



Metodološki priročnik za pripravo kliničnega dela vloge za vrednotenje zdravstvenih tehnologij

Klinično vrednotenje

Katarina Beravs Bervar
Eva Turk

Avtorici

dr. Katarina Beravs Bervar, mag. farm.

dr. Eva Turk, MBA

Samozaložba

Katarina Beravs Bervar

Vodice, Slovenija

Leto izdaje: 2025

Izdaja: digitalna

Avtorske pravice

© 2025 Ime avtoric in založbe. Vse pravice pridržane.

Brez pisnega dovoljenja založbe je prepovedano razmnoževanje, distribucija ali druga uporaba vsebine tega priročnika, v celoti ali delno.

Opomba

Priročnik je namenjen informativni in izobraževalni rabi. Avtorici in založnik ne prevzemajo odgovornosti za morebitno napačno razlago ali uporabo vsebine.

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani

[COBISS.SI-ID 262298627](https://nuk.ub.uni-lj.si/COBISS.SI-ID/262298627)

ISBN 978-961-07-3098-9 (PDF)

Povzetek

Klinični del vrednotenja predstavlja temelj za oceno učinkovitosti, varnosti in koristi zdravstvenih tehnologij v kontekstu realne klinične prakse. Metodološki priročnik določa enotna merila in postopke za zbiranje, vrednotenje in interpretacijo kliničnih dokazov, ki temeljijo na načelih z dokazi podprte medicine. Poseben poudarek je namenjen izboru ustreznih študij, kritični presoji kakovosti dokazov ter uporabi standardiziranih orodij za sistematični pregled in sintezo podatkov. Priročnik usmerja pripravljavce k doslednemu vključevanju kliničnih rezultatov, kot so preživetje, kakovost življenja in neželeni učinki, ter spodbuja transparentno poročanje o negotovostih in omejitvah dokazov. S tem zagotavlja trdno strokovno podlago za vrednotenje zdravstvenih tehnologij, ki omogoča objektivno presojo njihove klinične dodane vrednosti ter prispeva k utemeljenemu odločanju v okviru zdravstvenega sistema.

Seznam okrajšav in kratic

AEs	Adverse Event – neželeni učinek
EU	European Union – Evropska unija
EU HTA	European Union Health Technology Assessment – skupno vrednotenje zdravstvenih tehnologij
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation – metodologija ocenjevanja kakovosti dokazov
HR	Hazard Ratio – razmerje tveganja
HTA	Health Technology Assessment – vrednotenje zdravstvenih tehnologij
I ²	measure of heterogeneity in a meta-analysis
JCA	Join Clinical Assessment – skupno klinično vrednotenje
MD	Mean Difference – povprečna razlika
NaVTeZ	Na Vrednosti Temelječe Zdravje
ORR	Objective Risk Reduction – delež objektivnega odziva
OS	Overall Survivor – celokupno preživetje
PEO	Population Exposure Outcome – populacija izpostavljenost izid
PFS	Progression Free Survivor – preživetje brez napredovanja bolezni
PICO	Population Intervention Comparator Outcome – populacija intervencija primerjalnik izid
PICO(T)	Population Intervention Comparator Outcome (Time) - populacija intervencija primerjalnik izid (čas)
(P)PICO	(Population) Population Intervention Comparator Outcome – (populacija) populacija intervencija primerjalnik izid
PROs	Patient Reported Outcomes – izidi, ki jih poročajo pacienti
PROMs	Patient Reported Outcomes Measures – ukrepi na osnovi izidov
p-value	p-vrednost
RCT	Randomized Controlled Trial – nadzorovana klinična študija
RD	Risk Difference – razlika v tveganju
RoB 2	Risk of Bias 2.0 – orodje za oceno tveganja pristranskosti (za RCT)
ROBINS-I	Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions – orodje za oceno pristranskosti pri nerandomiziranih študijah
RR	Risk Ratio – razmerje tveganja
RWE	Real World Evidence – podatki iz realnega življenja
SAEs	Serious Adverse Event – resni neželen učinek
UI	Umetna Inteligenca

O metodološkem priročniku

Klinično vrednotenje zdravstvenih tehnologij in priporočila uporabniku

Zdravstvene tehnologije so ključen dejavnik razvoja in kakovosti zdravstvenih sistemov. Njihovo uvajanje mora temeljiti na sistematičnem in z dokazi utemeljenem vrednotenju in ocenjevanju. Eden izmed temeljnih elementov tega procesa je klinično vrednotenje, ki omogoča presojo učinkovitosti, varnosti in klinične koristi nove zdravstvene tehnologije v primerjavi z obstoječimi možnostmi zdravljenja.

Na ravni Evropske unije je bil pomemben korak k usklajevanju kliničnega ocenjevanja sprejem Uredbe (EU) 2021/2282 o ocenjevanju zdravstvenih tehnologij, ki določa pravni okvir za skupne ocenjevalne postopke med državami članicami. Osrednji element te uredbe je vzpostavitev skupnega kliničnega ocenjevanja (JCA – Joint Clinical Assessment), katerega cilj je poenotiti in okrepiti znanstveno utemeljeno odločanje o vstopu novih tehnologij na evropski trg. Skupna klinična ocenjevanja se trenutno osredotočajo na onkološka zdravila, zdravila za napredne terapije (ATMP) ter medicinske pripomočke visokega tveganja.

Z uvedbo JCA bodo vse države članice, vključno s Slovenijo, zavezane upoštevati skupno pripravljeno klinično oceno kot osnovo pri svojih nacionalnih postopkih odločanja. Čeprav bo finančna, organizacijska in etična ocena ostala v domeni posameznih držav, bo klinični del ocene poenoten, s čimer se zmanjšuje podvajanje ocen, povečuje učinkovitost odločanja in spodbuja hitrejši dostop pacientov do inovativnih tehnologij.

Za Slovenijo to pomeni pomemben premik v dosedanji praksi kliničnega vrednotenja. Sodelovanje v skupnem ocenjevanju bo zahtevalo okrepitev strokovnih in institucionalnih zmogljivosti, vzpostavitev stabilnih postopkov sodelovanja z evropskimi HTA telesi ter tesnejše povezovanje med domačimi inštitucijami, kot so NIJZ, JAZMP, ZZZS in strokovne skupine. Prav tako bo pomembno zagotoviti dosledno implementacijo skupnih ocen v nacionalno odločanje in zagotoviti, da bodo pridobljeni rezultati res vplivali na dostopnost in kakovost zdravstvene oskrbe.

Uredba EU 2021/2282 in JCA torej predstavljata priložnost za povečanje preglednosti, objektivnosti in strokovne kakovosti odločanja o novih tehnologijah tudi v slovenskem prostoru. Hkrati pa predstavljata izziv – kako zagotoviti, da bo Slovenija dejavno vključena v evropski sistem in da bo klinično vrednotenje postalo stabilen in sistemsko urejen del zdravstvenega odločanja.

Ker skupno klinično ocenjevanje na ravni Evropske unije ne bo izvedeno za vse zdravstvene tehnologije, je namen tega priročnika podati usmeritve in priporočila za izvedbo **nacionalnega kliničnega vrednotenja**. Ta priporočila, ki temeljijo na priporočilih za JCA, morda nekoliko poenostavljena, so namenjena v pomoč različnim deležnikom v zdravstvenem sistemu – razvijalcem in proizvajalcem tehnologij, predlagateljem vrednotenja, zdravstvenim ustanovam,

strokovnim združenjem, združenjem pacientov ter drugim udeležencem v procesu odločanja – z namenom zagotoviti enotnejši, transparenten in strokovno utemeljen pristop k presoji klinične vrednosti zdravstvenih tehnologij na nacionalni ravni, kadar skupna evropska ocena ni na voljo. Za pojasnila si uporabniki lahko ogledajo tudi Pravilnik za vrednotenje zdravstvenih tehnologij v Sloveniji (www.jakz.si).

Priporočila uporabniku so namenjena usmerjanju priprave vloge za klinično vrednotenje s poudarkom na PICO strukturiranemu okvirju (populacija, intervencija, primerjalnik, izidi), ki omogoča jasno opredelitev kliničnega vprašanja in usmerja iskanje ter presojo dokazov. Nacionalno klinično vrednotenje po tem modelu zagotavlja primerljivost z evropskimi postopki in s tem podpira večjo doslednost odločanja.

Kazalo

Povzetek	3
Seznam okrajšav in kratic	4
O metodološkem priročniku	5
1. Vrednotenje zdravstvenih tehnologij	9
2. Načela vrednotenja	10
3. PICO okvir	12
4. Primerjalniki	16
5. Pomen v procesu vrednotenja	17
7. Sinteza kliničnih rezultatov	19
8. Relevantni klinični izidi	20
9. Obvladovanje negotovosti	22
10. Povezava s klinično prakso	23
11.Poročanje v skladu z JCA standardi	24
11.Raba umetne inteligence	25
12.Projekt NaVTeZ	28
13.Navzkrižje interesa	29
Koristne povezave	30
O avtoricah	31
Viri in literatura	32

1. Vrednotenje zdravstvenih tehnologij

Vrednotenje zdravstvenih tehnologij je z znanstvenimi dokazi podprt postopek, s katerim lahko pristojni organi določijo relativno učinkovitost novih ali obstoječih zdravstvenih tehnologij. Osredotoča se predvsem na dodano vrednost posamezne zdravstvene tehnologije v primerjavi z drugimi novimi ali obstoječimi zdravstvenimi tehnologijami.[1]

Vrednotenje zdravstvenih tehnologij lahko, odvisno od sistema zdravstvenega varstva, zajema tako klinične kot neklinične vidike posamezne zdravstvene tehnologije. V okviru skupnih ukrepov na področju vrednotenja zdravstvenih tehnologij, ki jih sofinancira Evropska unija (skupni ukrepi mreže EUnetHTA, ki je bila osnova za skupno klinično vrednotenje in posvetovanje), je bilo opredeljenih devet področij, na katerih se vrednotijo zdravstvene tehnologije.

Klinična področja vrednotenja zajemajo: opredelitev zdravstvenega problema in obstoječe zdravstvene tehnologije, pregled tehničnih lastnosti vrednotene tehnologije, njeno relativno varnost ter relativno klinično učinkovitost. Ne klinični del vrednotenja pa vključuje stroškovne in ekonomske vidike ter etične, organizacijske, socialne in pravne vidike zdravstvene tehnologije. Ta dokument se osredotoča izključno na klinični del vrednotenja.

Vrednotenje zdravstvenih tehnologij lahko pomembno izboljša znanstvene dokaze, ki podpirajo sprejemanje kliničnih odločitev ter vplivajo na dostop pacientov do zdravstvenih tehnologij, tudi takrat, ko tehnologija sčasoma postane zastarela. Rezultati vrednotenja so ključni pri oblikovanju odločitev o razporejanju zdravstvenih proračunskih sredstev, denimo pri določanju cen ali stopenj povračil za določeno tehnologijo. Na ta način lahko vrednotenje zdravstvenih tehnologij državam članicam pomaga pri vzpostavljanju in ohranjanju vzdržnih zdravstvenih sistemov ter spodbujanju inovacij, ki vodijo k izboljšanim izidom zdravljenja za paciente.

2. Načela vrednotenja

Priporočila v tem poglavju določajo osnovna metodološka načela in standarde za pripravo kliničnega dela vrednotenja zdravstvenih tehnologij ter za vrednotenje dokazov, ki jih vlagatelji predložijo kot del vloge. V kliničnem delu vrednotenja je ključno prepoznati, oceniti in sintetizirati dokaze o učinkovitosti in varnosti tehnologije glede na ustrezne primerjalne možnosti (comparators). Ocenjuje se ustreznost, kakovost in obseg dokazov ter njihova uporabnost za odločanje v slovenskem zdravstvenem sistemu. Ocena temelji na strukturiranem PICO okviru in vključuje obravnavo negotovosti, ki izhaja iz razpoložljivih kliničnih podatkov. Cilj kliničnega dela vrednotenja je podpreti sprejemanje utemeljenih odločitev o uporabi tehnologije v klinični praksi in njenem financiranju v okviru zdravstvenega sistema.

Ker se klinična praksa, primerjalne tehnologije in dokazi s časom spreminjajo, je ocenjevanje zasnovano kot dinamičen proces, ki lahko vključuje tudi ponovne ocene, ko postanejo na voljo novi ali boljši podatki.

1. Namen

Metodološka priporočila opredeljujejo standarde za zbiranje, vrednotenje in poročanje o kliničnih dokazih, ki so potrebni za informirano odločanje o financiranju in vključitvi zdravstvene tehnologij v sistem zdravstvenega varstva.

1.2 Komu so priporočila namenjena

Usmeritve so namenjene:

vlagateljem, ki pripravljajo klinične dele HTA dokumentacije za Agencijo za kakovost v zdravstvu Slovenije, ocenjevalcem in članom strokovnih teles, ki vrednotijo klinično učinkovitost in varnost zdravstvenih tehnologij ter drugim odločevalcem v procesu skupne klinične ocene (npr. v okviru EU HTA).

1.3 Ključni poudarki pri vrednotenju

Ustreznost dokazov

Dokazi morajo ustrezati vnaprej opredeljenemu PICO okviru. Ključno je, da so:

reprezentativni za ciljno populacijo,

primerjalni z ustrezno klinično prakso v Sloveniji ali EU,

vključeni izidi relevantni za bolnike (npr. preživetje, kakovost življenja, neželeni učinki).

Obseg in kakovost

Obseg dokazov vključuje tako randomizirane kontrolirane študije (RCT) kot tudi opazovalne študije in podatke iz realne klinične prakse, kadar je to ustrezno. Presoja kakovosti temelji na uveljavljenih orodjih (npr. RoB2, GRADE) in upošteva tveganje pristranskosti, zanesljivost in prenosljivost podatkov.

1.4 O pomenu negotovosti

Vloga negotovosti pri odločanju

Negotovost izhaja iz omejenega števila študij, metodoloških pomanjkljivosti, nereprezentativnih populacij ali kontekstov, variabilnosti rezultatov med študijami. Jasna identifikacija negotovosti omogoča bolj previdno interpretacijo rezultatov, oceno potrebe po nadaljnjih raziskavah, utemeljitev za pogojne odločitve ali ponovno oceno.

Zunanja veljavnost

Pomembno je ovrednotiti, ali so dokazi prenosljivi v slovensko klinično prakso. Če obstajajo dvomi (npr. drugačen standard oskrbe, struktura zdravstvenega sistema), je treba po potrebi izvesti dodatne analize za preverjanje učinkovitosti in varnosti v lokalnem kontekstu.

1.5 Viri negotovosti skozi celoten proces

Ključne točke, kjer lahko nastopi negotovost:

definicija ciljne populacije,
ustreznost primerjalnika,
merjenje in interpretacija izidov,
trajanje spremljanja (follow-up),
generalizacija rezultatov.

Če je mogoče, naj se vnaprej načrtujejo raziskave, ki bi lahko zmanjšale te negotovosti. Vendar je treba oceniti tudi izvedljivost takih raziskav po vpeljavi tehnologije v prakso.

1.6 Povezava med negotovostjo in klinično relevantnostjo

Raven negotovosti je še posebej pomembna, kadar:

so učinki tehnologije majhni ali mejni,
so koristi klinično vprašljive (npr. surrogate endpoints),
je razmerje med koristjo in tveganjem nejasno.

V teh primerih je lahko utemeljeno odloženo sprejetje tehnologije ali pogojna uvedba z nadaljnjim spremljanjem.

2. Cilj kliničnega vrednotenja

Cilj je identificirati in oceniti pričakovane klinične koristi ter tveganja nove tehnologije v primerjavi z relevantnimi alternativami. Poleg tega je treba določiti obseg in vpliv preostale negotovosti ter prispevati k informiranemu odločanju o njenem mestu v klinični praksi.

3. Odločanje na podlagi kliničnih koristi in tveganj

Vrednotenje mora omogočiti tehtanje klinične dodane vrednosti zdravstvene tehnologije ob upoštevanju:

- velikosti in klinične pomembnosti učinka,
- varnostnega profila,
- vpliva na kakovost življenja in bolnikovo funkcionalnost,
- morebitne koristi za specifične podskupine bolnikov.

3.1 Pragovi klinične relevantnosti

Čeprav ni formalnega praga kot npr. v ekonomskem delu, je treba utemeljiti, ali je zaznan učinek klinično pomemben, ne le statistično značilen. Uporaba validiranih minimalno klinično pomembnih razlik (MCID) je priporočena, kadar je na voljo.

3.2 Scenariji za ponovno klinično oceno

V primeru visoke negotovosti ali prihajajočih novih podatkov se lahko načrtuje ponovna klinična ocena, zlasti kadar:

- obstajajo tekoče študije faze III/IV,
- so podatki iz RWE ključni za dolgoročne izide,
- se pričakujejo spremembe v klinični praksi ali primerjalnikih.

3. PICO okvir

PICO je strukturiran pristop za oblikovanje kliničnih vprašanj, ki omogoča jasno in usmerjeno iskanje kliničnih, medicinskih dokazov. Kratica PICO označuje štiri elemente: populacijo (P), to je ciljno skupino pacientov; intervencijo (I), to je zdravstveni poseg ali zdravstvena tehnologija, ki jo vrednotimo; primerjalnik (C), kar pomeni običajno klinično prakso ali drugo relevantno intervencijo; in izide (O), to so klinično pomembni rezultati, kot so preživetje, napredovanje bolezni, kakovost življenja ali resni neželeni učinki. S pomočjo PICO pristopa lahko klinični strokovnjaki natančno opredelijo raziskovalno vprašanje, kar je pomembno npr. pri pripravi kliničnih smernic, odločanju v klinični praksi ter pri ocenjevanju učinkovitosti in varnosti zdravstvenih tehnologij [2,3].

PICO – Strukturiran pristop k oblikovanju kliničnih vprašanj

V sodobni medicini, ki temelji na dokazih (evidence-based medicine), je ključno, da so raziskovalna in klinična vprašanja jasno zastavljena, relevantna in usmerjena v iskanje uporabnih odgovorov. Eden izmed najbolj uveljavljenih in učinkovitih modelov za oblikovanje takšnih vprašanj je pristop PICO. Gre za sistematično metodo, ki omogoča natančno opredelitev raziskovalnega problema, bolj učinkovito iskanje dokazov in kakovostno klinično odločanje. PICO vprašanja so strukturiran način oblikovanja kliničnih vprašanj, ki pomagajo usmerjati iskanje in vrednotenje kliničnih, medicinskih dokazov. Namenjena so jasni in natančni opredelitvi raziskovalnega problema, še posebej v kontekstu vrednotenja zdravstvenih tehnologij. PICO vprašanja se oblikujejo v sodelovanju z deležniki, kot so klinični strokovnjaki in predstavniki pacientov, kar zagotavlja, da so relevantna in uporabna za klinično prakso.

V Cochrane sistematičnih pregledih, ki je eno bolj uporabljenih orodij se uporabljajo tri različne oblike PICO:

- Pregledni PICO (Review PICO): Uporablja se za odločanje katere študije bodo vključene v sistematični pregled. Dokumentiran je v metodološkem delu pregleda.
- Primerjalni PICO (Comparison PICO): En Cochrane pregled lahko vsebuje več primerjav. Te različno združujejo komponente osnovnega PICO vprašanja, da odgovorijo na bolj specifična podvprašanja.
- PICO posamezne vključene študije (Included Study PICO): Vsaka vključena študija ima svoje PICO vprašanje, ki lahko vsebuje dodatne komponente (npr. druge izide), ki jih pregled sam ne zajema.

1. Definicija PICO

Model PICO zajema štiri temeljne komponente:

- P (Population/Patient/Problem) – ciljno skupino pacientov ali specifičen zdravstveni problem,
- I (Intervention) – zdravstveno tehnologijo, postopek ali dejavnik, ki ga proučujemo,
- C (Comparison) – primerjavo z drugo intervencijo, placebo zdravljenjem ali običajno prakso,

- O (Outcome) – klinično pomembne izide, kot so preživetje, kakovost življenja, zmanjšanje simptomov ali neželeni učinki.

Model PICO je najpogostejša struktura za oblikovanje kvantitativnih kliničnih vprašanj.

Ta model raziskovalcu omogoča, da sistematično preuči učinek določenih posegov in oblikuje vprašanja, ki so podlaga za iskanje dokazov v medicinski literaturi.

2. Razširjena definicija PICO

Pri oblikovanju kliničnih vprašanj obstajajo različni modeli, ki raziskovalcem pomagajo jasno, strukturirano in ciljno usmerjeno zastaviti raziskovalno vprašanje. Najpogosteje uporabljen je model PICO, vendar se v praksi pogosto uporabljajo tudi druge različice, kot so PEO, PICO(T) in razširjeni modeli, kot je (P)PICO, ki omogočajo še bolj specifično opredelitev populacije ali časovnega obdobja (slika 1).

Model PEO je pogosto uporabljen v kvalitativnih raziskavah, zlasti kadar raziskujemo izkušnje, zaznave ali vedenjske vzorce:

- P – populacija ali ciljna skupina
- E – izpostavljenost, dogodek ali kontekst
- O – rezultat, izkušnja ali zaznava

PEO se pogosto uporablja v družboslovno-zdravstvenih študijah, kjer nas zanimajo subjektivne izkušnje posameznikov.

Razširjeni model PICO(T) vključuje še dodatno komponento T – čas (Time), kar omogoča določitev časovnega okvira, v katerem naj bi se izid pojavil ali bil izmerjen. Ta model je koristen zlasti pri kliničnih raziskavah, kjer je trajanje intervencije ali opazovanja pomemben dejavnik.

Model (P)PICO dodatno poudarja podrobnejšo opredelitev populacije. Uporablja se, kadar želimo natančno opredeliti demografske značilnosti, kot so spol, starost, etnična pripadnost, specifični zdravstveni status itd.

Model	Elementi	Vrsta raziskovanja	Uporaba
PICO	P – Populacija I – Intervencija C – Primerjava O – Izid	I – Kvantitativno	Ocena učinkovitosti intervencij, zdravljenje, diagnostika, prognoza
PEO	P – Populacija E – Izpostavljenost / dogodek O – Rezultat / izkušnja	E – Kvalitativno	Raziskovanje izkušenj, zaznav, vedenja, kontekstualnih vplivov
PICO(T)	P – Populacija I – Intervencija C – Primerjava O – Izid T – Čas	I – Kvantitativno (s časovno komponento)	Vprašanja, kjer je pomembna časovna dimenzija (npr. učinki po 6 mesecih, dolgoročna učinkovitost)

Slika 1: Preglednica izpeljank PICO modela.

3. Namen in uporaba PICO vprašanj

PICO model se uporablja na različnih področjih kliničnega in raziskovalnega dela, med drugim za:

- pripravo kliničnih smernic,
- izvedbo sistematičnih pregledov literature,
- podporo pri odločanju v klinični praksi,
- vrednotenje učinkovitosti zdravstvenih tehnologij,

- izobraževanje zdravstvenih delavcev in študentov.

Z uporabo PICO pristopa postane klinično vprašanje bolj osredotočeno, kar omogoča natančnejše določanje ciljev raziskave ter učinkovitejše iskanje in vrednotenje dokazov.

Model PICO omogoča usmerjeno in relevantno iskanje znanstvenih virov, jasno opredelitev raziskovalnega cilja, podporo pri izboru raziskovalne metode, krepitev transparentnosti in ponovljivosti raziskav in uporabnost pri pripravi kliničnih priporočil (smernic zdravljenja).

3.1 Oblikovanje PICO vprašanja

Proces oblikovanja PICO vprašanja zahteva temeljito razumevanje kliničnega konteksta ter dobro poznavanje problema. Vprašanja se pogosto razvijajo v sodelovanju z deležniki – kliničnimi strokovnjaki, raziskovalci in predstavniki pacientov – s čimer zagotovimo njihovo ustreznost in uporabnost v praksi. Oblikovanje PICO vprašanja je lahko včasih zahtevno, saj so vprašanja lahko precej kompleksna. Ker gre za iskanje z dokazi podprtih zaključkov, je treba dobro premisliti, kako oblikovati raziskovalno vprašanje v skladu z modelom PICO.

Ko je vprašanje jasno zastavljeno, lahko raziskovalcu pomaga pri določanju, katera vrsta raziskovalnega modela je najprimernejša za iskanje odgovora. Na nek način torej že samo pravilno postavljeno vprašanje usmerja tudi izbiro metode raziskovanja. Na srečo se s časom in poznavanjem PICO elementov model vse bolj izkaže kot preprost in uporaben – skoraj kot »vstavi in uporabi« orodje:

P –

- Katere so značilnosti pacienta ali populacije (npr. demografski podatki, dejavniki tveganja, že obstoječa bolezenska stanja)?
- Katero zdravstveno stanje ali bolezen obravnavamo?
- Kako opišemo paciente, skupino ljudi ali problem, ki ga raziskujemo?

I –

- Katera intervencija ali zdravstveni poseg je predmet obravnave pri tem bolniku ali populaciji?
- Kaj obravnavamo kot poseg, izpostavljenost ali dejavnik?

C –

- Kaj je alternativa izbrani intervenciji (npr. placebo, drugo zdravilo, kirurški poseg)?
- Ali obstaja nekaj, s čimer primerjamo poseg, izpostavljenost ali dejavnik?

O –

- Katere izide ocenjujemo (npr. kakovost življenja, spremembe v kliničnem stanju, obolevnost, stranski učinki, zapleti)?
- Kaj želimo izmeriti, izboljšati, vplivati ali doseči?

4. Struktura vprašanja

PICO vprašanja lahko prevzamejo različne oblike, odvisno od raziskovalnega cilja. Primer strukturiranega vprašanja:

Ali (I – intervencija) vpliva na (O – izid) pri pacientih z (P – populacija/problem) v primerjavi s (C – primerjalnik)?

Ali pri (P – populacija) uporaba (I – intervencija) zmanjša ali prepreči tveganje za (O – izid), v primerjavi s (C – primerjava)?

4.1 Različni PICO formati in vprašanja

Za različne vrste raziskav se uporabljajo tudi razširjene ali prilagojene različice PICO modela.

Primer PICO(T) vprašanja:

Ali uporaba (I - intervencije) v primerjavi z (C - primerjalnikom) pri (P - populacija) npr. zmanjša (O - izid) v šestih mesecih (T - čas)?

Primer (P)PICO:

Pri (P – populacija), z diagnozo (P - populacija), ali uvedba (I - intervencija) v primerjavi s (C - primerjalnik) vpliva na (O - izid)?

Zaključek

Model PICO predstavlja enega izmed temeljnih orodij sodobne klinične raziskave in prakse. Njegova preprostost, sistematičnost in prilagodljivost omogočajo natančno oblikovanje raziskovalnih vprašanj, kar je ključno za iskanje kakovostnih dokazov in sprejemanje kliničnih odločitev, ki temeljijo na najboljših razpoložljivih podatkih. S pravilno uporabo PICO modela lahko bistveno izboljšamo proces načrtovanja in izvajanja raziskav ter prispevamo k boljši obravnavi pacientov.

Izbira ustreznega modela za oblikovanje kliničnega vprašanja je zelo pomembna za uspešno načrtovanje raziskave. Različni formati (PICO, PEO, PICO(T), (P)PICO) omogočajo prilagodljivost glede na vrsto raziskovanja – kvantitativno ali kvalitativno – ter glede na specifične zahteve glede populacije ali časovnega okvira. Jasno in strukturirano vprašanje ne vpliva le na iskalno strategijo in izbor literature, temveč tudi na celoten raziskovalni pristop in interpretacijo rezultatov.

4. Primerjalniki

Primerjalnik pri kliničnem vrednotenju je ključni element, saj primerja nove zdravstvene tehnologije, kot so zdravila, diagnostični postopki ali medicinski pripomočki z obstoječo terapijo ali klinično prakso, ki se trenutno uporablja za določeno bolezensko stanje in proti kateri se ocenjuje nova tehnologija.

Pri vrednotenju HTA se nova tehnologija primerja s primerjalnikom, da se ugotovi njena klinična učinkovitost, varnost in pogosto tudi stroškovna učinkovitost. Cilj je ugotoviti, ali nova tehnologija ponuja boljše, enakovredne ali slabše rezultate v primerjavi z obstoječo prakso. Izbira primerjalnika je zelo pomembna, saj bistveno vpliva na verodostojnost in uporabnost rezultatov vrednotenja. Primerjalnik mora odražati trenutno standardno zdravljenje v določenem zdravstvenem okolju, v idealnem primeru temelji na najboljši razpoložljivi praksi, ne pa nujno na najpogosteje uporabljeni možnosti.

Če primerjalnik ni ustrezno izbran, lahko to privede do pristranskih rezultatov in napačnih zaključkov, kar vpliva na nadaljnje odločitve o vključevanju tehnologije v klinično prakso ali financiranju iz javnih sredstev.

Definicija individualiziranega primerjalnega zdravljenja (PICO1, PICO2, ... PICO_n)

1. Osnovna definicija

Izhodišče za določitev različnih scenarijev primerjalnih zdravljenj je vprašanje, ali je določeno zdravljenje (standardna oskrba) primerno za vse paciente v populaciji, definirani z elementom P (populacija) v PICO.

Obstajajo trije osnovni scenariji:

- edinstven primerjalnik: eno zdravljenje je primerno za vse paciente,
- več primerjalnikov: več zdravljenj je primernih za vse paciente,
- individualizirani primerjalnik: primerjalnik sestavlja več možnih zdravljenj, od katerih je eno ali več najbolj primernih za posameznega pacienta znotraj populacije.

2. Opis individualiziranega zdravljenja

V nekaterih primerih ne obstaja eno samo zdravljenje, primerno za vse paciente v določeni populaciji. Ta situacija je pogosta pri heterogenih populacijah, kjer ni jasno določenega standarda oskrbe na podlagi dokazov. Klinične smernice pogosto priporočajo več različnih možnosti zdravljenja, med katerimi se za posameznega pacienta izbere tisto, ki je najbolj primerna glede na njegove značilnosti, npr. predhodno zdravljenje, resnost bolezni ali splošno zdravstveno stanje.

Takšna situacija se označuje kot "individualizirano zdravljenje", ki zajema različne možnosti zdravljenja, priporočene v specifični situaciji. Ta skupek zdravljenj predstavlja primerjalnik.

5. Pomen v procesu vrednotenja

V procesu vrednotenja zdravstvenih tehnologij je jasno in natančno oblikovanje raziskovalnega vprašanja ključni prvi korak. Model PICO ima v tem kontekstu osrednjo vlogo, saj omogoča strukturiran pristop k opredelitvi vprašanj, na katera naj vrednotenje kliničnega in nekliničnega dela odgovori. Uporaba PICO modela zagotavlja, da je vrednotenje zdravstvene tehnologije osredotočeno, klinično relevantno in skladno z dokazi iz znanstvene literature.

V okviru skupnega evropskega ocenjevalnega pristopa JCA (Joint Clinical Assessment), ki je del nove EU HTA uredbe, je uporaba PICO modela predpisana kot temelj za določanje kliničnega vprašanja. Opredelitev PICO vprašanja poteka v sodelovanju z deležniki (regulatorji, kliničnimi strokovnjaki, predstavniki pacientov), s čimer se zagotovi relevantnost in transparentnost postopka.

PICO struktura služi kot osnova za:

- razvoj iskalnih strategij v bazah znanstvene literature,
- določanje vključitvenih in izključitvenih kriterijev za študije,
- analizo rezultatov kliničnih študij in
- sintezo dokazov v sistematičnih pregledih ali metaanalizah.

Z dobro definiranimi PICO komponentami lahko vrednotenje tem lažje identificira relevantne klinične dokaze, primerja učinkovitost tehnologij in oceni njihovo vrednost v kontekstu obstoječe prakse in je osnova za neklinični del vrednotenja.

Poleg usmerjanja analitičnega postopka je uporaba PICO modela tudi zagotovilo za transparentnost vrednotenja. Jasno zapisano PICO vprašanje omogoča, da zunanje zainteresirane strani (npr. proizvajalci, zdravstvene zavarovalnice, pacienti) razumejo logiko presoje in podlago za priporočila. To prispeva k večji ponovljivosti vrednotenja in mednarodni primerljivosti rezultatov.

6. Kritična presoja kakovosti dokazov

V postopku vrednotenja zdravstvenih tehnologij je ključnega pomena ne le zbiranje dokazov, temveč tudi njihova kritična presoja. To vključuje oceno metodološke kakovosti posameznih študij, tveganja pristranskosti ter splošne kakovosti dokazov po posameznih izidih. Uporaba uveljavljenih, standardiziranih orodij prispeva k transparentnosti, ponovljivosti in objektivnosti ocenjevanja.

Za presojo tveganja pristranskosti v randomiziranih kontroliranih preskušanjih se uporablja orodje RoB 2 (Risk of Bias 2.0), ki ga je razvila Cochrane skupina. To orodje ocenjuje različna področja metodološke zasnove in izvedbe študije, kot so naključnost, slepljenje, popolnost podatkov in selektivno poročanje rezultatov.[4] Randomizirane kontrolirane klinične študije (RCT – Randomised Controlled Trials) predstavljajo zlati standard za ocenjevanje učinkovitosti zdravstvenih intervencij. Njihova ključna značilnost je naključno razvrščanje udeležencev v primerjalne skupine (intervencijska in kontrolna), kar pomembno zmanjšuje tveganje za pristranskost in omogoča visoko notranjo veljavnost rezultatov. Kljub temu jih je treba dopolnjevati z real-world evidence, še posebej za oceno dolgoročne varnosti, stroškovne učinkovitosti in vpliva na kakovost življenja.

Pri opazovalnih študijah se tveganje pristranskosti ocenjuje z orodjem ROBINS-I (Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions). To orodje omogoča sistematično presojo pristranskosti pri študijah, ki ne vključujejo randomizacije, in je posebej uporabno pri vrednotenju realno-življenjskih podatkov.[5]

Ne glede na vrsto študij se splošna kakovost dokazov po posameznih kliničnih izidih pogosto ocenjuje z uporabo GRADE pristopa (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation). GRADE omogoča utemeljeno klasifikacijo dokazov v štiri ravni (visoka, zmerna, nizka, zelo nizka) ter se pogosto uporablja tudi v smernicah klinične prakse in poročilih vrednotenja.[6]

Ocena notranje veljavnosti (zanesljivosti vzročne povezave znotraj študije) in zunanje veljavnosti (prenosljivosti rezultatov v realno prakso) sta ključna vidika vsakega vrednotenja zdravstvene tehnologije. Uporablja se več pristopov, vključno z oceno podobnosti med študijsko populacijo in ciljno populacijo v danem zdravstvenem sistemu. [7]

7. Sinteza kliničnih rezultatov

Za vrednotenje se rezultati iz več kliničnih študij, če je to metodološko ustrezno in podatkovno izvedljivo, združujejo v kvantitativno sintezo z uporabo meta-analiz. Cilj je izboljšati oceno skupnega učinka intervencije, povečati statistično moč ter raziskati doslednost rezultatov med študijami.[3,6,8]

Pri kvantitativni sintezi se uporabljajo relativne in absolutne mere učinka, kot so hazard ratio (HR), risk ratio (RR), risk difference (RD) ali povprečne razlike (mean difference, MD). Rezultati meta-analize se najpogosteje prikažejo v obliki t. i. *forest plotov*, ki omogočajo grafični prikaz učinkov posameznih študij ter skupnega učinka, ter v obliki *evidence tables* (tabel dokazov), kjer so zbrane ključne informacije o značilnostih in izidih vključenih študij.

Poleg izračuna skupnega učinka se v meta-analizi izvaja tudi analiza heterogenosti, s katero ocenimo, v kolikšni meri se rezultati študij razlikujejo med seboj. Najpogosteje uporabljeni kazalniki so I^2 statistika in p-vrednost za heterogenost. V sklopu sistematične analize se lahko izvedejo tudi občutljivostne analize, s katerimi preverjamo robustnost rezultatov glede na izločanje določenih študij, spremembe v vključenih spremenljivkah ali spremembo statističnega modela (npr. fiksni vs. random-effects model).

Kadar kvantitativna sinteza zaradi visoke metodološke heterogenosti ni mogoča – na primer ob pomembnih razlikah v populacijah, intervencijah ali izidih –, se uporabi narativna oziroma kvalitativna sinteza. V tem pristopu se rezultati posameznih študij opisno povzamejo, primerjajo in interpretirajo, pri čemer se upoštevajo kakovost dokazov, metodološke posebnosti študij in kontekst klinične uporabe. Narativna sinteza je še posebej pomembna pri kompleksnih intervencijah ali pri ocenjevanju tehnologij na področjih z omejenim številom visoko kakovostnih študij.

Skladno s tem se izbor sintezne metode prilagodi naravi podatkov in namenu analize. Transparentnost, doslednost in kritična presoja uporabljenih pristopov so ključni elementi, ki zagotavljajo zanesljivost in uporabnost rezultatov HTA v procesu odločanja.

8. Relevantni klinični izidi

Izidi morajo biti merljivi, validirani in primerljivi med študijami, da jih je mogoče zanesljivo vključiti v sintezo dokazov in podpreti informirano odločanje.[9]

1. Izidi učinkovitosti (Clinical Efficacy Outcomes)

Ti izidi se nanašajo na neposreden klinični učinek zdravstvene tehnologije na bolezen in vključujejo zlasti:

- Skupno preživetje (Overall Survival – OS): čas od začetka zdravljenja do smrti zaradi kateregakoli vzroka; velja za zlati standard v onkologiji.
- Preživetje brez napredovanja bolezni (Progression-Free Survival – PFS): čas do napredovanja bolezni ali smrti.
- Stopnja odziva na zdravljenje (Objective Response Rate – ORR): delež bolnikov, pri katerih se pojavi delni ali popoln odziv na zdravljenje.

2. Izidi varnosti (Safety outcomes)

Varnostne izide predstavljajo podatki o:

- Pojavnosti neželenih dogodkov (Adverse Events – AEs),
- Resnosti in vplivu resnih neželenih dogodkov (Serious Adverse Events – SAEs).

Spremljanje teh izidov omogoča uravnoteženo presojo koristi in tveganj zdravstvene tehnologije.

3. Izidi, ki jih poročajo bolniki (Patient-Reported Outcomes – PROs)

Zajemajo subjektivno oceno bolnikov o vplivu bolezni in zdravljenja na njihovo vsakodnevno življenje, med drugim:

- Kakovost življenja, ki se pogosto meri s standardiziranimi vprašalniki, kot sta:
 - o *EORTC QLQ-C30* (Evropska organizacija za raziskave in zdravljenje raka),
 - o *EQ-5D* (vprašalnik za oceno splošnega zdravstvenega stanja).
- Funkcionalno stanje, vključno s telesnim, čustvenim in družbenim delovanjem.

4. Merljivost in primerljivost izidov

Vsi izidi, vključeni v HTA, morajo biti:

- merljivi, da omogočajo kvantitativno analizo,
- validirani, da zagotavljajo zanesljivost in verodostojnost,
- primerljivi čez študije, kar omogoča sintezo dokazov (npr. meta-analize) in splošne zaključke.

5. GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)

V procesu vrednotenja zdravstvenih tehnologij je vključevanje klinično pomembnih izidov tesno povezano z uporabo GRADE pristopa.[10]

Vloga izidov v GRADE:

- Vsak izid (npr. skupno preživetje, kakovost življenja) se ocenjuje ločeno glede na kakovost dokazov, pri čemer se upoštevajo dejavniki, kot so tveganje pristranskosti,

nekonsistentnost rezultatov, neposrednost dokazov, natančnost ocen in možnost pristranske objave.

- Ključni izidi se v GRADE hierarhiji razvrstijo glede na njihovo pomembnost za odločanje – razmejuje se med »kritično pomembnimi«, »pomembnimi« in »manj pomembnimi« izidi.
- Na podlagi kakovosti dokazov za vsak posamezen izid se oblikuje skupna ocena in priporočilo, kar je še posebej pomembno za odločanje o vključitvi tehnologije v sistem javnega zdravstva.

9. Obvladovanje negotovosti

V vrednotenju zdravstvenih tehnologij je ocena negotovosti ključna za razumevanje zanesljivosti kliničnih dokazov in oblikovanje priporočil. Negotovost izvira iz kakovosti dokazov, prenosa rezultatov v evropski kontekst in raznolikosti primerjalnih tehnologij med državami. Na podlagi teh ocen se določi stopnja zaupanja v klinične učinke in identificirajo vrzeli v podatkih, ki jih je treba raziskati. Jasna komunikacija negotovosti omogoča odločevalcem tehtanje koristi in tveganj uvedbe novih tehnologij.

Negotovost vpliva na stopnjo zaupanja v ocenjene, vrednotene klinične učinke in s tem na raven utemeljenosti odločitev o uvedbi nove zdravstvene tehnologije v prakso.

Ocena negotovosti se izvaja na več medsebojno povezanih ravneh:

- Kakovost in robustnost dokazov: Z uporabo metodoloških orodij, kot sta GRADE in orodji za oceno tveganja pristranskosti (RoB 2 za RCT in ROBINS-I za opazovalne študije), se vrednoti notranja veljavnost dokazov. Nizka kakovost ali nekonsistentni rezultati zmanjšujejo zaupanje v ugotovitve.
- Prenosljivost rezultatov v klinično prakso EU: Rezultati študij, ki so bili izvedeni zunaj EU ali v močno selekcioniranih populacijah, morda niso neposredno uporabni v evropskem kontekstu. Pomembna dejavnika pri oceni zunanje veljavnosti sta epidemiološka primerljivost populacije in organizacijski vidiki zdravstvenega sistema.
- Variabilnost v definiciji primerjalnih tehnologij: Klinična praksa se lahko pomembno razlikuje med državami članicami EU, kar vpliva na ustreznost primerjalnih intervencij (npr. uporaba različnih standardov oskrbe). Ta heterogenost lahko povzroči dodatno negotovost glede relativne učinkovitosti.

Končni rezultat ocene negotovosti je izražena stopnja zaupanja v klinične učinke, ki se pogosto kategorizira kot visoka, srednja, nizka ali zelo nizka. Poleg tega se v poročilu vrednotenja jasno identificirajo kritične vrzeli v dokazih, ki jih je potrebno nasloviti v prihodnjih raziskavah, na primer pomanjkanje podatkov o dolgoročni učinkovitosti, PRO izidih ali podskupinah bolnikov.

Učinkovita komunikacija teh negotovosti je bistvena za odločevalce, saj omogoča tehtanje koristi, tveganj in širših implikacij uvedbe zdravstvene tehnologije v sistem.

10. Povezava s klinično prakso

Poudarek je na ustreznosti primerjalnih tehnologij glede na trenutno klinično prakso v državah članicah EU. Posebna pozornost je namenjena raznolikosti v dostopnosti, uporabi in sprejetosti posameznih tehnologij ter njihovim morebitnim vplivom na klinične poti in standarde oskrbe.

Pri vrednotenju zdravstvenih tehnologij je ključnega pomena, da so uporabljeni primerjalniki (komparatorji) ustrezni in odražajo trenutno klinično prakso v posameznih državah članicah Evropske unije. Zaradi raznolikosti zdravstvenih sistemov v EU se namreč lahko razlikujejo dostopnost, uporaba in sprejetost določenih tehnologij, kar pomembno vpliva na interpretacijo rezultatov.

Posebna pozornost je namenjena oceni, kako te razlike vplivajo na klinične poti in standarde oskrbe, saj lahko različni primerjalniki vodijo do različnih zaključkov glede učinkovitosti in ustreznosti zdravstvenih tehnologij. Razumevanje teh raznolikosti omogoča bolj realistično in relevantno interpretacijo podatkov ter pomaga pri oblikovanju priporočil, ki so prilagojena specifičnim okoliščinam posameznih držav članic.

11. Poročanje v skladu z JCA standardi

Dosledno sledenje izvedbenemu aktu uredbe o JCA, ki zahteva pregledno predstavitev dokazov s standardiziranimi predlogami, jasno navedbo virov in kritično oceno kakovosti, omogoča kvalitetno izdelavo kliničnega dela vrednotenja, ki je tudi osnova za neklinični del vrednotenja. Pomembna je tudi jasna ločitev med dokazi, interpretacijo in priporočili, kar povečuje transparentnost postopka. Če predlagatelj izvaja klinično vrednotenje sam, mora upoštevati vse metode in postopke iz izvedbenega akta.[11] Priročnik je namenjen le kot podporno orodje za razumevanje postopka.

Pri pripravi poročila o kliničnem vrednotenju zdravstvenih tehnologij je nujno dosledno upoštevati zahteve izvedbenega akta uredbe o skupnem ocenjevanju zdravstvenih tehnologij (JCA) (Uredba (EU) 2021/2282).

Po členu 5: Predstavitev dokazov izvedbenega akta, morajo biti dokazi predstavljeni na pregleden in strukturiran način, pri čemer je potrebno uporabiti standardizirane predloge za tabele dokazov, ki omogočajo enotno in celovito predstavitev ključnih podatkov.

V skladu s členom 6: Merila za vključitev in kritična ocena dokazov morajo biti jasno navedeni viri dokazov in merila za vključitev posameznih študij. Poleg tega je treba izvesti sistematično kritično oceno kakovosti dokazov, ki zagotavlja zanesljivost in veljavnost ugotovitev, kar je ključno za celovito oceno kliničnih učinkov.

Člen 7: Ločitev dokazov, interpretacije in priporočil poudarja, da je treba jasno razmejiti predstavitev dokazov, njihovo interpretacijo in oblikovanje priporočil. Ta ločitev zagotavlja transparentnost postopka vrednotenja in krepi zaupanje v končne rezultate, ki so osnova za odločanje v zdravstvenih sistemih držav članic EU.

V primeru, da predlagatelj sam izvaja klinično vrednotenje, je po členu 9: Zahteve za predlagatelje, obvezno upoštevanje vseh predlog, metodologije in postopkov, določenih v izvedbenem aktu JCA. To zagotavlja skladnost, doslednost in strokovno kakovost vrednotenja, v skladu z evropskimi standardi.

Priročnik, ki je na voljo kot dodatno podporno gradivo, služi le kot pomoč pri razumevanju splošnega postopka vrednotenja in ne nadomešča obveznih določil izvedbenega akta.

11. Raba umetne inteligence

Umetna inteligenca (UI) se vse bolj uveljavlja kot orodje za podporo raziskovalnemu in kliničnemu delu. S svojo sposobnostjo obdelave velike količine podatkov in naravnega jezika omogoča znatno izboljšanje učinkovitosti in natančnosti pri številnih nalogah, kot so sistematični pregledi literature, oblikovanje kliničnih vprašanj po modelu PICO, priprava in vrednotenje kliničnih smernic, analiza učinkovitosti in varnosti ter oblikovanje promptov za delo z jezikovnimi modeli.

1. Sistematični pregledi literature

Tradicionalni sistematični pregledi so časovno zelo potratni in zahtevajo ročno pregledovanje na tisoče referenc. Z napredkom UI, zlasti na področju obdelave naravnega jezika (Natural Language Processing – NLP), je mogoče avtomatizirati iskanje in selekcijo relevantne literature, razvrstitev študij glede na kakovost ter izvleček ključnih informacij, kot so populacija, intervencije in izidi.[12] Nekatera orodja omogočajo celo pripravo povzetkov rezultatov z uporabo strojnega učenja, s čimer se skrajša čas priprave in izboljša reproducibilnost pregledov.[13]

2. Oblikovanje kliničnih vprašanj po modelu PICO

Model PICO (Populacija, Intervencija, Primerjava, Izid) je standardiziran pristop za strukturiranje kliničnih vprašanj in iskanje dokazov. Umetna inteligenca, zlasti veliki jezikovni modeli, omogoča samodejno prepoznavanje PICO komponent iz kliničnih besedil in članek ter celo generiranje strukturiranih PICO vprašanj na podlagi opisov primerov ali izhodiščnih vprašanj.[14,15] Tak pristop omogoča hitrejšo in bolj dosledno pripravo raziskovalnih vprašanj, kar prispeva k večji kakovosti raziskav.

3. Klinične smernice in podpora odločanju

Pri razvoju kliničnih smernic UI ponuja možnosti za bolj sistematično in pregledno sintezo dokazov. Algoritmi lahko analizirajo obstoječo literaturo, identificirajo konsistentnost ali nasprotja v priporočilih ter ocenjujejo kakovost dokazov.[16] Poleg tega lahko orodja za podporo kliničnemu odločanju, ki temeljijo na UI, pomagajo pri prilagajanju priporočil glede na značilnosti posameznega bolnika, kar pomeni pomemben korak proti personalizirani medicini.[17]

4. Vrednotenje učinkovitosti in varnosti

UI omogoča napredno analizo realno-življenjskih podatkov (Real World Data – RWD) in elektronskih zdravstvenih zapisov (EHR), kar je ključnega pomena za oceno varnosti in učinkovitosti terapevtskih intervencij. S pomočjo naprednih modelov strojnega učenja je mogoče zaznati povezave med zdravljenjem in izidi, tudi ko gre za redke ali zapoznele neželene učinke.[18] Poleg tega UI omogoča zaznavanje varnostnih signalov in s tem pomembno prispeva k farmakovigilanci.[19]

5. Uporaba umetne inteligence pri vrednotenju rezultatov, ki jih poročajo pacienti (PROMs)

Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) predstavljajo subjektivno oceno zdravja, kakovosti življenja, simptomov ali funkcionalnega stanja, ki jih neposredno poročajo pacienti brez interpretacije s strani zdravstvenega osebja. V sodobni medicini so PROMs ključni za oceno učinkovitosti zdravljenja z vidika pacienta, za dolgoročno spremljanje bolezni in za personalizacijo terapij.

Umetna inteligenca (UI) predstavlja močno orodje za izboljšanje zbiranja, interpretacije in uporabe PROM podatkov. S pomočjo metod strojnega učenja, obdelave naravnega jezika in napredne statistike UI omogoča bolj celovito vključevanje glasov pacientov v klinično prakso in raziskovanje.

6. Avtomatizacija zbiranja in obdelave podatkov PROMs

Tradicionalno zbiranje PROMs se pogosto izvaja z vprašalniki na papirju ali standardiziranimi obrazci, kar je lahko zamudno in administrativno obremenjujoče. Umetna inteligenca omogoča digitalizacijo postopka ter inteligentno obdelavo tako strukturiranih kot nestrukturiranih odgovorov. S pomočjo obdelave naravnega jezika (NLP) je mogoče analizirati besedilne opise pacientovih simptomov, občutkov in izkušenj ter jih pretvoriti v uporabne klinične informacije. [20] Poleg tega UI omogoča prilagodljive (adaptivne) vprašalnike, ki se dinamično spreminjajo glede na odgovore pacienta in tako zmanjšajo obremenitev med izpolnjevanjem. [21]

7. Povezovanje PROMs z objektivnimi kliničnimi izidi

Z uporabo algoritmov strojnega učenja je mogoče podatke PROMs povezati z objektivnimi kliničnimi izidi, kot so hospitalizacije, zapleti ali preživetje. Na ta način se izboljša napovedovanje kliničnih tveganj in omogoči zgodnje ukrepanje. V onkologiji se je pokazalo, da lahko spremljanje PROMs z uporabo UI napove zaplete med zdravljenjem in celo izboljša preživetje, saj omogoča hitrejšo zaznavo simptomov. [22] Enako velja za kronične bolezni, kot so srčno popuščanje, sladkorna bolezen in depresija, kjer spremembe v samoocenah pogosto napovedujejo klinično poslabšanje. [21]

8. Integracija PROMs z elektronskimi zdravstvenimi zapisi

Ena od ključnih prednosti UI je njena sposobnost integracije različnih podatkovnih virov. PROMs se lahko povezujejo z elektronskimi zdravstvenimi zapisi (EHR), kar omogoča bolj celovito spremljanje pacienta. Algoritmi lahko zaznajo trende, kot so postopno slabšanje kakovosti življenja ali porast simptomov, ter opozorijo klinične time na morebitno potrebo po intervenciji. [23] S tem se izboljša kontinuiteta oskrbe in omogoči bolj pravočasno ukrepanje.

9. Večjezična analiza in kulturna občutljivost

Zaradi globalizacije in kulturne raznolikosti pacientov je pomembno, da so PROM orodja prilagojena različnim jezikom in kulturnim kontekstom. Umetna inteligenca omogoča strojno prevajanje in semantično usklajevanje vprašalnikov, kar zmanjšuje napake pri interpretaciji odgovorov pacientov iz različnih jezikovnih okolij. [24] Modeli, kot so večjezični jezikovni modeli (npr. mBERT), omogočajo razumevanje in analizo PROM podatkov tudi pri neangleško govorečih populacijah, kar prispeva k večji pravičnosti v zdravstvu.

10. Etični izzivi in transparentnost

Uporaba UI pri PROMs pa odpira tudi pomembna vprašanja glede etike, zasebnosti in odgovornosti. Ker gre za zelo osebne in subjektivne podatke, je ključno zagotoviti varstvo zasebnosti, varno hrambo podatkov in transparentnost delovanja algoritmov. Klinične

odločitve, podprte z UI, morajo biti razložljive in validirane, da se preprečijo napačne interpretacije in ohranita zaupanje pacientov in zdravstvenega osebja. [25]

12. Projekt NaVTeZ

Merjenje izidov, ki jih poročajo pacienti (PROMs), predstavlja pomemben element sodobnega vrednotenja zdravstvenih tehnologij, saj omogoča boljše razumevanje vpliva zdravstvene tehnologije na kakovost življenja, funkcionalno stanje in subjektivne izkušnje pacientov. V slovenskem prostoru se na tem področju posebej izpostavlja razvoj digitalne podpore za zbiranje PROMs, ki je bil izveden v okviru projekta Na Vrednosti Temelječe Zdravje (NaVTeZ) ter integriran v nacionalno platformo ZVEM.

Projekt NaVTeZ je omogočil oblikovanje enotnega pristopa k sistematičnemu zbiranju podatkov neposredno od pacientov, kar je zahtevalo obsežen razvoj digitalnih rešitev, standardizacijo vprašalnikov ter usklajevanje s kliničnimi strokovnimi skupinami. Velik del napora je bil usmerjen v zagotavljanje tehnične izvedljivosti, uporabniške prijaznosti ter skladnosti z zahtevami varstva osebnih podatkov. Rezultat projekta je digitalna infrastruktura, ki omogoča zbiranje PROMs na nacionalni ravni ter povezovanje teh podatkov s kliničnimi informacijami.

Ključni element te rešitve je integracija PROMs v portal ZVEM, kar pacientom omogoča pregled, izpolnjevanje in oddajo vprašalnikov na enem mestu, zdravstvenim izvajalcem pa enostaven dostop do strukturiranih podatkov, ki dopolnjujejo klinične informacije. Digitalno zbiranje PROMs prek ZVEM prispeva k boljši kakovosti podatkov, zmanjšuje administrativno obremenitev ter povečuje vključevanje pacientov v procese spremljanja lastnega zdravja. Na ta način se izboljšuje tudi podpora kliničnemu odločanju ter vrednotenju zdravstvenih tehnologij, saj PROMs omogočajo bolj celovit vpogled v učinke zdravljenja iz perspektive pacientov.

Vzpostavitev digitalnega sistema za zbiranje PROMs v ZVEM in razvoj v okviru projekta NaVTeZ predstavljata pomemben korak k sodobnemu, podatkovno vodenemu zdravstvenemu sistemu. S tem se Slovenija približuje evropskim smernicam ter dobri praksi, ki poudarja pomen vključevanja pacientovih izkušenj in izidov v proces vrednotenja zdravstvenih tehnologij ter v širše procese izboljševanja kakovosti zdravstvene oskrbe.

13. Navzkrižje interesa

Morebitna navzkrižja interesov, ki izhajajo iz vira financiranja, sodelovanj ali zunanjih interesov, morajo biti jasno navedena.

Verodostojnost študije je treba zagotoviti s spoštovanjem pravil neodvisnosti in avtorstva. Zato je treba zagotoviti naslednje podatke:

- celoten seznam avtorjev z njihovimi institucijami
- izjava o morebitnih navzkrižjih interesov zaradi vira financiranja, sodelovanj ali zunanjih interesov, za vsakega zunanjega strokovnjaka, ki je prispeval k vlogi za vrednotenje, npr. z udeležbo v procesih prispevanja podatkov, analiz, mnenj, posvetovanj, itd.
- izjava o subjektih, ki so financirali študijo, o vseh subjektih, ki so prispevali k razvoju študije, ter o prispevkih posameznih avtorjev k študiji.

Koristne povezave

Evropska Komisija, Javno zdravje, Vrednotenje zdravstvenih tehnologij:
Health technology assessment - Public Health - European Commission

O avtoricah

Dr. Katarina Beravs Bervar je izkušena strokovnjakinja na področju farmacije in zdravstvene politike, z doktoratom iz farmacije in izkušnjami v biomedicinskih raziskavah. Svojo kariero je začela leta 1994 na Institutu Jožef Stefan v Ljubljani, kjer je sodelovala pri raziskavah uporabe slikanja z magnetno resonanco, iz česar je objavila tudi številne znanstvene članke. Po zagovoru doktorata leta 1999 in zaključku podoktorskega študija se je zaposlila v farmacevtski industriji. Delovala je v različnih strateških vlogah in se zadnjih 15 let ustalila na področju vrednotenja zdravstvenih tehnologij (HTA), kjer je pridobila znanje in izkušnje za izboljšanje dostopa pacientov do inovativnih zdravil. Januarja 2025 se je pridružila Ministrstvu za zdravje Republike Slovenije v Sektorju za vrednotenje zdravstvenih tehnologij za postavitve sistema izvajanja Evropske uredbe o HTA (EU/2021/2282). Julija 2025 je postala vršilka dolžnosti direktorja v novo ustanovljeni Javni agenciji Republike Slovenije za kakovost v zdravstvu (JAKZ). Njene obsežne izkušnje iz farmacevtskega sektorja, skupaj z raziskovalno naravnostjo pomembno prispevajo k spodbujanju na dokazih temelječega odločanja v zdravstvu.

Dr. Eva Turk, MBA, je mednarodno priznana raziskovalka na področju zdravstvenih sistemov, digitalnega zdravja, vrednotenja zdravstvenih tehnologij (HTA) in socialnih inovacij. Magistrirala je na Wirtschaftsuniversität Wien, doktorirala iz zdravstvenih ved na Finskem ter pridobila MBA iz zdravstvenega managementa v Avstriji. 2023-2025 je delovala v Kabinetu Ministrstva za zdravje Republike Slovenije, kjer je prispevala k razvoju politik na področju HTA. Trenutno vodi raziskovalno skupino Inclusive Digital Community Care na Univerzi uporabnih znanosti St. Pölten, kjer deluje kot raziskovalka na Centru za digitalno zdravje in socialne inovacije.

Do 2024 je bila izredna profesorica digitalnega zdravja na Univerzi Jugovzhodne Norveške, sedaj na Medicinski fakulteti Univerze v Mariboru. Njeno delo vključuje mednarodne in nacionalne projekte. Je v upravnem odboru HTAi ter Women in Global Health Austria in Norveška, koordinira avstrijski ekosistem digitalnih inovacij pri ECHAlliance Group. Objavila je številne znanstvene članke in redno predava na mednarodnih konferencah.

Viri in literatura

1. Regulation (EU) 2021/2282 on Health Technology Assessment. EUR-Lex 22.12.2021. Regulation - 2021/2282 - EN - EUR-Lex
2. Schardt C, Adams MB, Owens T, Keitz S, et al (2007). Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. *BMC Med Inform Decis Mak* 15:7-16; doi: 10.1186/1472-6947-7-16
3. Cochrane Handbook for Systemic Reviews of Interventions (2024). Version 6.5, dostopno na: [Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions \(current version\) | Cochrane](#)
4. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al (2019). RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 28: 366:l4898; doi: 10.1136/bmj.l4898. PMID: 31462531
5. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al (2016). ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 12;355:i4919. doi: 10.1136/bmj.i4919
6. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al (2008). GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 26;336(7650):924-6. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD
7. Kristensen FB, Husereau D, Huić M, et al (2018). Identifying the Need for Good Practices in Health Technology Assessment: Summary of the ISPOR HTA Council Working Group Report on Good Practices in HTA. *Value Health* 22:13-20. doi: 10.1016/j.jval.2018.08.010
8. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT et al (2009). Front Matter. In *Introduction to Meta-Analysis* (eds M. Borenstein, L.V. Hedges, J.P.T. Higgins and H.R. Rothstein), dostopno na: <https://doi.org/10.1002/9780470743386.fmatter>
9. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). (2021). General Methods – Version 6.1.. dostopno na: [Methods paper: New version 6.1 becomes effective – English translation now available](#)
10. Alonso-Coello P et al. (2016). GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. *BMJ*, 353:i2016; doi: 10.1136/bmj.i2016
11. Uredba EU/2021/2282, izvedbeni akt 2024/1381, dostopno na: [Izvedbena uredba Komisije \(EU\) 2024/1381 z dne 23. maja 2024 o določitvi postopkovnih pravil za interakcijo med pripravo in posodobitvijo skupnih kliničnih ocen zdravil za uporabo v humani medicini na ravni Unije, izmenjavo informacij o njihovi pripravi in posodobitvi ter sodelovanje pri njihovi pripravi in posodobitvi ter o določitvi predlog za te skupne klinične ocene v skladu z Uredbo \(EU\) 2021/2282 o vrednotenju zdravstvenih tehnologij](#)
12. Marshall, I. J., et al. (2019). Machine learning for identifying relevant studies for systematic reviews. *Systematic Reviews*, 8, 51. <https://doi.org/10.1186/s13643-019-0974-4>

13. O'Connor, A. M., et al. (2020). The use of automation tools to support systematic reviews. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*.
14. Demner-Fushman, D., et al. (2017). Automatically identifying PICO elements from clinical trial reports. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 24(5), 849–858. <https://doi.org/10.1093/jamia/ocx020>
15. Nye, B. E., et al. (2018). A corpus with multi-level annotations of patients, interventions and outcomes to support language processing for medical literature. *LREC Proceedings*.
16. Wang, F., et al. (2020). Artificial intelligence in guideline development and implementation. *American Journal of Preventive Medicine*, 59(6), 878–885. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2020.06.016>
17. Sutton, R. T., et al. (2020). An overview of clinical decision support systems: benefits, risks, and strategies for success. *NPJ Digital Medicine*, 3, 17. <https://doi.org/10.1038/s41746-020-0221-y>
18. Miotto, R., et al. (2016). Deep learning for healthcare: review, opportunities and challenges. *Briefings in Bioinformatics*, 19(6), 1236–1246. <https://doi.org/10.1093/bib/bbx044>
19. Sloane, R., et al. (2022). Artificial intelligence for pharmacovigilance: a scoping review. *Drug Safety*, 45(6), 561–571. <https://doi.org/10.1007/s40264-022-01189-4>
20. Wang, K., Zhao, Y., Wang, H., et al. (2021). Natural language processing for assessing health-related quality of life: A review. *Journal of Biomedical Informatics*, 116, 103731. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2021.103731>
21. Motallebzadeh, R., Faruqui, S. H., Chapman, B. E., et al. (2022). Predictive modeling of PROMs using deep learning in chronic disease management. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 22, 112. <https://doi.org/10.1186/s12911-022-01836-y>
22. Basch, E., Deal, A. M., Kris, M. G., et al. (2017). Symptom monitoring with patient-reported outcomes during routine cancer treatment: a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology*, 34(6), 557–565. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.0830>
23. Denis, F., Basch, E., Septans, A. L., et al. (2019). Two-year survival comparing web-based symptom monitoring vs routine surveillance following treatment for lung cancer. *JAMA*, 321(3), 306–307. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.18085>
24. Esteva, A., Robicquet, A., Ramsundar, B., et al. (2021). A guide to deep learning in healthcare. *Nature Medicine*, 25(1), 24–29. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0316-z>
25. Topol, E. (2019). *Deep Medicine: How Artificial Intelligence Can Make Healthcare Human Again*. New York: Basic Books.