MCDA na področjih izven zdravstva, kot so okoljevarstvo, energetika, gradbeništvo itd., na podlagi katerih so se iskali načini uporabe tudi za področje zdravstva. Sledila je praktična uporaba MCDA v obliki pilotnih raziskav in gradnje modelov za različne tipe odločitev v zdravstvu, na področju zdravil pa za štiri vrste odločitev: o vlaganju v razvoj zdravil, o njihovem financiranju in razvrščanju, o njihovem predpisu in o soodločanju pri zdravljenju (19, 21). V našem sistematičnem pregledu smo ugotovili, da se pristop MCDA najpogosteje uporablja, skupno v 80 %, pri odločitvah o predpisovanju zdravil in odločitvah o **razvrščanju in financiranju zdravil**. Prav slednje, imenovane tudi »reimbursement odločitve«, predstavljajo izziv v sodobnem svetu, kjer poskušajo posamezne države z omejenimi izdatki zagotoviti ustrezno preskrbo z zdravili.

Vedno večja uporaba pristopa MCDA pri odločitvah v zdravstvu in ožje na področju zdravil se kaže v naraščajočem številu objav, kar smo ugotovili tudi v naši raziskavi, saj se občuten porast števila objav kaže po letu 2013. MCDA pristop uporabljajo in raziskujejo predvsem v ZDA, Kanadi in državah Evropske unije, sploh državah zahodne Evrope z Nizozemsko in Veliko Britanijo na čelu. V slovenskem prostoru smo pristop MCDA zasledili pod terminom »večkriterijska odločitvena analiza«, v okviru posameznih raziskovalnih del na področju računalništva, ekonomije in kmetijstva. Naša raziskava se prva ukvarja z MCDA na področju zdravstva v Sloveniji; zanima nas, kako nam ta pristop lahko pomaga pri informiranih odločitvah o razvrščanju in financiranju zdravil.

Ob naraščajočem številu objav o uporabi pristopa MCDA pri odločitvah v zdravstvu sta bila pred našo raziskavo že opravljena dva sistematična pregleda, in sicer avtorjev *Marsh et al. 2014* in *Adunlin et al, 2015*, vendar sta bila njuna namena nekoliko drugačna: v prvem so se osredotočili na iskanje praktičnih primerov uporabe pristopa MCDA v zdravstvu na splošno in zajeli objavljene raziskave do avgusta 2013, v drugem pa je šlo za bibliometrično analizo objav, kjer so ugotavljali trende objav o MCDA v zdravstvu.

## 5.1 Analiza raziskav na podlagi vrste zdravil

Pristop MCDA je uporaben za mnoge vrste zdravil in za različne vrste odločitev o njih. Najobsežnejša je bila skupina zdravil sirot, znotraj katere se vidi največji potencial aplikacije obravnavanega pristopa. Ta zdravila imajo namreč posebni terapevtski pomen, so praviloma dražja in ne dosegajo klasičnih kriterijev stroškovne učinkovitosti, zaradi česar potrebujejo ločen model vrednotenja. Več avtorjev zagovarja uporabo pristopa MCDA za zdravila za redke bolezni; tako je bil s strani *Simoensa 2014* prepoznan kot rešitev pri umeščanju teh zdravil, ker je smiselno upoštevati več meril, tudi etične vidike ter vidike pacientov in družbe (62).

Poleg zdravil sirot je pomemben delež raziskav obravnaval druge zahtevne in drage skupine zdravil, kot so onkološka zdravila in zdravila za zdravljenje avtoimunih bolezni, revmatoidnega artritisa in multiple skleroze. Tudi v pregledu *Adunlina et al. 2016* so bila najbolj raziskana zdravila za zdravljenja raka, kajti število rakavih obolenj se povečuje, breme bolezni narašča, zato je potrebna hitra implementacija novih zdravil in preventiv za obvladovanje teh bolezni (63).

Ne nazadnje so uporabo pristopa MCDA raziskovali tudi znotraj že znanih in obsežnih skupin zdravil, kot so statini in antidepresivi. Tu je šlo predvsem za odločanje o predpisu zdravila, kjer so primerjali merila koristi in merila tveganj posameznih zdravil pri izbiri za zdravljenje.

V Sloveniji vrednotenje zdravstvenih tehnologij izvajata Komisija za razvrščanje zdravil na listo ZZZS za zdravila in Zdravstveni svet Ministrstva za zdravje za cepiva in druge zdravstvene tehnologije. Z enotnim postopkom vrednotenja vseh zdravil, cepiv in tudi širše tehnologije bi prispevali k večji transparentnosti, preglednosti in enostavnosti. Zato za slovenski prostor predlagamo enoten model, pri čemer bi se za specifična zdravila (npr. zdravila za redke bolezni) upoštevala enaka merila (npr. redkost bolezni, nezadovoljene zdravstvene potrebe, inovativnost zdravila, edinstvenost indikacije bi zajeli znotraj meril, ki veljajo za vsa zdravila), prilagodili pa bi utežitev posameznih meril za specifična zdravila (npr. manjša utež merilu stroškovna učinkovitost).

## 5.2 Analiza raziskav glede na uporabljen model in metodo MCDA

Poznamo tri glavne modele MCDA: model ocenjevanja vrednosti, ki razvrsti alternative glede na končno skupno vrednost; model boljše razvrstitve, ki parno primerja alternative po merilih in model doseganja cilja, kjer iščemo alternative, ki so najbližje zastavljenemu cilju. Daleč najbolj razširjen, uporabljen v skoraj 90 % raziskav, je bil **model ocenjevanja vrednosti**. Podobno velik delež (93 %) je bil ugotovljen v sistematičnem pregledu *Marsha et al. 2014* (64), prav tako večina avtorjev teoretičnih objav (20,65,66) za področje zdravstva priporoča uporabo modela ocenjevanja vrednosti, predvsem zaradi hkratnega upoštevanja več alternativ in meril, enostavne izvedbe in uporabe za odločevalce ter dobre predstavljivosti končnih rezultatov. Tudi v Sloveniji predlagamo izbiro modela ocenjevanja vrednosti, saj se je na področju zdravil izkazal za najbolj uporabnega. Izbira modela MCDA je odvisna od samega odločitvenega problema; v našem primeru ne želimo zdravil samo rangirati ali ločiti na »boljše in slabše«, ampak želimo oceniti vrednost vsakega posameznega zdravila, kar nam omogoča model ocenjevanja vrednosti.

Znotraj izbranega modela MCDA se uporabljajo posamezne metode. V polovici raziskav so se poslužili **metode utežene vsote**, verjetno zaradi njene preproste izvedbe in enostavnega razumevanja. Vendar zgolj razširjenost uporabe ni nujno ustrezen argument za izbiro najbolj optimalnega modela. Strokovnjaki izpostavljajo problematiko omejene sposobnosti primerjanja pomembnosti, zaradi česar imamo ljudje težave pri odločanju o več konceptih, v primeru MCDA o več merilih (67). Primerjanje več kot petih meril hkrati je miselno zahtevno in pogosto neuspešno. Zato za slovenski prostor predlagamo uporabo **metode diskretne izbire** ali **analitično hierarhični proces**, katerih so se skupno poslužili v tretjini raziskav našega sistematičnega pregleda. V primerjavi z drugimi metodami je odločanje bolj preprosto in naravno, saj lažje izberemo med dvema možnostima kot pri razponu na lestvici. Obe metodi se tako uporabljata za boljše izražanje preferenc odločevalcev kot direktno ad hoc odločanje. Merilom tudi enostavneje določimo uteži, ker jih uredimo v hierarhijo in se na vsakem koraku odločamo le med dvema (43). Metodi sta zelo fleksibilni, zajameta objektivne in subjektivne vidike odločitve ter tako bolje posnemata posameznikovo razmišljanje in odločanje. Poleg tega obstaja veliko število že vzpostavljenih spletnih platform in računalniških programov modelov na osnovi metod AHP in DCE, ki bi jih bilo mogoče zlahka privzeti in hitro uporabiti po prilagoditvi meril in uteži (63). Metoda AHP sicer v teoriji ne rabi imeti definiranih alternativ, vendar jih v praksi praviloma ima, kadar parno

odločanje poteka na dejanskih primerih alternativ, tako da model nastaja "in situ" - medtem ko vrednotimo alternative, nastaja tudi model. Metoda DCE ima v osnovi tudi predvidene serije vprašanj parnih primerjav, iz katerih se v nadaljevanju na podlagi odgovorov z regresijsko enačbo izračunajo uteži (lahko hkrati tudi ocene). V nekaterih primerih so uporabili parne primerjave na hipotetičnih zdravilih, v drugih so uporabili vprašanja, ki so izhajala direktno iz karakteristik alternativ - torej so metodo uporabili tako za sestavo modela "in situ" kot za sestavo bolj "generičnega modela", kjer vnaprejšnje poznavanje alternativ ni pomembno. Menimo, da je za slovenski prostor smiselna postavitev generičnega modela, kjer bi najprej zmodelirali preference na nivoju meril in ne na podlagi poznanih alternativ.

### **5.3 Analiza raziskav glede na metodo uteževanja in ocenjevanja**

Uteževanje in ocenjevanje sta ključna koraka MCDA pristopa, ki lahko potekata eden za drugim ali se izvajata hkrati. Pri tem se uporabljajo različne metode, saj enotnih smernic, katera metoda je najbolj primerna, ni; izbira metode je odvisna od problema odločanja in poznavanja alternativ. Predvsem je odvisna tudi od narave odločitvenega problema in možnosti izvedbe metode (19). V našem sistematičnem pregledu smo zasledili uteževanje z vnaprej opredeljeno skalo, metodo AHP ali uteževanje z razponom, v nekaj raziskavah je bilo uteževanje sklopljeno z ocenjevanjem, pogosto pa metoda uteževanja ni bila razvidna. Pri metodi ocenjevanja smo zasledili manjšo razdrobljenost metod, saj so se v 60 % raziskav poslužili ocenjevalne lestvice. Pri tem ni konsenza o najprimernejši skali, zato se pojavljajo lestvice z različni razponi, to so 5-, 7-, 9-, 10-, 11- ali celo 100-stopenjske lestvice. Koraka uteževanja in ocenjevanja sta bila v pregledanih 37-ih raziskavah večinoma ločena, hkrati sta potekala pri manj kot desetini raziskav, ki so zahtevale uporabo kompleksnejše metode diskretne izbire (DCE).

Pri aplikaciji pristopa MCDA v Sloveniji za uteževanje zagovarjamo metodo AHP, s katero enostavneje določamo uteži merilom, saj je odločanje med dvema možnostima lažje in bolj naravno. Za ocenjevanje pa predlagamo Likertovo ocenjevalno lestvico 1-5, ki je enostavna, lahko predstavljava, omogoča srednjo oceno in v slovenskem prostoru najpogostejša, ker jo poznamo iz izobraževalnega sistema. Pri tem je nujno, da se za vsako stopnjo na lestvici za vsako merilo posebej vnaprej natančno določi, kaj posamezna stopnja na lestvici predstavlja (npr. pri merilu učinkovitost bi stopnja 5 lahko predstavljala podaljšanje preživetja bolnika za 5 let ali pomembno izboljšanje simptomov) (65).

## 5.4 Analiza raziskav glede na uporabljena merila

Izhodišče MCDA pristopa je izbira ustreznih meril, na podlagi katerih ovrednotimo alternative. Merila morajo osvetliti različne vidike odločitve, biti celovita in se med seboj ne smejo prekrivati. Identificiramo jih s pregledom literature, s fokusnimi skupinami, s strokovnjaki in pacienti, z delavnicami s strokovnjaki ali pa se o njih odločijo raziskovalci sami (19). Pogosto gre za kombinacijo večih kvalitativnih metod, predvsem pregleda literature in fokusnih skupin s strokovnjaki, kar sta bili tudi najpogosteje izbrani metodi za določitev meril v našem sistematičnem pregledu, in sicer v tretjini študij. Druga tretjina meril je bila postavljena samo z literaturnim pregledom, petina pa na podlagi informacij iz predhodno objavljene navezujoče se študije, kjer so predstavili le kvalitativno metodologijo določanja in izbire meril oz. prvi korak izgradnje modela MCDA. Najpogosteje uporabljeni merili sta pričakovano bili učinkovitost in varnost (pojavnost neželenih učinkov). Znotraj odločitev o razvrščanju in financiranju zdravil se je pojavilo več raznolikih meril kot pri drugih tipih odločitev v zdravstvu (npr. odločitve o predpisu, ki so v glavnem upoštevale le merila učinkovitosti in varnosti). Med njimi je izstopalo merilo kakovost dokazov, saj je zelo pomembno opredeliti, na osnovi kakšnih podatkov se odločamo (ali gre za dvojno slepe klinične študije, ekspertna mnenja, literaturne podatke ali celo zgolj pravilo palca). Pogosto se je pojavilo tudi merilo resnost bolezni, ki se nanaša na nujnost pomoči, stadij bolezni, smrtnost in kvaliteto življenja ob bolezni. Dodatno so bila pri odločitvah o razvrščanju in financiranju zdravil pomembna stroškovna učinkovitost in ostala ekonomska merila, kot so finančni vpliv (na proračun države), strošek (uvedbe zdravila) ipd.

V raziskavah je bil izražen izziv upoštevanja teh meril, prvič zaradi njihovega prekrivanja in s tem večkratnega upoštevanja istih dejavnikov (npr. hkratno upoštevanje meril učinkovitosti, stroškov in stroškovne učinkovitosti), drugič, ker je enaka stroškovna učinkovitost lahko rezultat različne kombinacije stroškov in učinkovitosti, in tretjič, ker obstaja tveganje, predvsem pri zdravilih za redke bolezni, da bi stroškovni vidik nadvladal druga merila (64).

Naš predlog za slovenski prostor tako zajema naslednja merila:

- učinkovitost;
- varnost;
- resnost bolezni;
- kakovost dokazov;



- stroškovna učinkovitost;
- finančni vpliv na proračun;
- priročnost zdravljenja;
- nezadovoljene zdravstvene potrebe;
- alternative zdravljenja;
- inovativnost zdravila.

## **5.5 Prednosti in omejitve sistematičnega pregleda raziskav**

V izvedenem sistematičnem pregledu smo zajeli manjše število, tj. 37 relevantnih raziskav, saj smo iskali zgolj v eni bazi podatkov (PubMed) z ozkim iskalnim profilom in upoštevali le članke v angleškem jeziku. Poleg tega smo iskanje tudi dodatno omejili samo na zdravila, kar je tudi bil namen naše raziskave. Zaradi iskalnega profila, v katerem smo uporabili zgolj krovni izraz za pristop MCDA, smo morda spregledali raziskave, ki eksplicitno ne navajajo izraza MCDA, ampak izraze posameznih metod MCDA, kot so AHP, DCE ipd. Vendar smo se tekom raziskave seznanili z mnogimi teoretičnimi članki, ki niso obravnavali uporabe modelov MCDA v različnih okoljih in državah in so nam predstavljali podlago za razumevanje pristopa in metod MCDA ter uspešnejšo analizo podatkov. Poleg tega iskanja nismo časovno zamejili in smo tako zajeli raziskave, ki so novejšje od zadnjih sistematičnih pregledov s podobnim iskalnim profilom iz let 2012 in 2014. Tako smo pridobili aktualnejše podatke, kar glede na to, da gre za vzpenjajoče se področje, predstavlja dodano vrednost. Pri analizi smo imeli dileme glede združevanja podatkov zaradi velike heterogenosti objav, vsaka raziskava je namreč zgodba zase; obravnava specifične metode, na izbranih zdravilih v določenem družbenem okolju. Kljub temu smo uspeli rezultate obdelati s številnih zornih kotov, saj se nismo omejili zgolj na bibliometrično analizo ali majhno število kategorij, kot so vrsta modela MCDA, država in vrsta odločitve, kar smo zasledili v drugih raziskavah, ampak smo skušali poiskati tudi vzroke in razlage za golimi številiškimi podatki. Glede na priporočila za znanstveno raziskovalno delo bi sistematični pregled lahko izboljšali z vključitvijo dodatnega raziskovalca, s čimer bi zmanjšali verjetnost nenamernih napak pri izboru raziskav in analizi podatkov.

## 5.6 Aplikacija MCDA pristopa v slovenskem prostoru

Tudi Slovenija se sooča z izzivom zagotavljanja ustrezne preskrbe z zdravili, pri čemer se morajo upoštevati omejena sredstva, saj zdravila predstavljajo pomemben delež celotnih izdatkov za zdravstveno varstvo. Vrednotenje zdravil za ambulantno in bolnišnično rabo poteka na podlagi več meril v Pravilniku o razvrščanju zdravil na listo, ki ima v obstoječi obliki definiranih 8 meril. Izbor in razvrščanje zdravil sta pomembna, saj Komisija za razvrščanje zdravil na listo letno obravnava približno 200 vlog in pobud za razvrstitev in prerazvrstitev zdravil, med katerimi je eden največjih izzivov odločanje o razvrstitvi novih (običajno dragih) zdravil, ki predstavljajo tudi največji vir izdatkov za zdravila. Po podatkih ZZS je Komisija v letu 2016 na listo ambulantno predpisanih in bolnišničnih zdravil razvrstila približno 30 novih zdravil (5). Razvrščanje teh zdravil mora biti smotno za ohranjanje vzdržnosti zdravstvenega sistema in zagotavljanje potreb zavarovancev, vendar pa so ključni izzivi pri tem naraščanje števila teh zdravil, njihova cena, naraščajoči trend zdravljenja s predpisanimi zdravili doma in staranje prebivalstva (5).

Postavljanje zdravstvenih prioritetev postaja vse bolj kompleksen in interdisciplinaren proces. Model MCDA omogoča bolj sistematično, transparentno postavljanje prioritetev, pri čemer upošteva kontekst, kje in kako se odločamo; gre za tako imenovani holistični pristop (18). Njegove prednosti so transparentnost, sistematičnost in možnost, da odločitve odsevajo lokalne potrebe. Razvoj praktičnega pristopa za odločanje, ki spodbuja posvetovalni proces, zagotavlja dostop do dokazov in izboljšuje komunikacijo med deležniki v zdravstvenem sistemu. V odločanje bi morali biti vključeni vsi deležniki v zdravstvu, tj. tako strokovnjaki (zdravniki, farmacevti), plačniki (predstavniki ZZS), raziskovalci kot tudi informirani predstavniki splošne javnosti in bolnikov. V primeru vključevanja le določenih deležnikov lahko prihaja do fragmentiranih odločitev in vplivov različnih perspektiv posameznikov s potencialnimi vplivi različnih političnih interesov. Omejitev pristopa MCDA je predvsem njegova zahtevnost, tako metodološka kompleksnost kot časovna zamudnost. Pristop MCDA ponuja priložnost informiranja in vodenja odločitev, jih pa ne diktira, saj odločitev nazadnje še vedno sprejme odločevalec.

Iz zbranih raziskav je razvidno, da je bilo veliko število modelov MCDA postavljenih za odločanje o razvrščanju zdravil za redke bolezni. Tu je upoštevanje zgolj stroškovne

učinkovitosti neustrezno in so v ospredju nefinančna merila. Iz posebne obravnave izhaja tudi predlog o ločenem financiranju zdravil za redke bolezni, saj upoštevanje več (nefinančnih) meril v okviru pristopa MCDA vodi do drugačnih odločitev o razvrščanju in financiranju zdravil. Zdravila za redke bolezni namreč pogosto ne dosegajo arbitrarne meje stroškovne učinkovitosti, ki je v Sloveniji ICER 25.000 €/QALY in s tem upravičenosti do financiranja. Cilj družbe pa je zasledovanje pravičnosti in enakega dostopa do zdravil za vse paciente. Hkrati pa ni razloga, da bi uporabo pristopa MCDA v Sloveniji omejili samo na ta zdravila. Za slovenski prostor bi bilo smiselno postaviti generični model, kjer metodologija MCDA ne bi bila omejena na poznavanje alternativ odločanja. Tako bi najprej zmodelirali preference financiranja zdravil iz javnih sredstev na nivoju meril, ne glede na to, o kateri skupini zdravil (ali drugih zdravstvenih tehnologij) se bo potrebno odločati. Pristop MCDA zagotavlja večjo eksplicitnost in sistematičnost pri procesu odločanja, ki bi tako postal bolj transparenten in ponovljiv, zaradi na novo izbranih meril in njihovih uteži pa bi predstavljal tudi priložnost za upoštevanje dodatnih vidikov, ki trenutno niso del odločanja.

V Sloveniji želimo primerjalno oceniti vrednost izbranega zdravila v primerjavi z ostalimi zdravili, zato predlagamo uporabo modela ocenjevanja vrednosti, ki se je izkazal za prevladujoč model v našem sistematičnem pregledu. Za izbiro metode zagovarjamo uporabo zahtevnejših metod AHP in DCE, ki nam omogočata boljšo argumentacijo izbire, enostavnejše in preglednejše odločanje.

## 6 SKLEP

Glavne ugotovitve našega sistematičnega pregleda so:

- MCDA pristop je **aktualna tema**, na kar kaže vse večje število objav v zadnjih letih. Vse izbrane raziskave so bile objavljene po letu 2006. Od tega je skoraj tri četrtine objav nastalo v zadnjih petih letih, to je **po letu 2013**. Najpogosteje metodo uporabljajo in raziskujejo v ZDA, Kanadi in državah Evropske unije, predvsem v zahodni Evropi. V Sloveniji smo pristop MCDA zasledili pod terminom »večkriterijske odločitvene analize« v okviru posameznih raziskovalnih del na področju računalništva, ekonomije in kmetijstva. Naša raziskava se prva ukvarja z MCDA na področju zdravstva; konkretno smo raziskali, kako nam lahko pomaga pri informiranih odločitvah o razvrščanju in financiranju zdravil.
- MCDA pristop je uporaben za mnoge vrste zdravil in za različne vrste odločitev o njih, najbolj obsežno je bila zastopana skupina **zdravil za redke bolezni**, sledile so druge obsežne in drage skupine zdravil za onkologijo in zdravila za avtoimune bolezni. Za slovenski prostor bi predlagali enoten model za vsa zdravila, pri čemer bi se za specifična zdravila (npr. zdravila za redke bolezni) upoštevala dodatna merila (npr. redkost bolezni, nezadovoljene zdravstvene potrebe, inovativnost zdravila, edinstvenost indikacije), prilagodili pa bi tudi utežitev posameznih meril (npr. manjša utež merilu stroškovna učinkovitost).
- Daleč najbolj razširjen, v skoraj 90 %, je bil **model ocenjevanja vrednosti** zaradi hkratnega upoštevanja več alternativ in meril, enostavne izvedbe in uporabe za odločevalce ter dobre predstavljenosti končnih rezultatov. Tudi v Sloveniji bi predlagali izbiro modela ocenjevanja vrednosti, saj se je na področju zdravil izkazal za najbolj uporabnega.
- V polovici raziskav so uporabili **metodo utežene vsote** (razporeditev 100-ih točk oz. uporaba določene ocenjevalne lestvice), v skupno tretjini pa **metodo AHP in DCE**. Čeprav je prva metoda najpogostejša in najlažja za izvedbo, za slovenski prostor predlagamo analitično hierarhični proces, saj je metoda zelo fleksibilna in zajame tako objektivne kot subjektivne vidike odločitve. Obstajajo že vzpostavljeni računalniški programi, ki bi omogočali hitro in nedvoumno odločanje.

- **Uteževanje** je najpogostejše z vnaprej opredeljeno skalo, metodo AHP ali uteževanje z razponom, pogosto tudi metoda uteževanja ni razvidna ali pa je bila sklopljena z metodo ocenjevanja. **Ocenjevanje** je bilo v več kot polovici primerov izvedeno z ocenjevalno lestvico. Pri aplikaciji MCDA pristopa v Sloveniji za uteževanje predlagamo metodo AHP, za ocenjevanje pa ocenjevalno lestvico s skalo 1-5.
- Eden ključnih korakov pri uporabi pristopa MCDA je **izbira meril odločanja**, pri čemer sta se v naši raziskavi kot najpomembnejši merili pričakovano pojavljali učinkovitost in varnost (pojavnost neželenih učinkov) pri vseh tipih odločitev v zdravstvu.
- Znotraj odločitev o razvrščanju in financiranju zdravil se je pojavilo veliko raznolikih meril. Predlagamo zajetje številnih, raznolikih meril, ki pa jim glede na specifičnost zdravila in odločitve lahko spreminjamo utež. **Predlog meril** za zdravila: učinkovitost, varnost, resnost bolezni, kakovost dokazov, stroškovna učinkovitost, finančni vpliv, priročnost zdravljenja, nezadovoljene zdravstvene potrebe, inovativnost zdravila in edinstvenost indikacije.
- V odločanje bi morali biti vključeni vsi deležniki v zdravstvu, tj. tako strokovnjaki (zdravniki, farmacevti), plačniki (predstavniki ZZZS), raziskovalci kot tudi informirani predstavniki splošne javnosti in bolnikov. Vidimo prostor za **aplikacijo MCDA pristopa v slovenskem prostoru**, kar bi prispevalo k večji transparentnosti, sistematičnosti in ponovljivosti razvrščanja in financiranja zdravil na recept.

## 7 LITERATURA

1. Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije: Zdravje v Sloveniji, 2010. Dostopno na: [http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/zdravje\\_v\\_slovenji.pdf](http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/zdravje_v_slovenji.pdf) (april 2018).
2. Prevolnik Rupel V, Simčič B, Turk E: Terminološki slovar izrazov v sistemu zdravstvenega varstva, 2014 . Dostopno na: [http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/novinarski\\_koticek/Terminoloski\\_slovar\\_MZ.pdf](http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/novinarski_koticek/Terminoloski_slovar_MZ.pdf) (april 2018).
3. Prevolnik Rupel V: Vrednotenje zdravstvenih tehnologij, predstavitev Ministrstva za zdravje, 2011. Dostopno na: <http://www.devz.si/wp-content/uploads/2011/10/prevolnikrupel.pdf> (april 2018).
4. Nacionalni inštitut za javno zdravje: Poraba zdravil v Sloveniji v letu 2016. Dostopno na: [http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/poraba\\_zdravil\\_2016\\_290617\\_zadnja.pdf](http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/poraba_zdravil_2016_290617_zadnja.pdf) (april 2018).
5. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije: Poslovno poročilo za leto 2016. Dostopno na: <http://imss.dz-rs.si/imis/9fe47d749ce2f854f663.pdf> (april 2018).
6. Roe B, Beynon C, Pickering L: Experiences of drug use and ageing: health, quality of life, relationship and service implications. *J Adv Nurs*, 2010; 66(9):1968–1979. Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2984546/> (april 2018).
7. Fürst J: Predpisovanje zdravil z vidika ZZZS, Modul za specializante družinske medicine, 2015. p. 1–35. Dostopno na: <http://m.mf.uni-lj.si/media-library/2015/11/6a5ae27c9cedb8d708e31d69fe97adf1.pdf> (april 2018).

8. World Health Organization: WHO guideline on country pharmaceutical pricing policies, 2015. Dostopno na:  
<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21016en/s21016en.pdf> (april 2018).
9. Nacionalni inštitut za javno zdravje: Poraba ambulantno predpisanih zdravil v Sloveniji, 2013. Dostopno na: [http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/poraba\\_ambulantno\\_predpisanih\\_zdravil\\_2013\\_2.pdf](http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/poraba_ambulantno_predpisanih_zdravil_2013_2.pdf) (april 2018).
10. Pantelli D, Arickx F, Cleemput I: Pharmaceutical regulation in 15 European countries review, *Heal Syst Transit*, 2016;(18):1–122. Dostopno na:  
<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23163en/s23163en.pdf> (april 2018).
11. Lovells H: EU Pricing & Reimbursement, 2014. Dostopno na:  
[https://www.hoganlovells.com/~/\\_media/hogan-lovells/pdf/publication/eu-pricing--reimbursement-newsletter--november-2014\\_pdf.pdf](https://www.hoganlovells.com/~/_media/hogan-lovells/pdf/publication/eu-pricing--reimbursement-newsletter--november-2014_pdf.pdf) (marec 2018).
12. Jelenc M, Kostnapfel T: Poročilo o delu Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ) oz. bivšega Inštituta za varovanje zdravja (IVZ) na projektih European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA), Joint Action EUnetHTA 1 in 2, 2015. Dostopno na:  
[http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/porocilo\\_o\\_delu\\_nijz\\_na\\_projektih\\_eunetha\\_2006-2015\\_final.pdf](http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/porocilo_o_delu_nijz_na_projektih_eunetha_2006-2015_final.pdf) (marec2018).
13. Inštitut za ekonomska raziskovanja: Ekonomika zdravstva. Dostopno na:  
<http://www.ier.si/content-61.php> (marec 2018).
14. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije spletna stran: Razvrščanje zdravil na listo, 2018. Dostopno na:  
[https://partner.zzzs.si/wps/portal/portali/aizv/zdravila\\_in\\_zivila\\_za\\_osebne\\_zdravstve](https://partner.zzzs.si/wps/portal/portali/aizv/zdravila_in_zivila_za_osebne_zdravstve)

- ne\_namene/razvrscanje\_zdravil\_in\_zivil\_na\_listo/razvrscanje\_zdravil\_na\_listo/lut/p/z1/04\_Sj9CPykssy0xPLMnMz0vMAfIjo8ziTQxdPd2N\_Q08\_S1CzA0cA90CggzNXIwNDM30C7IdFQG3UxjA/ (februar 2018).
15. Ministrstvo za zdravje spletna stran: Zdravstveni svet, 2018. Dostopno na: [http://www.mz.gov.si/si/o\\_ministrstvu/zdravstveni\\_svet\\_in\\_ostala\\_posvetovalna\\_telesa/zdravstveni\\_svet/](http://www.mz.gov.si/si/o_ministrstvu/zdravstveni_svet_in_ostala_posvetovalna_telesa/zdravstveni_svet/) (februar 2018).
  16. Uradni list RS: Pravilnik o razvrščanju zdravil na listo. Dostopno na: <http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=PRAV11493> (marec 2018).
  17. Kos M: Teoretični uvod v farmakoeconomiko, 2014. Dostopno na: [http://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/datoteke/SF/g-Farmakoeconomika/1-1\\_Feko\\_Teoreticni\\_uvod\\_v\\_feko.pdf](http://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/datoteke/SF/g-Farmakoeconomika/1-1_Feko_Teoreticni_uvod_v_feko.pdf) (marec 2018).
  18. Baltussen R, Niessen L: Cost Effectiveness and Resource Priority setting of health interventions; the need for multi-criteria decision analysis, 2006; 9:1–9.
  19. Thokala P, Devlin N, Marsh K, Baltussen R, Boysen M, Kalo Z, et al.: Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making — An Introduction : Report 1 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. Value in Health. 2016;19(1):1–13. Dostopno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2015.12.003> (april 2018).
  20. Thokala P, Duenas A: Multiple Criteria Decision Analysis for Health Technology Assessment. Value in Health, 2012;15(8):1172–81. Dostopno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23244821> (marec 2018).
  21. Marsh K, Ijzerman M, Thokala P, Baltussen R, Boysen M, Kaló Z, et al.: Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making — Emerging Good



- Practices : Report 2 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. *Value in Health* 2016;19(2):125–37. Dostopno na:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2015.12.016> (april 2018).
22. Marsh K, Goetghebeur M, Thokala P, Baltussen R: *Multi-Criteria Decision Analysis to Support Healthcare Decisions*, 2017.
  23. Diaby V, Goeree R: How to use multi-criteria decision analysis methods for reimbursement decision-making in healthcare: a step-by-step guide. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2014;14(1):81–99. Dostopno na:  
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/14737167.2014.859525> (april 2018).
  24. Mühlbacher AC, Kaczynski A: *Making Good Decisions in Healthcare with Multi-Criteria Decision Analysis: The Use, Current Research and Future Development of MCDA*. *Appl Health Econ Health Policy*, 2016 Feb;14(1):29–40. Dostopno na:  
<http://link.springer.com/10.1007/s40258-015-0203-4> (marec 2018).
  25. Belton V: *Multiple criteria decision analysis: an integrated approach*. Springer; NY, USA; 2002.
  26. Kwon S-H, Park S-K, Byun J-H, Lee E-K: Eliciting societal preferences of reimbursement decision criteria for anti cancer drugs in South Korea. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2017;17(4):411–9. Dostopno na:  
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737167.2017.1277144> (april 2018).
  27. Schey C, Krabbe PFM, Postma MJ, Connolly MP: Multi-criteria decision analysis (MCDA): testing a proposed MCDA framework for orphan drugs. *Orphanet J Rare Dis*, 2017;12(1):10. Dostopno na:  
<http://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-016-0555-3> (april 2018).

28. Al-badriyeh D, Alabbadi I, Fahey M, Al-khal A, Zaidan M: Multi-indication Pharmacotherapeutic Multicriteria Decision Analytic Model for the Comparative Formulary Inclusion of Proton Pump Inhibitors in Qatar. *Clin Ther*, 2016;38(5):1158–73. Dostopno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.03.004> (april 2018).
29. Walker A: Challenges in Using MCDA for Reimbursement Decisions on New Medicines? *Value in Health*, 2016;19(2):123–4. Dostopno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2016.02.001> (april 2018).
30. Iskrov G, Miteva-Katrandzhieva T, Stefanov R: Multi-Criteria Decision Analysis for Assessment and Appraisal of Orphan Drugs. *Front Public Health*, 2016;4(September):1–13. Dostopno na: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fpubh.2016.00214/abstract> (april 2018).
31. Kolasa K, Zwolinski KM, Kalo Z, Hermanowski T: Potential impact of the implementation of multiple-criteria decision analysis (MCDA) on the Polish pricing and reimbursement process of orphan drugs. *Orphanet J Rare Dis*, 2016;11(1):23. Dostopno na: <http://www.ojrd.com/content/11/1/23> (april 2018).
32. Hu S, Zhang Y, He J, Du L, Xu M, Xie C, et al.: A Case Study of Pharmaceutical Pricing in China: Setting the Price for Off-Patent Originators. *Appl Health Econ Health Policy*, 2015;13(1):13–20.
33. Trip AM, Tsiachristas A, Koenders JM, Kanters TA. Multi-Criteria Decision Analysis for Reimbursing Orphan Drugs: A Dutch Demonstration Study Using the Analytic Hierarchy Process Method. *Value in Health*, 2014 Nov; 17(7):A541-2. Dostopno na: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301514036742> (marec 2018).
34. Schey C, Irwin J, Teneishvili M, Krabbe PFM, Connolly M: Assessing The

- Relationship Between Individual Attributes Identified In Review Of Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA) Of Rare Diseases And Annual Treatment Costs In Rare Endocrine Disorders. *Value in Health*, 2014 Nov;17(7):A562. Dostopno na: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301514037905> (marec 2018).
35. Youngkong S, Teerawattananon Y, Tantivess S, Baltussen R: Multi-criteria decision analysis for setting priorities on HIV/AIDS interventions in Thailand. *Heal Res policy Syst*, 2012 Feb 17;10(1):6. Dostopno na: <http://health-policy-systems.biomedcentral.com/articles/10.1186/1478-4505-10-6> (marec 2018).
36. Golan O, Hansen P: Which health technologies should be funded? A prioritization framework based explicitly on value for money. *Israel J Health Policy Res*, 2012;1(1):44. Dostopno na: <http://ijhpr.biomedcentral.com/articles/10.1186/2045-4015-1-44> (marec 2018).
37. Goetghebeur MM, Wagner M, Khoury H, Levitt RJ, Erickson LJ, Rindress D: (HTA) and Efficient Health Care Decision Making with Multicriteria Decision Analysis (MCDA): Applying the EVIDEM Framework to Medicines Appraisal. 2012;21–5.
38. Diaby V, Lachaine J: An Application of a Proposed Framework for Formulary Listing in Low-Income Countries: The Case of Cote d'Ivoire. *Appl Health Econ Health Policy*. 2011;9(6):389–402.
39. Tony M, Wagner M, Khoury H, Rindress D, Papastavros T et al.: Bridging health technology assessment (HTA) with multicriteria decision analyses (MCDA): field testing of the EVIDEM framework for coverage decisions by a public payer in Canada. *BMC Health Serv Res*, 2011;11(1):329. Dostopno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22129247> (marec 2018).

40. Husereau D, Boucher M, Noorani H: Priority setting for health technology assessment at CADTH. *Int J Technol Assess Health Care*, 2010 Jul 29; 26(3):341–7. Dostopno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20584365> (marec 2018).
41. Hoshikawa K, Ono S. Discrepancies between multicriteria decision analysis-based ranking and intuitive ranking for pharmaceutical benefit-risk profiles in a hypothetical setting. *J Clin Pharm Ther*, 2017;42(1):80–6. Dostopno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27914099> (marec 2018).
42. Marsh K, Zaiser E, Orfanos P, Salverda S, Wilcox T, Sun S, et al: Evaluation of COPD Treatments : A Multicriteria Decision Analysis of Acclidinium and Tiotropium in the United States. *Value in Health*,. 2017; 20(1):132–40. Dostopno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2016.08.724> (april 2018).
43. Miloslavsky EM, Naden RP, Bijlsma JWJ, Brogan PA, Brown ES, Brunetta P, et al.: Development of a Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) using multicriteria decision analysis. *Ann Rheum Dis*, 2017;76(3):543–6.
44. Broekhuizen H, Ijzerman MJ, Hauber AB. Weighing Clinical Evidence Using Patient Preferences : An Application of Probabilistic Multi-Criteria Decision Analysis. *Pharmacoeconomics*, 2017; 35(3):259–69.
45. Saint-Hilary G, Cadour S, Robert V, Gasparini M: A simple way to unify multicriteria decision analysis (MCDA) and stochastic multicriteria acceptability analysis (SMAA) using a Dirichlet distribution in benefit-risk assessment. *Biom J*, 2017; 59(3):567–78. Dostopno na: <http://doi.wiley.com/10.1002/bimj.201600113> (marec 2018).
46. Waddingham E, Mt-Isa S, Nixon R, Ashby D: A Bayesian approach to probabilistic sensitivity analysis in structured benefit-risk assessment. *Biom J*, 2016;58(1):28–42.

- Dostopno na: <http://doi.wiley.com/10.1002/bimj.201300254> (marec 2018).
47. Hsu JC, Hsieh C-Y, Yang Y-HK, Lu CY: Net Clinical Benefit of Oral Anticoagulants: A Multiple Criteria Decision Analysis. *PLoS One*, 2015; 10(4):1–15. Dostopno na: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0124806> (april 2018).
  48. Garcia-hernandez A: A Note on the Validity and Reliability of Multi-Criteria Decision Analysis for the Benefit – Risk Assessment of Medicines. *Drug Saf*, 2015.
  49. Migliore A, Integlia D, Bizzi E, Piaggio T: Is it the time to rethink clinical decision-making strategies? From a single clinical outcome evaluation to a Clinical Multi-criteria Decision Assessment (CMDA). *Med Hypotheses*, 2015.
  50. Tervonen T, Naci H, van Valkenhoef G, Ades AE, Angelis A, Hillege HL, et al.: Applying Multiple Criteria Decision Analysis to Comparative Benefit-Risk Assessment: Choosing among Statins in Primary Prevention. *Med Decis Making*, 2015; 35(7):859–71. Dostopno na: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0272989X15587005> (marec 2018).
  51. Hsu JC, Tang DH, Lu CY: Risk-benefit assessment of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for treatment of erectile dysfunction: a multiple criteria decision analysis. *Int J Clin Pract*, 2015; 69(4):436–43. Dostopno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25311239> (marec 2018).
  52. Wen S, Zhang L, Yang B: Two Approaches to Incorporate Clinical Data Uncertainty into Multiple Criteria Decision Analysis for Benefit-Risk Assessment of Medicinal Products. *Value in Health*. 2014; 17(5):619–28. Dostopno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2014.04.008> (april 2018).
  53. Ramli A, Aljunid SM, Sulong S, Md Yusof FA: National Drug Formulary review of

- statin therapeutic group using the multiattribute scoring tool. *Ther Clin Risk Manag*, 2013; 9(1):491–504.
54. Singh S, Dolan JG, Centor RM: Optimal management of adults with pharyngitis--a multi-criteria decision analysis. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2006; 6(1):14. Dostopno na: <http://bmcmeginformdecismak.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6947-6-14> (marec 2018).
55. Linkov F, Valappil B, McAfee J, Goughnour SL, Hildrew DM, McCall AA, et al.: Development of an evidence-based decision pathway for vestibular schwannoma treatment options. *Am J Otolaryngol*, 2017; 38(1):57–64. Dostopno na: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196070916303581> (marec 2018).
56. French RS, Cowan FM, Wellings K, Dowie J: The development of a multi-criteria decision analysis aid to help with contraceptive choices: My Contraception Tool. *J Fam Plan Reprod Heal care*, 2014 Apr; 40(2):96–101 Dostopno na: <http://jfprhc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jfprhc-2013-100699> (marec 2018).
57. Hummel MJM, Volz F, van Manen JG, Danner M, Dintsios C-M, Ijzerman MJ, et al.: Using the analytic hierarchy process to elicit patient preferences: prioritizing multiple outcome measures of antidepressant drug treatment. *Patient*, 2012; 5(4):225–37. Dostopno na: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=01312067-201205040-00003> (marec 2018).
58. Cunich M, Salkeld G, Dowie J, Henderson J, Bayram C, Britt H, et al.: Integrating evidence and individual preferences using a web-based multi-criteria decision analytic tool: an application to prostate cancer screening. *Patient*, 2011 Sep; 4(3):153–62. Dostopno na: <http://link.springer.com/10.2165/11587070-000000000-00000> (marec

- 2018).
59. De Greef-Van Der Sandt I, Newgreen D, Schaddelee M, Dorrepaal C, Martina R, Ridder A, et al.: A quantitative benefit-risk assessment approach to improve decision making in drug development: Application of a multicriteria decision analysis model in the development of combination therapy for overactive bladder. *Clin Pharmacol Ther*, 2016; 99(4):442–51.
  60. Nwokoro E, Leach R, Årdal C, Baraldi E, Ryan K, Plahte J: An assessment of the future impact of alternative technologies on antibiotics markets. *J Pharm policy Pract*, 2016; 9(1):34. Dostopno na: <http://joppp.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40545-016-0085-3> (marec 2018).
  61. Nixon R, Dierig C, Mt-isa S, Tong T, Thomson A: A case study using the ProACT-URL and BRAT frameworks for structured benefit risk assessment. 2016;58:8–27.
  62. Simoens S: Health technologies for rare diseases: does conventional HTA still apply? *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2014 Jun 4; 14(3):315–7. Dostopno na: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/14737167.2014.906903> (marec 2018).
  63. Adunlin G, Diaby V, Xiao H, Pharmacy A: HHS Public Access. 2016;18(6):1894–905.
  64. Marsh K, Lanitis T, Neasham D, Orfanos P, Caro J: Assessing the Value of Healthcare Interventions Using Multi-Criteria Decision Analysis : A Review of the Literature. 2014;345–65.
  65. Goetghebeur MM, Wagner M, Khoury H, Levitt RJ, Erickson LJ, Rindress D: Evidence and Value: Impact on DEcisionMaking--the EVIDEM framework and potential applications. *BMC Health Serv Res*, 2008;8(1):270. Dostopno na: <http://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6963-8-270> (marec

2018).

66. Dowie J, Kjer M, Mph K, Salkeld G, Cunich M: Towards generic online multicriteria decision support in patient-centred health care. 2013; 689–702.
67. Špendl R, Rajkovič V: Primerjava kvalitativnih in kvantitativnih odločitvenih metod: DEX in AHP pri ocenjevanju projektov. Zb Ref 15 posvetovanja Organ Manag Portorož 10-1241996. 1996.