

DATOVÁ ZÁKLADNA PRO HODNOCENÍ ZDRAVOTNICKÝCH TECHNOLOGIÍ V ONKOLOGII

DATA MODEL FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT IN ONCOLOGY

DUŠEK L.¹, ŽALOUDEK J.², KOPTÍKOVÁ J.¹, MUŽÍK J.¹, ABRAHÁMOVÁ J.³, VYZULA R.², VORLÍČEK J.⁴

¹ LÉKAŘSKÁ FAKULTA MASARYKOVY UNIVERZITY BRNO

² MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO

³ FAKULTNÍ THOMAYEROVA NEMOCNICE PRAHA

⁴ INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA, FN BRNO

Souhrn: Práce navrhuje datový standard pro hodnocení kvality, krátkodobých i dlouhodobých výsledků a bezpečnosti onkologické léčby. Návrh je založen na definici tzv. minimálního klinického záznamu, který zajišťuje hodnocení diagnostiky, rizikových parametrů a zásadních událostí ve vývoji onkologického onemocnění (relaps, progresse, vážné komplikace, aj.). Automatické zavedení tohoto záznamu umožní univerzální hodnocení v rámci všech diagnostických skupin, a to jak z krátkodobého, tak i z dlouhodobého hlediska. Data o vývoji onemocnění a identifikace léčebných epizod umožní onkologicky interpretovat i hlášení výkonů pro plátce zdravotní péče a další zdroje dat, dostupné bez zvláštní zátěže pro lékaře. S využitím těchto minimálních datových vstupů je navržen systém hodnocení nákladů onkologické péče ve vztahu k adekvátním benefitům. Návrh je doplněn indikačními grafy, které umožní flexibilní hodnocení terapie s ohledem na její cíle a reálné možnosti, a to jak pro kurabilní tak primárně inkurabilní stavy. Je kriticky hodnocena sestava cílových ukazatelů kvality péče využitelná pro statistické sumarizace i pro hodnocení stavu a vývoje onemocnění jednotlivých pacientů. Základním metodickým principem závazného hodnocení je tzv. benchmarking, tedy srovnání aktuálních výsledků s referenčním standardem.

Klíčová slova: onkologie, hodnocení zdravotnických technologií, kvalita léčebné péče, účinnost léčby, bezpečnost léčby

Summary: Standard data model necessary for evaluation of quality, short-term and long-term results and safety of therapy in oncology is defined. The proposal is based on minimum clinical data set, that includes diagnostic parameters, prognostic factors and time-related identification of risk events (relapse, disease progression, serious complications, etc.). Automatic processing of this standard covers all diagnostic groups in oncology and enables simultaneous relevant interpretation of routinely available health care data and other common information sources (laboratory data and others). Based on complex evaluation of these data, an indicative outputs for cost-benefit analyses were proposed in graphical tool reflecting key therapeutic aims, both for curable and incurable cases. The proposal is supported by critical evaluation of HTA endpoints, suitable for summarization at the population level and for individually-specific assessment of each patient, as well. The standardized assessment procedures are based on benchmarking of actual clinical results according to reference data.

Key Words: oncology, health technology assessment, quality of health care, efficacy of therapy, safety of therapy

Úvod

Kritické hodnocení zdravotnických technologií je v této kapitole vnímáno jako proces poskytující komplexní informace o úspěšnosti, bezpečnosti a ekonomických nákladech léčby v onkologii. Takto může být hodnocena léčba jednotlivého pacienta nebo skupiny (kohorty, populace) pacientů. Hodnocení se může týkat konkrétního léčebného výkonu (technologie), nebo výsledků jedné etapy léčby nebo celého diagnosticko léčebného procesu. Hlavním cílem příspěvku je navrhnout jednotný postup hodnocení využitelný pro všechny onkologické diagnózy a léčebné strategie. Hodnocení zdravotnických technologií odpovídá mezinárodnímu termínu „Health Technology Assessment“, a v celém textu je označováno všeobecně přijatou zkratkou HTA.

Datovou základnu jakéhokoli hodnocení v medicíně je možné definovat jako ucelený soubor parametrů popisujících vstupní charakteristiky hodnocených subjektů, jejich následný vývoj a dosažené výsledky. Zjednodušeně můžeme hovořit o vstupech a výstupech diagnosticko-léčebného procesu, kde na straně vstupů figuruje zejména popis nemoci, pacienta a léčby, na straně výstupů pak především objektivní zlepšení zdraví pacienta, vztažené k cílům, reálným možnostem a ekonomickým nákladům zvolené terapie. Aby datová základna mohla být funkční, musí ovšem získané údaje odpovídat hodnocenému procesu (tedy musí přinášet *relevantní informační hodnotu*) a dále musí být získány v jasně definované parametrické podobě a nikoli v podobě volných textových komentářů (tedy musí

přinášet sumárně *využitelnou informační hodnotu*). Oba tyto požadavky nejsou v klinické praxi zdaleka vždy splněny a snížená dostupnost dat se tak stává hlavním limitujícím prvkem hodnocení výsledků. Jde o situaci paradoxní, neboť náklady na sběr a hodnocení dat představují jen malou část celkových investic do přístrojů a vlastní léčby a přitom mohou zásadně zvýšit efektivitu celého systému. Snaha o nápravu tohoto stavu je i hlavním motivem této práce.

Proti zavádění nových databází je často (a z hlediska klinické praxe i oprávněně) namítáno, že jde o proces zatěžující lékaře i personál a získaná data pak mohou navíc sloužit k účelové kritice jejich práce. Ochota vedení zdravotnických týmů a nemocnic sbírat a poskytovat data jiným subjektům je tak logicky velmi omezená. Na tomto místě je nutné zdůraznit, že navrhovaný systém sběru dat pro HTA je určen především k implementaci uvnitř zdravotnických zařízení a má sloužit jako zpětná informační vazba tam, kde data byla primárně pořizena. Hlavním cílem HTA tedy rozhodně není vytváření dalších národních registrů nebo centrálně řízených databází. Plošné využití primárních dat je spíše záležitostí výzkumných studií, na kterých se dohodne více center (validace nového terapeutického postupu, hodnocení screeningového programu, apod.). Na druhé straně ale platí, že schopnost zdravotnického zařízení doložit kvalitu a výsledky léčebné péče by měla být jedním ze základních předpokladů akreditace pro určitý typ léčby. A pouze akreditační proces stojící na validních datech je objektivní a spravedlivý. Data agregovaná na krajské, státní nebo ještě vyšší úrovni mohou být využita jako refe-

renční standard pro akreditace, primární záznamy by však opět měly zůstat v zdravotnických zařízeních.

HTA jako proces hodnotící účinnost, bezpečnost a ekonomickou náročnost terapeutických postupů je na sběru dat jednoznačně závislé, nemůže ale jít o sběr retrospektivní nebo nahodilý, vyvolaný náhlou potřebou analýz nebo výzkumem. Musí jít o automaticky nastavený a průběžný sběr adekvátních údajů od všech léčených pacientů, který poskytuje *reprezentativní obraz* výsledků na hodnocené úrovni. Vedle pojmenování potřebných parametrů musíme tedy při zavádění HTA řešit i otázku, odkud budou tato data rutinně a dlouhodobě pořizována, jak kvalitní budou a jaké je riziko závažných zkreslení a dezinterpretací.

Pokud shrneme požadavky kladené na vstupní i výstupní parametry HTA v mezinárodní literatuře (Murphy et al., 1998; Kristensen et al., 2001), získáme následující seznam atributů:

- *informační hodnota*: jasná interpretace parametru, znalost oblasti rizikových hodnot
 - *dostupnost*: parametr musí být běžně vyšetřován a zaznamenáván
 - *standardizace*: hodnoty musí být získány definovanou cestou, u laboratorních hodnot akreditovaným postupem
 - *reprodukovatelnost*: hodnocení parametru musí být prováděno stále stejně i při opakovaném stanovení v čase
- Je evidentní, že takové požadavky splňuje spíše menšina klinických parametrů, což je v souladu se základním principem HTA, nezatěžovat provoz sběrem velkého množství nevalidních údajů. Ještě přísnější pravidla jsou zavedena pro výstupní ukazatele kvality hodnoceného procesu. Navíc k výše uvedeným požadavkům zde musí být doloženo:
- *stabilita*: stálost metodiky měření parametru, neměnná interpretace v čase
 - *spolehlivost a přesnost*: spolehlivá metodika pořizování primárních dat; dostatečně spolehlivé sumární statistiky, nezatížené náhodnou chybou a nedostatečnou velikostí hodnoceného souboru
 - *minimalizace rizika zkreslení*: minimalizovat riziko zkreslení dané nereprezentativními daty nebo společným hodnocením neslučitelných dat
 - *dosavadní úspěšné aplikace*: určuje váhu daného parametru (normativní hodnotu)

Rozšíření požadavků na výstupní ukazatele HTA vyplývá především z faktu, že řada z nich je výsledkem statistických výpočtů a nese sebou tedy větší možnost zkreslení než primární data. Výše uvedené požadavky nelze kritizovat jako byrokratická nařízení, naopak je nutné je vítat jako ochranu před zneužitím nebo zkreslením dat. Má-li proces HTA směřovat až k závazným akreditacím pracovišť, pak musí skutečně minimalizovat riziko subjektivně motivovaných nebo nesprávných interpretací. Níže popsaná datová základna pro onkologii je navržena v souladu s těmito pravidly.

Na závěr této obecné části bychom chtěli zdůraznit často opomíjený aspekt týkající se HTA a hodnocení kvality v medicíně všeobecně. Je to komunikační význam výstupních parametrů hodnocení. Nejde pouze o komunikaci kontrolní a akreditační „shora dolů“, ale především o komunikaci „horizontální“ mezi odbornými týmy a v neposlední řadě i o komunikaci s širokou veřejností. Až toto komunikační využití dělá z výstupního parametru skutečný „ukazatel“, který ovšem musí mít zajištěnu validitu toho, na co ukazuje. U závazných výstupních parametrů hodnocení je tedy nutné zajistit ještě následující atributy:

- *objektivní validita*: postihuje ukazatel skutečně problémy v kvalitě, účinnosti a bezpečnosti dané technologie, nebo odráží i jiné – kvalitou neovlivnitelné – aspekty? (= zajišťuje jasnou interpretační hodnotu)
- *zdánlivá validita*: postihuje ukazatel hodnoty (výstupy), které jsou managementem zdravotnictví nebo jinou cílovou skupinou vnímány jako významné? (= zajišťuje komunikační hodnotu)

- *konstruovaná validita*: je možné daný ukazatel korelačně vztáhnout k jinému, již uznanému parametru? (náhradní koncept validace, pokud u daného parametru nejde zjistit jeho sensitivitu a specifitu)

Specifika klinických dat v onkologii a z toho vyplývající principy hodnocení

Z výše uvedených požadavků vyplývá, že komplexní proces HTA musí být vícerozměrný a musí postihnout všechny aspekty vlivu hodnocené terapie:

- účinnost („efficacy monitoring“)
- přímé a nepřímé nežádoucí účinky („safety monitoring“)
- dopady na kvalitu života pacienta („quality of life analyses“)
- ekonomické náklady ve vztahu k získaným benefitům („cost effectiveness analyses“)

Klinická data v onkologii se z tohoto obecného schématu hodnocení nijak nevymykají pouze je u nich více viditelná problematika bezpečnosti léčby, a to vzhledem k časté agresivitě protinádorové terapie.

Významným specifikem onkologie je vysoká heterogenita typů nádorových onemocnění a s ní logicky související rozmanitost léčebných strategií a postupů. Jednotlivým prvkem jsou především cíle diagnostiky a protinádorové terapie, všeobecně směřující k včasnému zachytu méně pokročilých stádií nemoci a následně k úplnému odstranění primárního nádoru z těla. Těchto cílů je ale u různých diagnostických skupin dosahováno zcela odlišnými prostředky, což limituje univerzální hodnocení kvality. Dalším limitem je různý stupeň dosažené standardizace diagnostických a léčebných postupů, který vymezuje tři velké směry současné onkologie:

- *Pediatrická onkologie* řeší diagnostiku a léčbu téměř 100 % typů onemocnění podle mezinárodně standardizovaných protokolů a také hodnocení výsledků péče má protokolární garanci a validitu; z tohoto hlediska je léčba nádorů dětského věku ideálním modelem i pro ostatní oblasti onkologie
- *Hematoonkologie dospělých* je typická rovněž vysokým stupněm národní až mezinárodní standardizace postupů, léčba však ve většině případů není vedena podle striktních protokolů; dalším specifikem je značně heterogenní riziková stratifikace pacientů dle prognostických markerů včetně molekulárně biologických a cytogenetických parametrů.
- *Onkologie solidních nádorů dospělých* představuje nejméně standardizovanou oblast současné onkologie, především u pokročilých stádií onemocnění; i zde je však možné definovat obecný diagnosticko-léčebný algoritmus.

I přes rozmanitost současné onkologie je možno pojmenovat několik univerzálních principů, které musí být v HTA vždy respektovány. Řada z nich značně odlišuje onkologii od ostatních klinických oborů:

- *Odlišná podstata i vývoj různých diagnostických skupin zhoubných nádorů*. Diagnostická různorodost mění spektrum hodnocených parametrů a omezuje univerzální řešení analýz.
- *Zásadní význam diagnostiky nádorového onemocnění*. Včasná a správná diagnóza rozhoduje nejen o identifikaci nemoci, ale i o správném zařazení pacienta do rizikové skupiny, strategii léčby a hodnocení vývoje. V onkologii tak diagnostika již přímo podmiňuje další kroky a tedy i dosažené (nebo dosažitelné) výsledky.
- *Různorodost cílů terapie* daná pokročilostí nemoci a stavem pacienta. Cíle terapie se liší především mezi stavy kurabilními (možná protinádorová terapie s cílem vrátit plné zdraví) a inkurabilními (omezené možnosti terapie cílené například k zlepšení kvality zbývajících období života).
- *Omezené reálné možnosti léčby*. V onkologii je v rámci každé diagnostické skupiny známa hranice (daná pokročilostí

nemoci nebo rizikovými faktory), kde účinnost dostupné léčby klesá a nelze očekávat úplné vyléčení pacienta. Tato skutečnost musí být respektována při hodnocení výsledků léčby.

- *Posloupnost kroků v diagnosticko léčebném procesu.* HTA v onkologii musí respektovat vývoj pacienta od diagnostiky, přes primární léčbu a léčbu následných možných relapsů (progresí). Aplikace stejné léčby v různých fázích vývoje nemoci může mít objektivně zcela jiné výsledky. Znalost časového vývoje nemoci a respektování tzv. léčebných epizod jsou zásadním předpokladem smysluplného hodnocení kvality v onkologii.
- *Agresivita protinádorové terapie může být sama příčinou komplikací.* Z těchto důvodů představuje hodnocení bezpečnosti léčby významnou komponentu HTA v onkologii.
- *Nutnost sledování onemocnění i po skončení primární léčby.* Krátkodobé pozitivní výsledky léčby (terapeutická odpověď) nemusí korelovat s dlouhodobými výsledky (celkové přežití). Velký důraz je kladen na pravidelná kontrolní vyšetření dispensarizovaných pacientů a včasnou diagnostiku případného relapsu nebo progresie onemocnění.
- *Integrovaní charakter dlouhodobých ukazatelů kvality v onkologii.* Informační hodnota některých dlouhodobých ukazatelů je snížena tím, že se v nich integrují různé stresové vlivy, které již s terapií nesouvisí (typickým příkladem je celkové přežití). U méně nebezpečných diagnóz s dlouhodobým celkovým přežitím pacientů jsou tyto parametry často obtížně využitelné.
- *Nutná otevřenost datového modelu pro pozměněnou volbu parametrů.* U některých diagnóz je nutné počítat s velmi intenzivním vývojem diagnostických a terapeutických možností, které sebou vždy přinesou změnu rizikové stratifikace pacientů a komplikují retrospektivní analýzy.
- *Prostor pro volbu pacienta (přerušení léčby, odmítnutí léčby),* který může zkomplikovat vývoj onemocnění bez vztahu k poskytované péči a její kvalitě.

Zdroje variability u onkologických klinických dat

Variabilitou v této kapitole nemyslíme rozptýlení dat ve statistickém významu, ale rozmanitost nebo heterogenitu nádorových onemocnění, léčebných postupů a logicky také očekávatelných a dosahovaných výsledků. Z hlediska HTA je tato rozmanitost nejvíce limitujícím prvkem především u srovnávacích analýz, například na úrovni zdravotnických zařízení nebo na úrovni regionální. Její vliv je v zásadě dvojitý:

1. *Snížená přesnost a spolehlivost odhadů,* neboť vzájemně srovnatelné skupiny diagnóz (pacientů) musí být vnitřně homogenní (např. dle klinického stádia, rizikové skupiny, apod.) a mají tedy menší velikost vzorku. Situace vede k nedostatečné síle použitých testů a srovnání je ze statistického hlediska bez relevantního závěru. Řešením je jednoduchá optimalizace zvýšením velikosti vzorku, pokud ovšem incidence dané diagnózy takové nastavení umožňuje.
2. *Nesrovnatelnost dvou různých heterogenních souborů,* např. výsledků dvou a více zdravotnických zařízení. Heterogenita rizikových stavů a faktorů významně snižuje srovnatelnost i v rámci jedné diagnostické skupiny a může být velmi nebezpečným zdrojem zkreslení. V onkologii je třeba vždy klást důraz na srovnatelnost souborů, a to i za cenu snížení velikosti vzorku.

Předchozí odstavec otevřel jeden z největších problémů hodnocení kvality v onkologii, a sice odlišení rizikových situací, které souvisí s objektivně danými rizikovými faktory (snížená účinnost terapie, stav pacienta, rizikový typ nádorového onemocnění), od situací, které indikují sníženou kvalitu nebo nedostatečnost léčby. Složitost příčinných vztahů ovlivňujících vývoj nádorového onemocnění a agresivita protinádorové terapie mohou přinést celou řadu neočekávaných situací.

Tudíž i onemocnění, které počátečními parametry spadá do kategorie s nízkým rizikem, může dospět ke stavu vysokého rizika a naopak. Obrázek 1 schematicky znázorňuje tři zásadní zdroje variability v onkologii.

Nejde ovšem jen o problém správného posouzení počátečního stavu nebo vývoje onemocnění, významný podíl na variabilitě systému má i pravděpodobnostní charakter účinnosti samotné terapie, především chemoterapie. Většina léčebných postupů současné onkologie má totiž i podle výsledků renomovaných klinických studií omezenou účinnost a je logické, že při objektivní neúčinnosti aplikované terapie se zhoršuje stav pacienta, rostou náklady na jeho léčbu a zhoršuje se kvalita života. Z tohoto pohledu je situace v onkologii zásadně odlišná od řady jiných klinických oborů, kde je aplikovaná léčba (např. operace slepého střeva nebo ošetření zranění) jednoznačně účinná a kvalitu a celkové výsledky péče mění faktory související se správností aplikace a s celkovou péčí o pacienta vůbec.

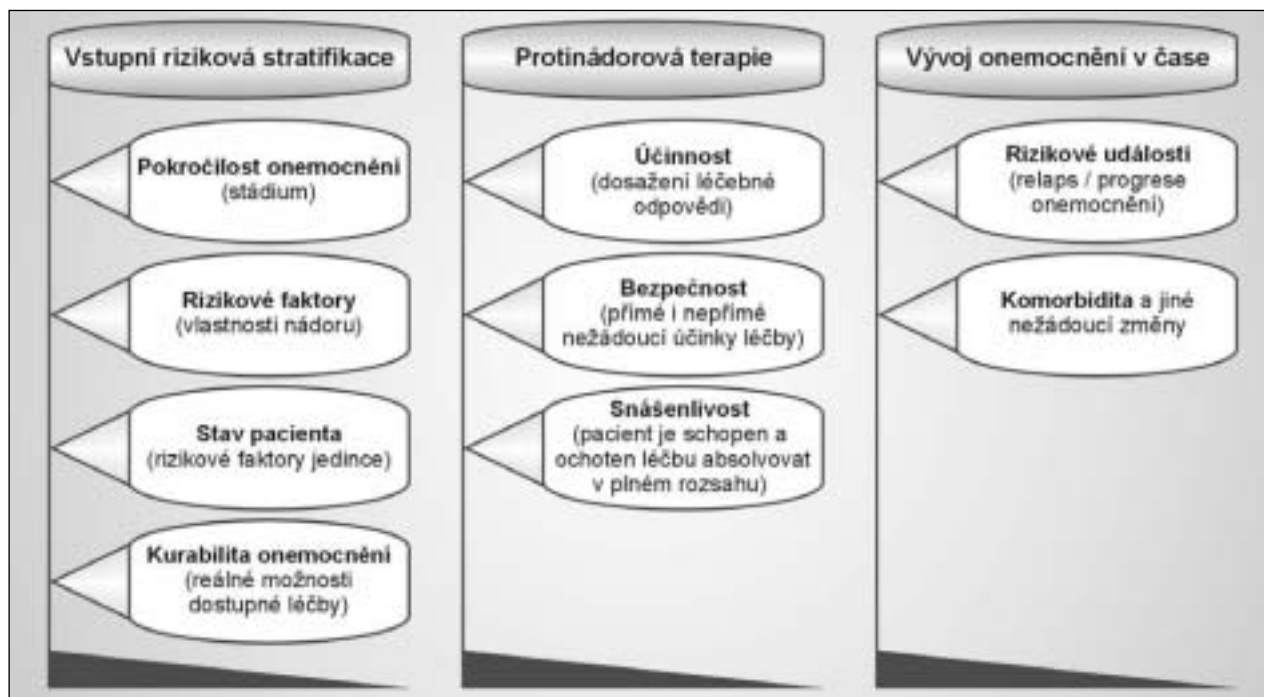
Jinými slovy, zhoršující se stav onkologického pacienta může být pouze částečně přisuzován kvalitě poskytované péče a zdravotnickému personálu. Celkové hodnocení je vždy nutné relativizovat s ohledem na objektivní rizika, což jsou především individuální vlastnosti zdánlivě stejných nádorů a aktuální stav organismu. Jde o skupiny parametrů, které nejsou ve všech aspektech dostatečně poznány, které nejsou rutinně dostupné nebo zůstávají pro praxi nedostupné pro vysoké náklady, a které často ani nelze z prostředků zdravotního pojištění běžně zaplatit. To může ostatně limitovat i nové možnosti molekulární klasifikace nádorů či využívání prediktorů na bázi analýz nádorových genomů, transkriptomů a proteomů.

Implementace hodnocení zdravotnických technologií v klinické praxi

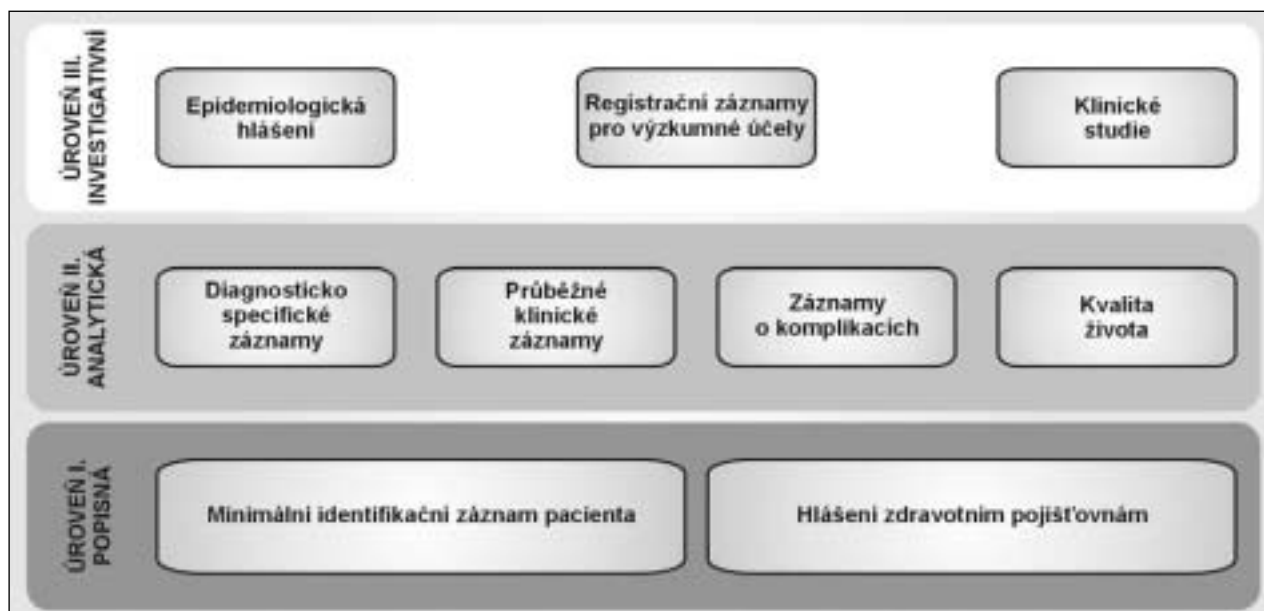
Má-li být hodnocení kvality péče v klinické praxi skutečně funkční, je nezbytné zajistit rutinní sběr dat a automatizaci výstupů. Vzhledem k složitosti onkologické terapie je však nemožné, aby data pro závažné hodnocení byla pořizována zcela bez vědomí nebo kontroly odpovědných lékařů. U větších zdravotnických zařízení lze tedy doporučit zavedení alespoň minimálních parametrických záznamů přímo do nemocničního informačního systému (NIS) a zajištění sběru dat přímo z ambulantní a hospitalizační péče. Vyjdeme-li ze skutečnosti, že velké množství potřebných záznamů již v stávajících NIS je (např. laboratorní vyšetření, aj.), nepředstavuje návrh na zavedení minimálního registračního formuláře téměř žádnou další zátěž pro odborný personál (viz dále). V maximální možné míře lze využít i další velmi cenný zdroj dat, a sice záznamy z hlášení plátcům zdravotní péče.

V optimální situaci je tedy po lékaři vyžadováno doplňovat (nebo kontrolovat) minimální záznamy o vývoji pacienta a – pokud si to vyžádá situace – doplňovat záznamy o vážných komplikacích nebo změnách ve vývoji onemocnění. Ostatní data potřebná pro komplexní hodnocení by měla být dostupná z již existujících zdrojů. Avšak i přes tento předpoklad lze doporučit zavedení pracovního místa pro manažera dat, ideálně 1 úvazek při 100 – 200 dlouhodobě léčených pacientech za rok na jednom pracovišti. Onkologická péče totiž typicky probíhá na více pracovištích a velmi často je nutné potřebná data aktivně dohledávat a také zajišťovat komunikaci mezi zapojenými týmy.

Jak automatizace sběru dat, tak i zajištění jejich kvality nasazením managerů dat ovšem vyžadují finanční prostředky, které na mnoha místech ve zdravotnictví chybí. I proto jsme níže popsaný návrh správy onkologických dat pro HTA uvedli v minimální formě tak, aby bylo možné jeho počáteční zavedení bez zvláštních nákladů. Systémová standardizace a celkový vývoj jsou otázkou širší diskuze o prioritách a koncepci českého zdravotnictví a jejich řešení v této stati není možné.



Obr. 1. Zdroje variability onkologických dat.



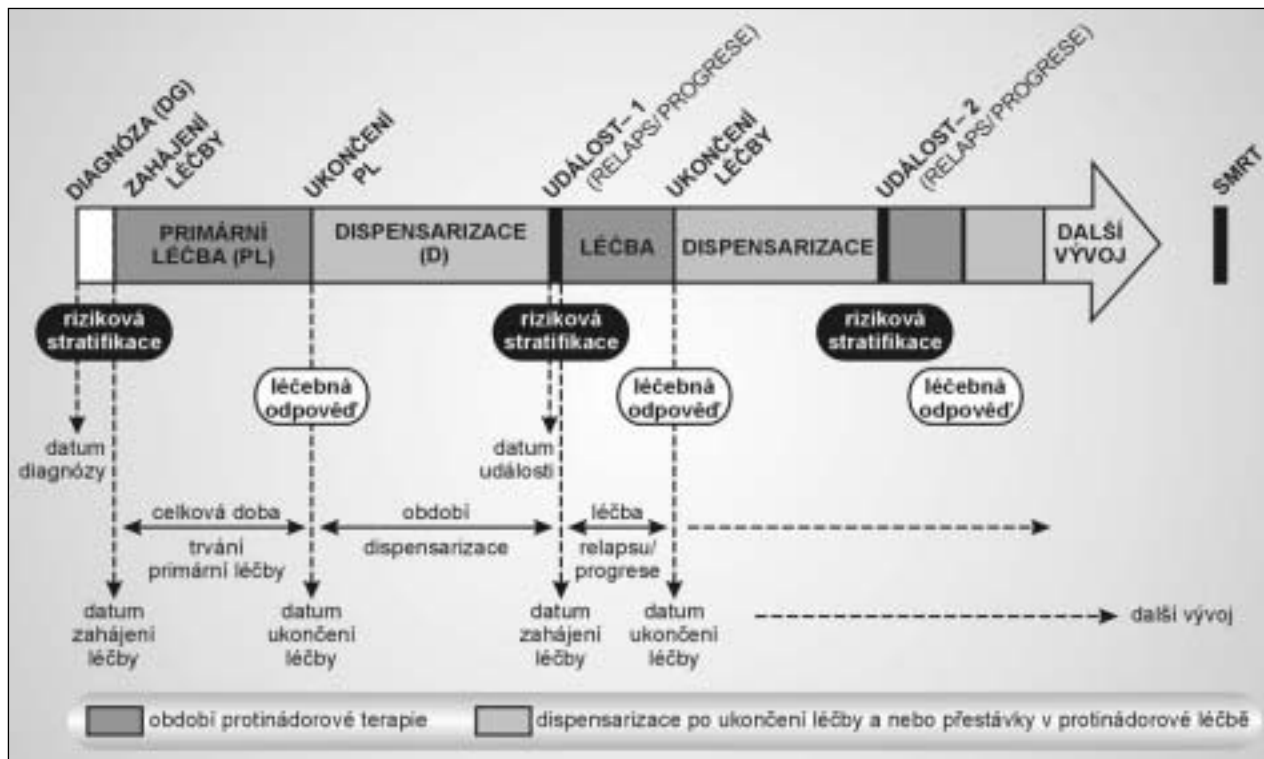
Obr. 2. Datová základna současné onkologie v úrovních dle významu dat.

Z výše uvedeného vyplývá, že praktická implementace HTA vyvine pracovní tlak především na tvůrce NIS a programátory, neboť velké množství lidské práce lze v této oblasti odstranit dobře cíleným software. Správné nastavení funkcí takového systému vyžaduje určení cílové skupiny a cílů hodnocení. Metodicky lze rozlišit především následující dvě úrovně hodnocení:

- *Statistická sumarizace (hodnocení skupiny pacientů, populační hodnocení)*. Kvalita a výsledky péče hodnocené sumárně na vybrané kohortě nemocných (např. dle vstupních rizikových faktorů) nebo na souboru nemocných z jednoho zdravotnického zařízení, regionu nebo celého státu.
 - toto hodnocení vždy pracuje retrospektivně s daty více pacientů a musí kalkulovat s vnitřní heterogenitou souboru
 - u úrovně zdravotnického zařízení a vyšší je cílem objek-

tivně posoudit výsledky a kvalitu péče s ohledem na spektrum rizikových skupin pacientů

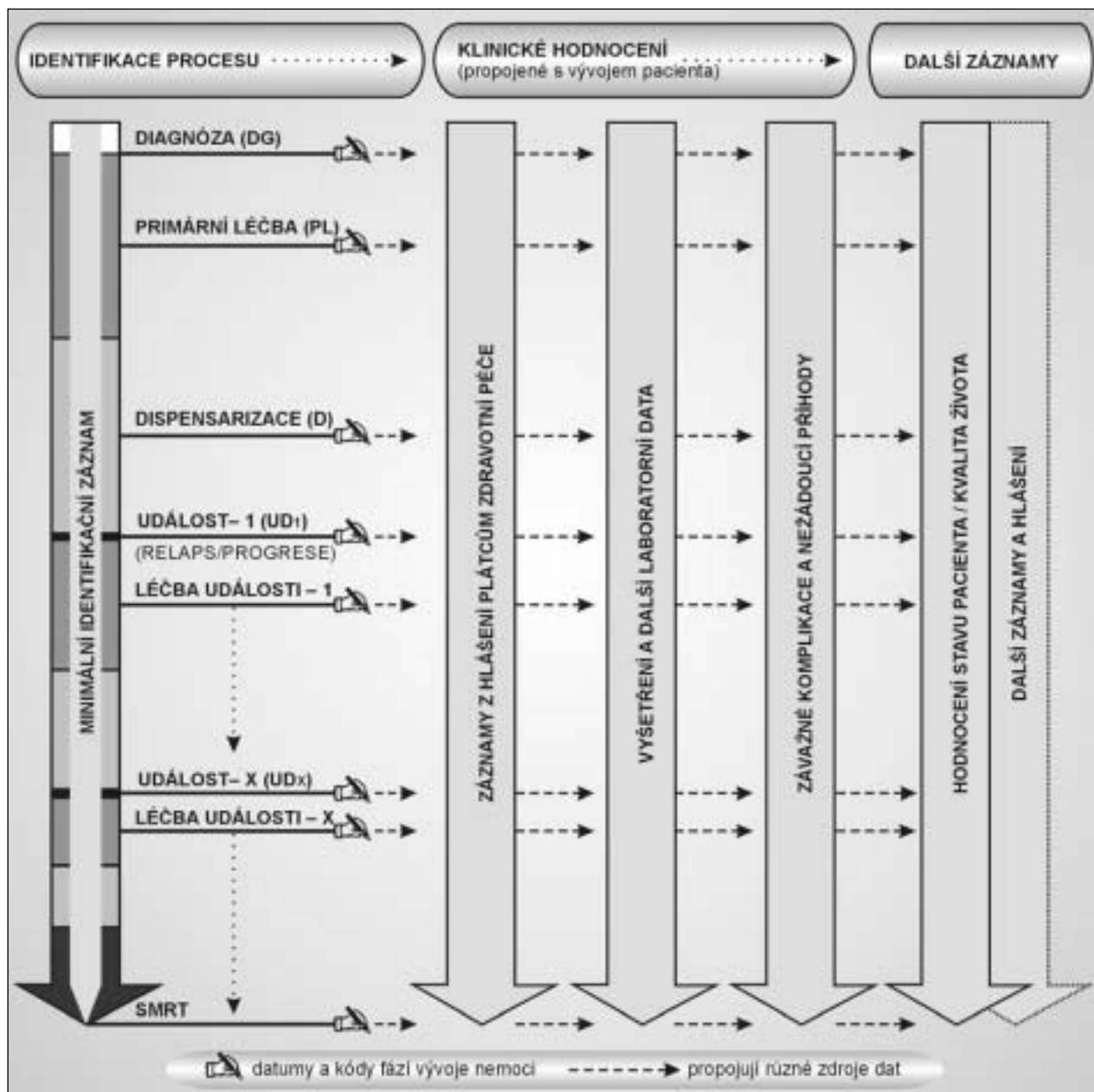
- sumární výsledky jsou cenným informačním zdrojem především pro zdravotnický management a plátce zdravotní péče, mohou však sloužit i jako cenná zpětná vazba pro optimalizaci léčebných postupů nebo pro klinický výzkum
- *Hodnotící kazuistiky (hodnocení jednotlivého pacienta)*. Kvalita a výsledky poskytované péče u jednotlivého pacienta, často v porovnání s větší skupinou.
 - hodnocení na individuální úrovni musí zvažovat vstupní parametry onemocnění a stav jedince
 - větší důraz je kladen na vlastní léčebný postup a řešení komplikací
 - výsledky na této úrovni mají největší informační hodnotu pro ošetřující lékaře



Obr. 3. Základ datového modelu - schéma časového vývoje onkologického onemocnění.

Fáze vývoje onkologického onemocnění (viz. obr. 3)			
DIAGNÓZA	PROTINÁDOROVÁ TERAPIE	DISPENSARIZACE	UDÁLOST A NÁSLEDNÁ LÉČBA
datum diagnózy ☺	datum zahájení ☺	datum zahájení ☺	datum události ☺
základní identifikace pacienta ☺	datum ukončení ☺	datum ukončení ☺	identifikace události (relaps/progrese; lokalizace) ☺
diagnóza ☺	léčebný postup /výkony, farmakoterapie/ – datumy výkonů ZP	frekvence kontrol ZP ☺	diagnostické výkony ZP
diagnostické výkony ZP	dodržení / zpoždění / přerušení léčby ☺	kontrolní vyšetření ZP NIS	vyšetření NIS
další vyšetření NIS	vážné komplikace ☺	cena ZP	cena ZP
prognostické faktory – biomarkery NIS ☺	výsledky vyšetření NIS		
cena ZP	léčebná odpověď ☺		
	cena ZP		
			PROTINÁDOROVÁ TERAPIE
☺ záznamy nutně pořízené lékařem ZP záznamy z hlášení zdravotním pojišťovnám NIS data získaná z nemocničních IS			

Obr. 4. Parametry vázané na hlavní fáze vývoje onkologického onemocnění a jejich zdroje.



Obr. 5. Minimální identifikační záznam spojuje ostatní vrstvy klinických dat.

Různí zadavatelé hodnocení léčebné péče se často velmi výrazně liší v požadavcích na výstupy procesu. Ošetřující lékařské týmy kladou velký důraz na účinnost a bezpečnost hodnocené technologie a je pro ně významné i rozlišení jednotlivých případů. Zcela jiné požadavky lze očekávat od plátců zdravotní péče, především rozhodování na základě statistických sumárních výsledků s podrobnou analýzou ekonomických nákladů. Vedení zdravotnických zařízení je v nejtěžší pozici, neboť je odpovědné jak za výsledky a kvalitu péče u jednotlivých pacientů, tak i za ekonomiku celého procesu. Vedení nemocnic se nadto ve svém rozhodování nejčastěji dostává do přímé komunikace s pacienty a laickou veřejností a hodnocení kvality zde má tedy i prezentační význam. Je bohužel paradoxní, že onkologické parametry, které mají největší komunikační hodnotu pro širokou veřejnost, jsou pro hodnocení onkologické péče na úrovni zdravotnických zařízení velmi obtížně analyzovatelné a snadno podléhají zkreslení (především dlouhodobé přežití). Různé cíle hodnocení ovšem vyžadují různé podrobné vstupní data. Obr. 2 schematicky znázorňuje tři zásadní úrovně analýz:

Úroveň popisná - identifikace procesu. Vstupní data v minimálním rozsahu identifikují pacienta, diagnózu a vývoj onemocnění. Dále jsou využity záznamy pro plátce zdravotní péče jako popis léčebného postupu a provedených výkonů. Již na této minimální úrovni je možné smysluplně hodnotit bezpečnost a účinnost léčby, celkové dosažené výsledky i cenu. Popis je metodicky univerzální pro všechny onkologické diagnózy. Databázovým propojením dvou hlavních komponent vzniká interpretovatelný obraz o vývoji pacienta (obr 3,4):

- **Minimální identifikační záznam pacienta.** Ideálně obsažen parametricky přímo v nemocničním informačním systému. Obsahuje základní vstupní charakteristiky pacienta a nemoci, dále pak časově uspořádaný záznam o vývoji nemoci (fáze léčby, sledování, rizikové události, smrt).
- **Záznamy pro zdravotní pojišťovny.** Rutinně a standardně pořizované záznamy, dostupné pro hodnocení na každém klinickém pracovišti. Přináší konkrétní data o terapii a jejích nákladech.

Položky označené (*) zde nejsou detailně specifikovány, parametrický rozsah těchto záznamů závisí na onkologické diagnóze, u obecných charakteristik dále na potřebách a možnostech pracoviště.

IDENTIFIKACE PACIENTA*

Jméno a příjmení: RČ:
 Pohlaví: Pojišťovna / kód: Změna pojišťovny:

Další parametry: bydliště, kontakty, odesílající pracoviště, praktický lékař,.....

ONKOLOGICKÁ DIAGNÓZA*

Datum prvních příznaků: Datum první návštěvy lékaře (ve vztahu k diagnóze):
 Datum první návštěvy onkologického pracoviště: Datum stanovení diagnózy:
 Dg. (slovně): Kód MKN-10:
 TNM: T: T (mm): N: M: Onemocnění: lokalizované ☐ pokročilé ☐ neznámé ☐
 pTNM: pT: pT (mm): pN: pN vyš.: pN poz.: pM:
 Histologie (slovně): Kód topogr.: C Kód morf.:
 Cytologie (slovně): Kód topogr.: C Kód morf.:
 Klinické stádium (KS¹): Riziková skupina (RS²):

Další parametry: především významné rizikové a prognostické faktory dle diagnózy

PRIMÁRNÍ LÉČBA

Datum zahájení: Datum ukončení: Datum stanov. léčeb. odpovědi:
 Výsledná léčebná odpověď: CR ☐ PR ☐ MR ☐ SD ☐ PG ☐

Další parametry: doplněny v průběžném klinickém záznamu (komplikace, stav pacienta, typ a průběh léčby)

RELAPS NEBO PROGRESE

Datum 1. relapsu/progrese: Datum zahájení léčby: KS¹: RS²:
 Lokalizace 1. relapsu: Lokální ☐ Solidní nádory – lokalizace relapsu:
 obecně: Vzdálený ☐ Nádory krevetvorby:
 Kombinovaný ☐ Dřeňový relaps: ☐ CNS relaps: ☐ Testikulární relaps: ☐
 Kombinovaný relaps: ☐ Jiný extramedulární relaps: ☐
 Datum ukončení léčby: Datum stanov. léčeb. odpovědi:
 Výsledná léčebná odpověď: CR ☐ PR ☐ MR ☐ SD ☐ PG ☐

Další parametry: Doplněny v průběžném klinickém záznamu (komplikace, stav pacienta, typ a průběh léčby)

Tento blok je opakován dle počtu relapsů (progrese)

DISPENSARIZACE – PRŮBĚŽNÉ KONTROLY

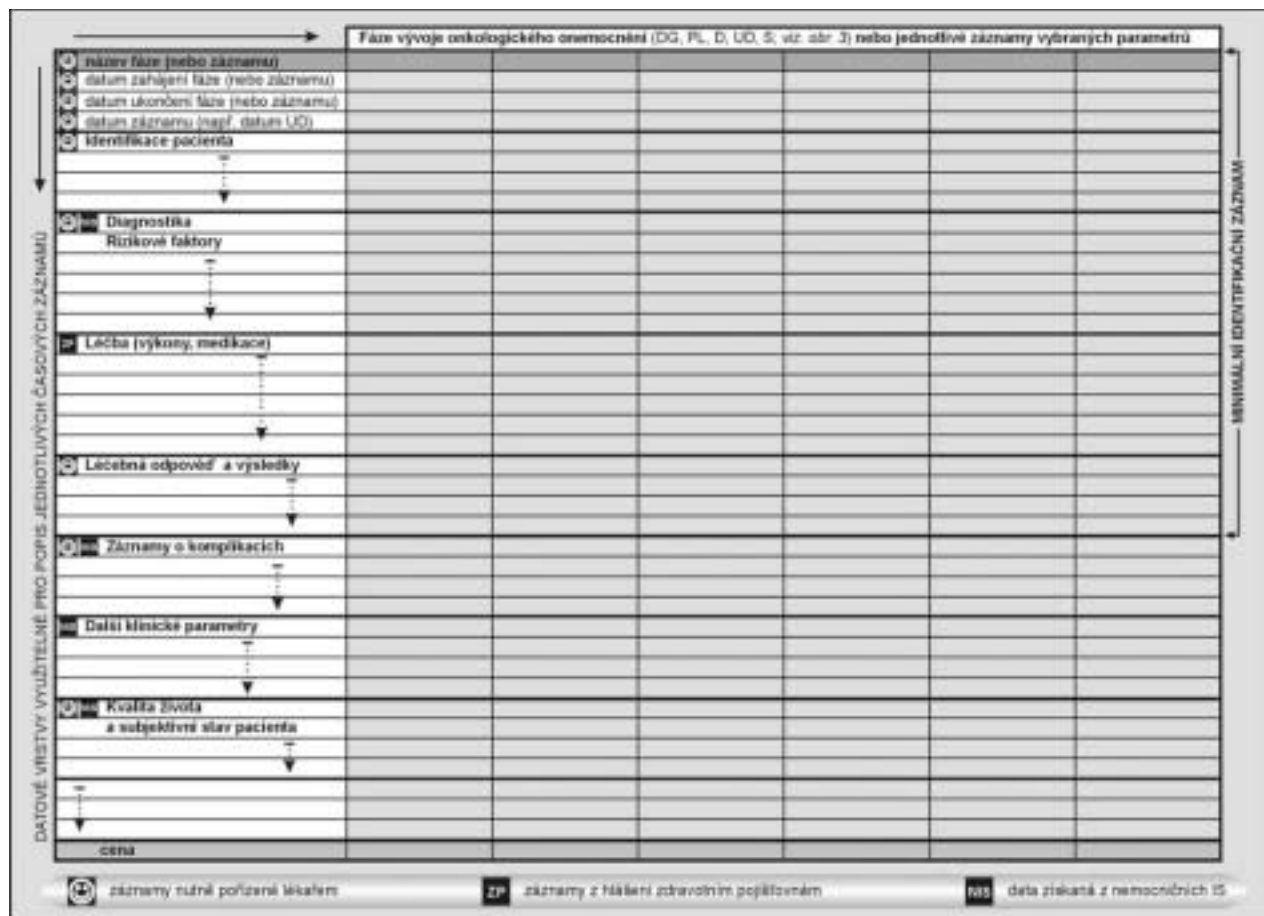
Hodnocené období od: do: **Tento blok lze opakovat dle počtu kontrol**
 Stav pacienta: CR ☐ PR ☐ MR ☐ SD ☐ PG ☐ Není znám ☐ Pacient léčen na jiném pracovišti: ☐

SMRT

Datum smrti: Příčina smrti:
 Relaps/progrese onemocnění ☐ Jiné onemocnění ☐ kód:
 Komplikace léčby ☐ v souvislosti se zákl. onemocn.: ☐ bez souvisl. se zákl. onemocn.: ☐
 Nehoda/úraz ☐
 Jiná příčina ☐

Datum založení minimálního identifikačního záznamu:

Obr. 6. Minimální identifikační záznam onkologického pacienta.



Obr. 7. Průběžný záznam onkologického onemocnění – schéma.

Úroveň analytická - klinické hodnocení. Navazuje na popisnou úroveň a detailněji se zabývá klinickými aspekty vývoje nemoci, i zde je však důraz kladen především na využití běžně dostupných dat. Analýzy nabízejí i vysvětlení negativního vývoje nebo zhoršených výsledků. Jednotlivé komponenty mohou být parametricky definovány s různou podrobností:

- **Diagnostické specifické záznamy.** Velmi důležitá skupina především vstupních parametrů zahrnující rizikové a prognostické faktory (týkající se pacienta i nádoru). Dle okolností lze nastavit i sledování vybraných parametrů v čase.
- **Průběžný klinický záznam.** Průběžně vedené záznamy definující vývoj pacienta, fázi léčby, dosažené léčebné odpovědi a jiné klinické záznamy (např. výsledky různých vyšetření). Optimálně je tato datová struktura vedena v NIS v návaznosti na minimální identifikační záznam pacienta.
- **Záznamy o komplikacích.** Volitelná sada parametrů dokumentující nežádoucí účinky a příhody, pro relevantní hodnocení kvality léčby je nutné vést alespoň obecnou identifikaci těchto stavů, nejlépe opět přímo v NIS. Záznamy však mohou být podle okolností podrobnější a jednotlivé typy toxicity mohou být popsány i stupněm obtížnosti.
- **Kvalita života.** Často opomíjená datová komponenta, neboť její hodnocení vyžaduje vyplňování dotazníků pacientem. Nicméně u akreditované péče především o pokročilejší stádia onemocnění je hodnocení kvality života nutné.

Úroveň investigativní – sumarizační záznamy. Sumární hlášení a výzkumně orientovaný sběr dat, který by měl v maximální možné míře využívat datový servis úrovní nižších.

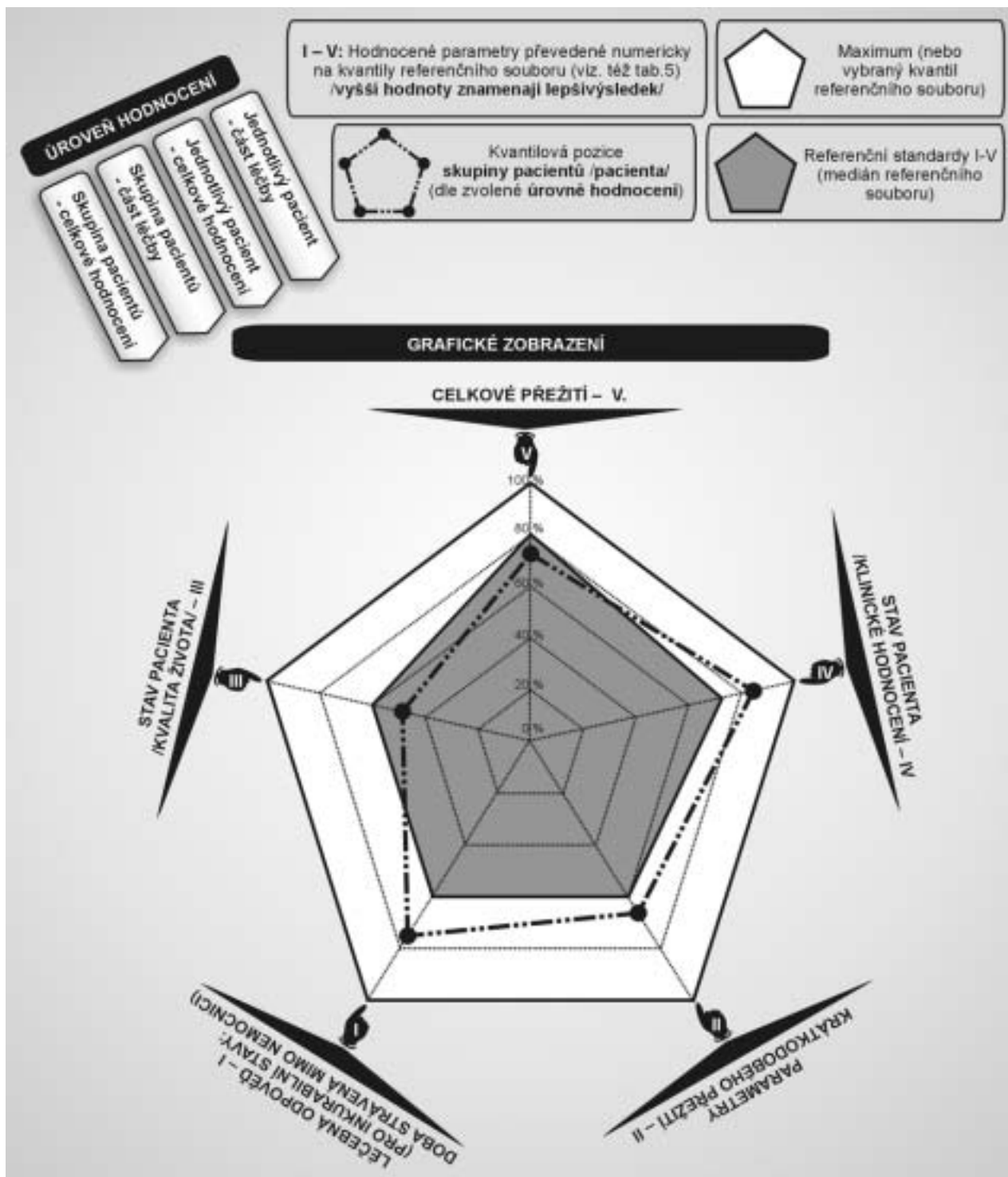
Jednotný datový model pro HTA v onkologii

Již definice minimálního datového standardu pro HTA v onkologii nutně narazí na problém s dostupností dat. „Onkologické“

požadavky na výstup hodnocení (monitoring účinnosti a bezpečnosti terapie v klinicky rozumných souvislostech) se v současných systémech hodnocení (jako je např. DRG) střetávají s požadavky reflektujícími víceméně provozní hodnocení nemocnic (výsledky operací, sledování komplikací, doby pobytu v nemocnici, intenzivní péče, sledování omezené jen na nejdražší technologie, apod.). Analýzu zaměřenou na bezprostřední výsledky léčby (hlavně nemocniční léčby) lze jistě zajistit z běžně dostupných dat (NIS, hlášení zdravotním pojišťovnám). Získáme tak přehled o provedených výkonech a podaných lécích, dále informace o délce pobytu v nemocnici a stavu pacienta po ukončení nemocniční péče. Nepřímo pak můžeme usoudit na komplikovanost vývoje. Ačkoli i tyto informace jsou relevantní, poskytují z hlediska onkologie pouze velmi nespecifické varování a to ještě jen pro velmi nestandardní vývoj případu. Analýza rutinně dostupných dat tedy bohužel pro relevantní hodnocení v onkologii nestačí a je nutné ji rozšířit o data další, a to především o:

- významné rizikové a prognostické markery onemocnění na vstupu do léčby
- informace o vývoji onemocnění v čase a při jeho „návratu“ po primární léčbě (relaps – progresi), což znamená opětovnou diagnostiku
- informace o účelu a typu léčebných výkonů definující jejich význam v kontextu protinádorové terapie

Velmi úspěšná verze, která tento dodatečný datový standard pro onkologii zajistí, je v tomto textu navržena jako „**minimální identifikační záznam onkologického pacienta**“. Další datové vrstvy umožňující i kauzální klinické hodnocení jsou navrženy v jednotném modelu „**průběžného klinického záznamu**“. Má-li být zdravotnická technologie nebo obecněji léčebný postup adekvátně posouzen pro onkologii, musí být



Obr. 8. Srovnávací standardy v onkologii. I. Účinnost, výsledky léčby a bezpečnost.

správně začleněn dle rizikovitosti onemocnění a dle časové fáze vývoje nemoci. Navržený minimální identifikační záznam poskytuje nejdůležitější třídící kódy právě pro toto „časově-rizikové“ přiřazení. Jeho začlenění do rutinního sběru dat přímo v NIS je nezbytným předpokladem automatizace hodnocení onkologických dat.

Základem minimálního záznamu je jednoduché schéma vývoje onkologického onemocnění v čase, kdy se střídají období protinádorové terapie a období péče o dispensarizovaného pacienta. Začátek i konec každé významné etapy je jednoznačně určen datem a popisným kódem (Obrázek 3): Dia-

gnostika [DG] – Primární léčba [PL] – Dispensarizace [D] – Riziková událost [UD; dle pořadí - UD1-x, dle typu - relaps (REL) nebo progresu (PG) onemocnění] – Léčba události 1-x – Smrt [S]. V případě relapsu nebo progresu onemocnění může dojít i k zásadnímu přehodnocení rizika pro další vývoj pacienta. Ukončení velké léčebné etapy (např. primární léčby) by mělo být doprovázeno hodnocením léčebné odpovědi.

Kódy popisující vývoj onemocnění v čase následně slouží k automatickému popisu i u dalších zdrojů dat, především laboratorních dat z NIS nebo záznamů pro zdravotní pojišťovny (Obrázek 4). Bez časové identifikace ztrácí prostě nahroma-

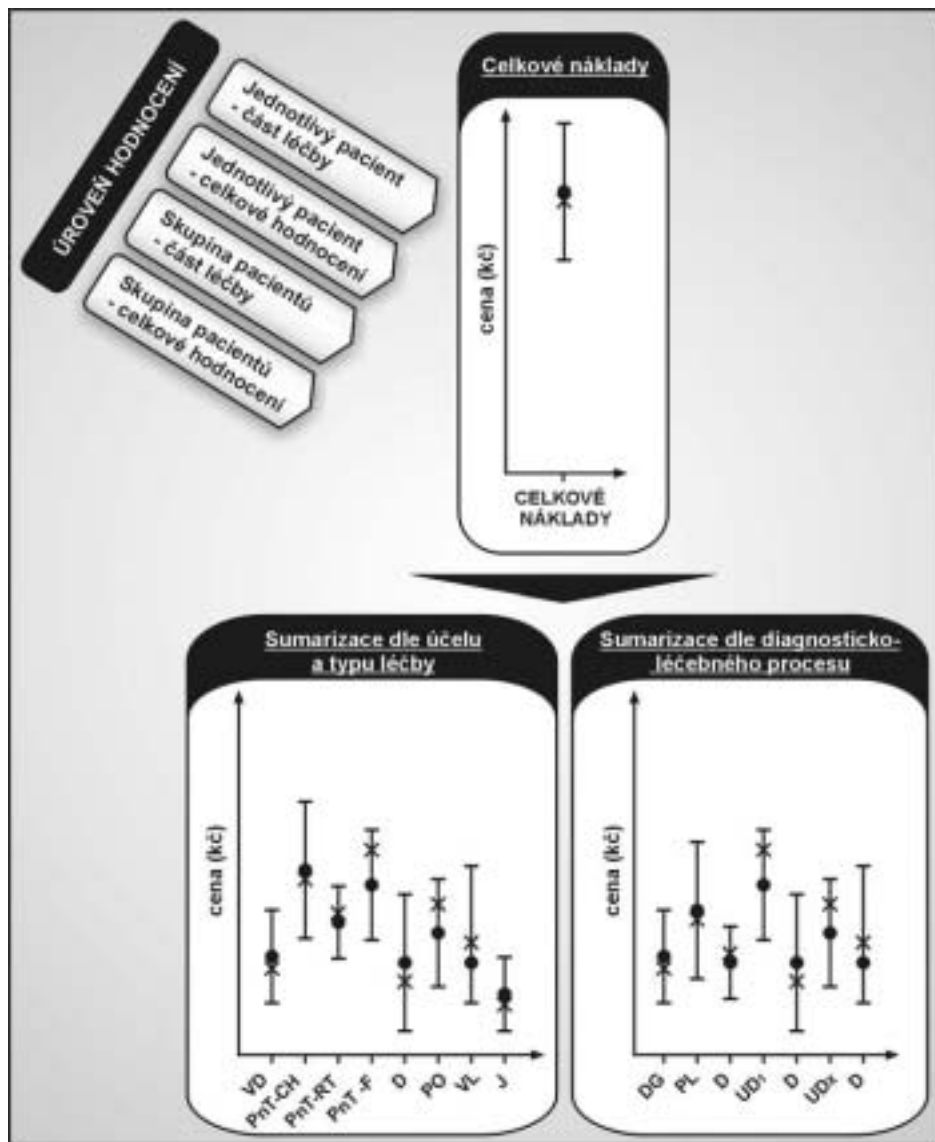
dění těchto dat pro onkologii svou informační hodnotu. Například výsledek vyšetření krevního obrazu nebo hodnocení vlivu podpůrného léku bude mít zcela jiný význam a často i interpretaci v období kompletní remise u dispensarizovaného pacienta než ve fázi léčby relapsu. Důsledně a průběžné vedení minimálního záznamu je tedy předpokladem pro smysluplné využití velkého množství informací, které již získáme z dostupných zdrojů bez další zátěže lékařů (Obrázek 5).

Ačkoli návrh kódování vývoje onemocnění není jistě v ničem objevný a v podstatě kopíruje obecný model onkologické léčby, jeho standardní vedení v chorobopisech není v současnosti pravidlem. V důsledku toho je u větších souborů dat retrospektivně téměř nemožné přiřadit například laboratorní vyšetření ke konkrétnímu stavu pacienta a hodnocení postrádá klinicky jasnou interpretaci.

Pro praxi je velmi důležité, že takto nastavené parametrické hodnocení vývoje nemoci lze využít univerzálně pro všechny diagnostické skupiny (i když se v jednotlivostech mohou lišit, například ve formě záznamů o léčebné odpovědi) (Obr. 2-5). Fakt, že minimální záznam onemocnění může být rutinně zvládnutelný dokládá dále i jeho formulářový návrh uvedený na obrázku 6. Kódování vývoje pacienta v plném rozsahu platí i pro pediatrickou onkologii s tím rozdílem, že fáze vývoje jsou jednoznačně dány léčebným protokolem a mohou být podrobněji členěny.

Další zdroje dat vztahující se k diagnostice a léčbě nádorového onemocnění pak můžeme vnímat jako vrstvy nasedající na minimální záznam a doplňující popis různých fází vývoje pacienta. Tuto formu rozšiřování záznamů si lze jednoduše představit jako dvourozměrnou mříž, kde horizontální rozměr (= názvy sloupců) představuje fáze vývoje v čase a vertikální rozměr (= řádky) postupně rozbaluje potřebné datové vrstvy. Obrázek 7 znázorňuje tuto formu průběžného záznamu pacienta. Takto uspořádaný datový model má vynikající vlastnosti pro implementaci v praxi, neboť:

- umožňuje uživateli nebo zadavateli zůstat na datové úrovně minimální úrovni (= minimální záznam + data z hlášení zdravotním pojišťovnám)
- po úspěšném zavedení minimálního rozsahu hodnocení umožňuje rozšíření záznamů bez narušení podstaty systému
- záznamy lze dle potřeby velmi flexibilně kombinovat a upravit tak i specifický výběr parametrů (volný pohyb ve vertikálním směru „mřížky“, Obr. 7)
- záznamy lze využít pro hodnocení individuálního pacienta a zároveň i sumarizovat data větší skupiny pacientů



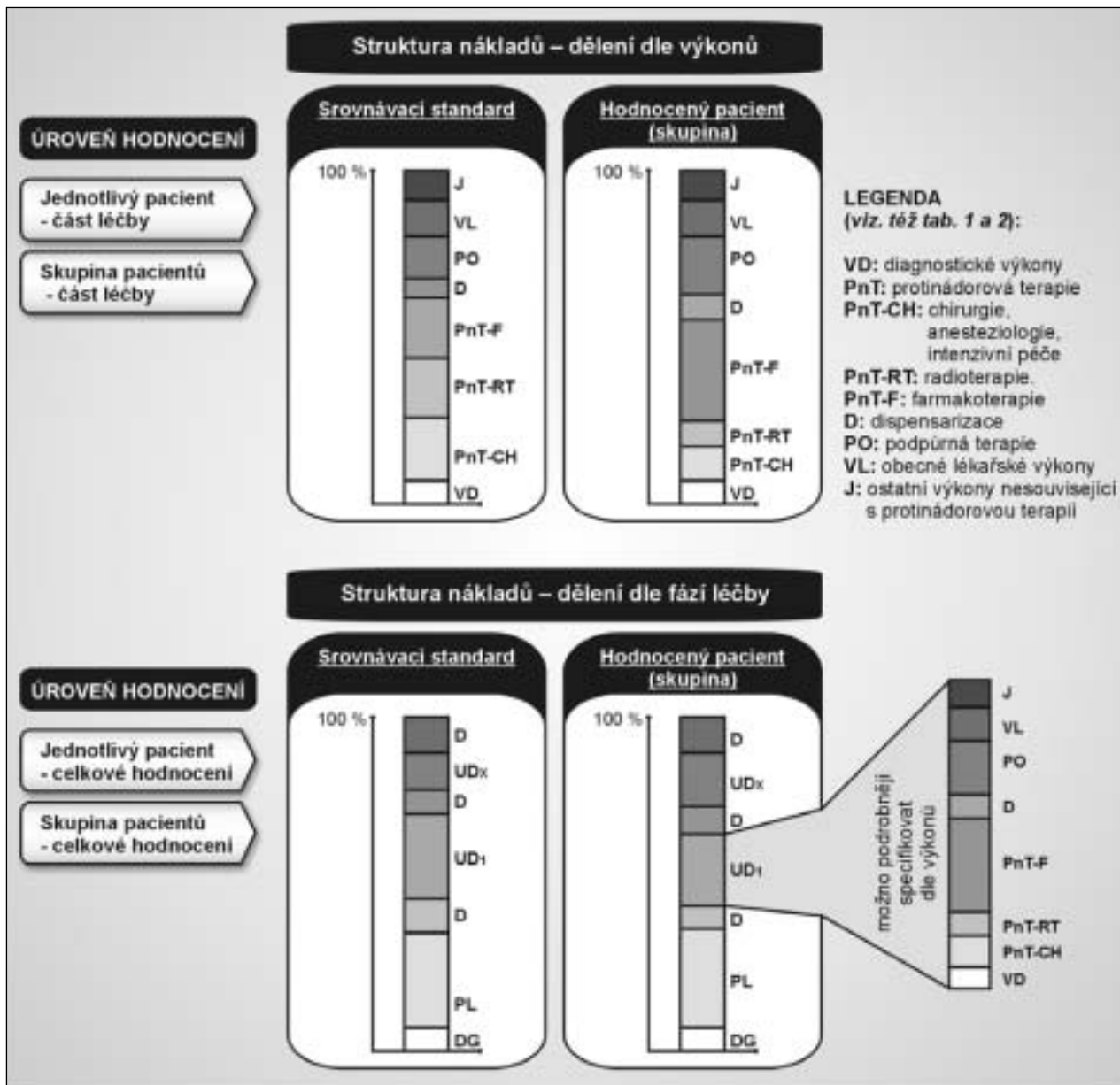
Obr. 9a. Srovnávací standardy v onkologii. II. Ekonomické náklady.

– při vhodné volbě parametrů je jednoduché zajistit plnou srovnatelnost klinických dat z různých zdrojů, a to i při sledování vývoje v čase

Každá z datových úrovní uvedených ve vertikálním směru obrázku 7 by vyžadovala podrobnou parametrickou specifikaci, pro kterou však v této stati není prostor. Je samozřejmé, že mnoho záznamů je diagnosticky specifických a podle okolností může být sledováno různě podrobně. Vzhledem k významu pro rutinní proces HTA v onkologii se zde podrobněji zmíníme pouze o záznamech pro zdravotní pojišťovny.

Výkazy plátcům zdravotní péče – využitelná komponenta HTA

Začleněním do schématu časového vývoje onkologického onemocnění (Obr. 7) získávají výkazy výkonů a medikace pro pojišťovny nový rozměr a informační význam. Především u retrospektivních analýz velkého množství záznamů pak lze bez problémů získat *posloupnost léčebných kroků podle fází vývoje nemoci*. Pro přehledné hodnocení ekonomické náročnosti léčby je však nutné doplnit k jednotlivým položkám číselníku výkonů a léků kódy definující jejich význam z hlediska



Obr. 9b. Srovnávací standardy v onkologii. III. Struktura nákladů.

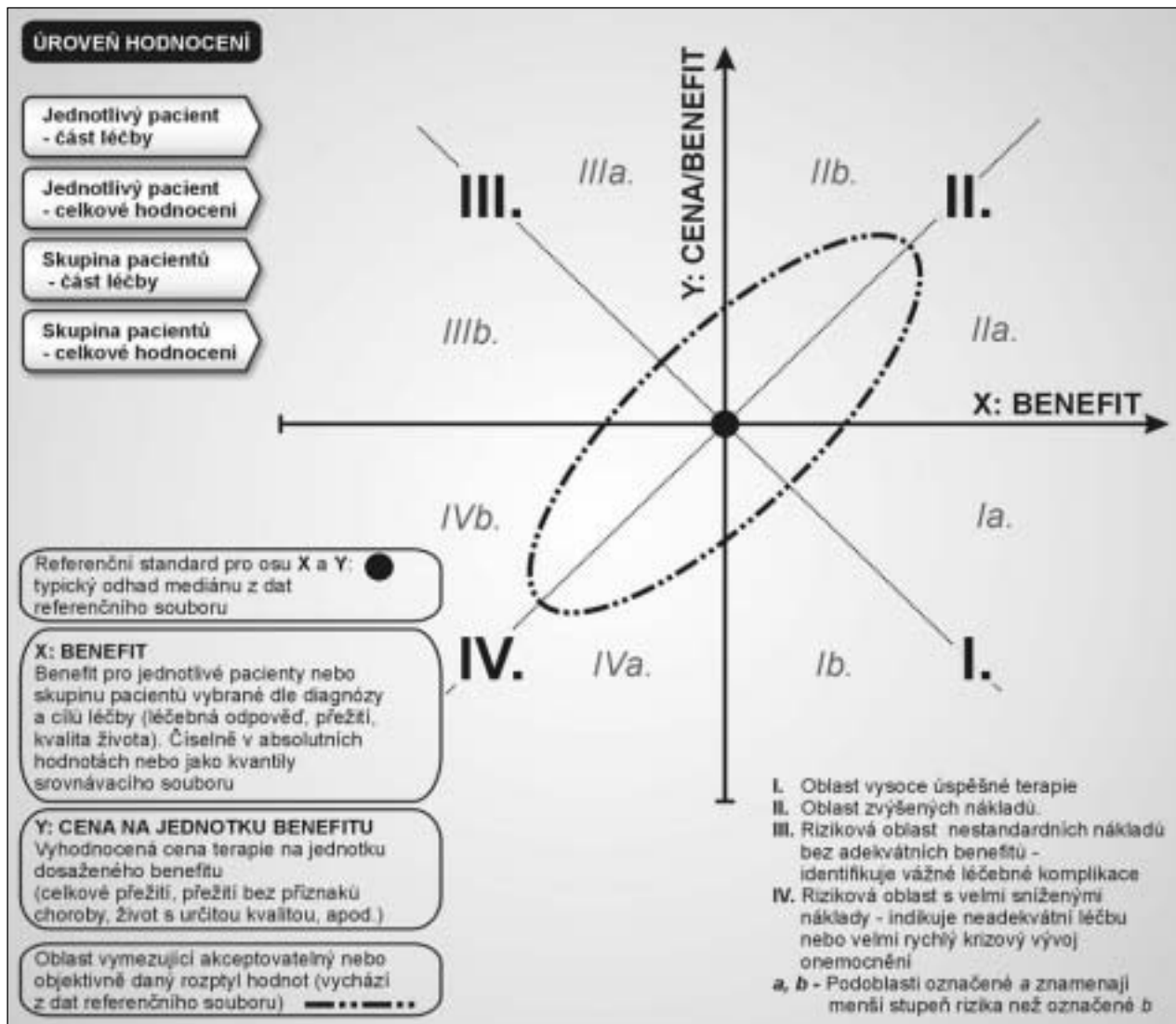
protinádorové terapie. Tyto kódy mohou být jednotně označeny jako *účel a typ léčby*. V HTA vystupují jako velmi významný agregační klíč pro souhrny ekonomických nákladů v klinicky relevantních kategoriích: diagnostika – protinádorová terapie – podpůrná léčba – ostatní léčba nesouvisející s primární onkologickou diagnózou (Tab. 1).

Výstup z procesu HTA – ukazatele výsledků, kvality a ekonomické náročnosti péče

Jak vyplývá z výše navrženého datového modelu, komplexní hodnocení léčebné péče v onkologii není jednoduché a přímočaré. Na straně vstupů je třeba dbát na zásadní vliv pokročilosti nemoci a dalších rizikových faktorů, kdy vedle charakteristik pacienta hovoříme ještě o individualitě nádoru samotného. Neméně důležité je i respektování vývoje diagnosticko-léčebného procesu a znalost fáze léčby, na kterou se hodnocení HTA vztahuje. Poslední skupina velmi významných kódů zajišťuje agregaci záznamů o provedených výkonech dle jejich typu a účelu. Znalost takto utříděných vstupů

a průběžných dat (Tabulka 2) významně zvýší informační hodnotu všech níže navržených výstupních ukazatelů. Relativně složité třídění vstupních dat ale neznamená, že by v onkologii neexistovaly univerzální ukazatele výsledků a kvality péče. Celkově lze rozlišovat čtyři zásadní skupiny cílových parametrů („endpoints“) (Tab. 3):

1. Ukazatele účinnosti terapie („efficacy endpoints“)
 - a) *Průběžné.* Dosažení léčebné odpovědi jako průběžný ukazatel bezprostřední úspěšnosti protinádorové terapie (Tab. 3)
 - b) *Celkové.* Přežití jako celkový ukazatel výsledků léčby (znamená hodnocení přežití v určitém stavu anebo celkové přežití, viz definice v Tab. 4)
2. Ukazatele bezpečnosti („safety endpoints“) - hodnocení negativních účinků protinádorové terapie
 - a) *Průběžné.* Záznamy o komplikacích a jejich vlivu na terapii, hodnocení toxicity dle platných norem (typ a grade toxicity) (Tab. 3)
 - b) *Celkové.* Stav pacienta(ů) po skončení terapie nebo její fáze (viz definice v Tab. 3)



Obr. 10. Komplexní výstup HTA v onkologii: náklady versus získané benefity.

3. Kvalita života (při možném průběžném i závěrečném hodnocení; Tab. 3)

- Obecná kvalita života – hodnocena dle univerzálních nespecifických dotazníků
- Specifické hodnocení dle dotazníků pro danou diagnostickou skupinu

4. Subjektivní hodnocení ze strany pacienta (při možném průběžném i závěrečném hodnocení)

- Spokojenost se změnou zdravotního stavu
- Spokojenost s kvalitou poskytované péče

Číselné vyjádření a především význam jednotlivých ukazatelů se mění dle účelu a úrovně hodnocení. V první řadě je nutné rozlišovat kurabilní a inkurabilní stav onemocnění související především s pokročilostí nemoci. Kurabilní léčba bude primárně zaměřena na potlačení nádoru a dosažení stavu kompletní remise, a to i za cenu agresivní protinádorové terapie a dočasného snížení kvality života nemocného. Hodnocení celkových výsledků pak akcentuje především krátkodobé a dlouhodobé přežití pacienta, nejlépe bez příznaků nemoci. Léčebné možnosti primárně inkurabilních stavů jsou naopak velmi omezené a často směřují pouze k prodloužení života s dostatečnou kvalitou. Hodnocení benefitů a kvality je posunuto více do oblasti vlivu podpůrné péče.

Výstupní ukazatele kvality lze v rámci výše uvedených obecných kategorií parametricky i číselně optimalizovat pro hod-

nocení individuálního pacienta nebo pro sumarizaci výsledků skupiny pacientů. Rovněž je možné nalézt optimální řešení pro celkové hodnocení výsledků nebo pro hodnocení určité fáze léčby. Z tohoto pohledu je nejvíce omezena aplikace analýzy přežití, především celkového přežití, kterou lze smysluplně provést pouze na úrovni skupiny pacientů, dostatečně početné a s dostatečnou dobou sledování (Schoenfeld a Richet, 1982).

Referenční soubor dat a referenční standard pro hodnocení HTA v onkologii

Vzhledem k heterogenitě faktorů ovlivňujících cíle a reálné možnosti protinádorové terapie je nemožné získat konečné závěry z absolutních hodnot kteréhokoli ukazatele kvality. Absolutní hodnoty přežití, údaje o účinnosti nebo nežádoucích účincích terapie indikují pouze stavy velmi vážného rizika, což je pro objektivní analýzy HTA nedostatečné. Nebezpečí zkreslení u absolutních hodnot prudce narůstá s rostoucím zobecněním výstupů od hodnotící kazuistiky až po regionální sumarizace. Jako jednotný metodický postup pro průkazné hodnocení kvality v onkologii lze tedy navrhnout pouze srovnávání s existujícími standardy nebo referenčními hodnotami (srovnávací standard, vzor nebo modelový výsledek), tedy tzv. benchmarking. V podstatě jde o vztahení výsledků

Tabulka 1. Agregace záznamů pro plátce zdravotní péče dle účelu a typu léčby v onkologii.

Kód	Typ a účel péče	Definiční poznámka – sdružení kódů
VD	Diagnostické výkony	VD. Výkony související s diagnostikou zasahují různé fáze léčby (vstupní diagnostika, diagnostiku při nastání relapsu/progrese nebo některá kontrolní vyšetření v období dispensarizace)
VCH VA VI	Výkony - chirurgie Výkony – anesteziologie Výkony – intenzivní péče	PnT-CH. Protinádorová terapie související s operacemi a intenzivní péčí. Jednotlivé typy výkonů VCH, VA a VI je možné odlišit nebo agregovat společně v kategorii PnT-CH.
RT	Radioterapie	PnT-RT. Protinádorová terapie – radioterapie.
CHT HT IT BT	Chemoterapie Hormonoterapie Imunoterapie Bioterapie	PnT –F. Protinádorová terapie – farmakoterapie. Jednotlivé typy lze opět odlišovat dle postupů pro jednotlivé diagnózy.
D	Dispensarizace	D. Tento kód je zařazen pouze pro kontrolní onkologické prohlídky „prohlídka osoby dispensarizované“, kód 09532
PO	Podpůrná terapie	PO. Podpůrná terapie je pro tento účel definována jako výkony, vyšetření nebo medikace provedené v souvislosti s protinádorovou terapií – tedy pro zvýšení účinnosti podávané léčby nebo zmírnění přímých nebo nepřímých účinků protinádorové terapie (profylakticky nebo intervenčně)
VL	Výkon léčebný, onkologicky relevantní	VL. Podpůrné výkony, vyšetření a podání léku bez souvislosti s protinádorovou terapií (např. enterální výživa, katetrizace pacienta, apod.)
J	Ostatní výkony, nesouvisející s onkologickou diagnózou	J. Výkony a aplikace léků z důvodů, které nesouvisejí s onkologickým onemocněním, např. úraz, léčba infekčního onemocnění, apod.

Tabulka 2. Shrnutí významných kódů popisujících vstupní data pro HTA v onkologii.

Typ třídění	Popis
Diagnostika onemocnění Významné rizikové a prognostické faktory Třídící kódy	Parametry identifikující typ a rozsah onemocnění, umožňující rozdělení pacientů do tříd dle rizika (riziková stratifikace) a určující strategii, cíle a možnosti léčby. Hodnocení nutně probíhá na vstupu, dále při identifikaci relapsu/progrese. Některá diagnostická vyšetření mohou být prováděna jako kontrolní i v průběhu dispensarizace. <u>Diagnóza:</u> slovně, kód dle MKN-O-10, MKN-O-2, TNM klasifikace a/nebo riziková skupina (grade), klinické stádium. <u>Strategie léčby:</u> kurabilní / inkurabilní stav, číslo protokolu (léčebného standardu), je-li k dispozici. <u>Prognostické faktory dle diagnostické skupiny</u>
Vývoj onemocnění v čase dle diagnosticko-léčebného schématu Třídící kódy	Identifikace základních fází diagnosticko-léčebného postupu včetně časových údajů. Třídění umožňující přiřadit dalším záznamům fázi léčby (stav pacienta), ke které mohou být vztahovány a interpretovány. Diagnostika [DG] – Primární léčba [PL] – Dispensarizace [D] – Riziková událost [UD; dle pořadí - UD _{1-x} , dle typu - relaps (REL) nebo progrese (PG) onemocnění] – Léčba události _{1-x} – Smrt [S].
Typ a účel léčebných výkonů dle záznamů ZP Třídící kódy	Agregační kódy identifikující typ a účel výkonů, vyšetření a podané medikace z hlediska onkologické terapie. Je tak umožněna sumarizace nákladů dle typu péče, a to jak v souhrnu, tak i ve vývoji v čase. Diagnostické výkony [VD]; protinádorová terapie [PnT]: chirurgická a intenzivní péče [PnT-CH], radioterapie [PnT-RT], farmakoterapie [PnT-F]; podpůrná péče [PO]; lékařské výkony obecně [VL]; ostatní léčba bez vztahu k onkol. onemocnění [Ost]

Tabulka 3. Obecný popis cílových parametrů pro analýzy HTA v onkologii „HTA endpoints“.

Cílová hodnota / parametr	Komentář
Účinnost terapie	
<i>Terapeutická odpověď</i>	Mezinárodně uznané kategorie typicky hodnotící uzavřenou etapu protinádorové terapie (léčebnou epizodu): kompletní remise (CR) – parciální remise (PR) – minimální odpověď (MR) – stabilizované onemocnění (SD) – progrese onemocnění (PG). Hodnocení může být i kvantitativní, například parametry vyšetření kostní dřevě u akutních leukemií apod.
<i>Krátkodobé parametry přežití</i>	Analýza přežití vztahující se k určité etapě vývoje nemoci, například doba přežití bez příznaků nemoci, přežití bez komplikací apod. Tento typ parametrů lze tedy opět vztáhnout i k určité etapě léčby bez výrazného rizika zkreslení – bližší definice viz Tab. 4
<i>Celkové přežití</i>	Analýza přežití hodnotící celkovou dobu života pacienta od diagnózy až do smrti (viz též Tab. 4). U diagnostických skupin s dlouhodobým přežitím jde o parametr integrující mnoho vlivů, často s omezenou přímou interpretací k protinádorové terapii.
Bezpečnost léčby	
<i>Záznamy o komplikacích</i>	Dvě úrovně hodnocení: 1. Obecně ve vztahu k léčbě: zda komplikace způsobila zpoždění / přerušení / změnu protinádorové terapie 2. Typ komplikace: toxicita související s léčbou - infekční – potíže s CVK – febrilní neutropenie - jiné
<i>Hodnocení toxicity</i> <i>Stav pacienta</i>	Standardní hodnocení toxicity protinádorové terapie: Typ toxicity – Specifikace potíží – Grade potíží (NCI, 1999) Hodnocení stavu pacienta po skončení určité etapy protinádorové terapie, číselníky dle stupně invalidity nebo dle kritérií WHO (Ware et al., 1993). Rovněž možno využít některé komponenty nespecifických dotazníků kvality života.
Kvalita života	
<i>Nespecifické hodnocení</i>	Obecné dotazníky sledující celkové zdraví a jeho komponenty (pohyblivost, soběstačnost, ...). Jako standardní lze doporučit dotazníky SF-36 (http://www.sf-36.com) a EuroQol (http://www.euroqol.org) (Ware et al., 1993, Charro a Rabin, 2000)
<i>Specifické hodnocení</i>	Specifické dotazníky života jsou vyvíjeny pro většinu onkologických diagnóz, často je však nutné je validovat pro použití v podmínkách ČR (EORTC: http://www.eortc.be) (Fayers a Bottomley, 2002).

Tabulka 4. Přehled základních typů parametrů přežití v onkologii využitelných pro HTA.

Parametr	Definice
Celkové přežití (Overall survival, OS)	Časový interval mezi diagnózou a smrtí. Žijící pacienti jsou cenzorováni k datu poslední kontrolní návštěvy. Analýza může být dle okolností omezena pouze na pacienty s určitou příčinou smrti, léčebnou strategií, apod.
Bezpriznakové přežití (disease-free survival, relaps-free survival, DFS)	Časový interval mezi dosažením kompletní remise a prvním projevem další aktivity nemoci (relaps). Hodnocení se týká pouze pacientů, kteří dosáhli kompletní remise. Pacienti v kompletní remisi, kteří zemřou před projevem aktivity choroby, jsou hodnoceni k datu úmrtí: smrt pacienta ještě před relapsem je kódována jako projevená událost („event“) a ovlivňuje vývoj křivky přežití. Žijící pacienti bez příznaků nemoci jsou cenzorováni k datu poslední kontrolní návštěvy.
Doba dogrese (progression-free interval, time to progression, TTP)	Časový interval mezi diagnózou a progresí onemocnění, definovanou jako rozvoj onemocnění, které není ve stavu kompletní remise (a to i během léčby). Pacienti, kteří zemřou před projevemgrese jsou cenzorováni k datu úmrtí. Žijící pacienti bezgrese onemocnění jsou cenzorováni k datu poslední kontrolní návštěvy. Při hodnocení TTP nemusí pacient žít zcela bez příznaků choroby, na rozdíl od DFS může být například ve stavu stabilizovaného onemocnění (SD).
Interval přežití bez příznaků nemoci (Disease free interval , DFI)	Časový interval mezi dosažením kompletní remise a relapsem. Týká se pouze pacientů v kompletní remisi, kteří prodělali relaps onemocnění. Pacienti, kteří zemřou před projevem relapsu jsou cenzorováni k datu úmrtí. Žijící pacienti bez příznaků nemoci jsou cenzorováni k datu poslední kontrolní návštěvy.
Jakýkoli „time-to-event“ interval (event-free survival, EFS)	Specifické parametry přežití, které definují různé události („events“) ve vývoji pacienta (dosažení léčebné odpovědi, přežití na léčbě bez komplikací, apod.). Při definici je třeba dbát na způsob zařazení pacientů zemřelých bez projevu této události.
Sumarizované časové intervaly	
Doba trvání kompletní remise	Časový interval mezi dosažením kompletní remise a projevem aktivity nemoci (relaps). Vyhodnocováno pouze pro pacienty, kteří po určité léčebné fázi dosáhli kompletní remise. V případě celkového hodnocení pacienta, který prošel více fázemi léčby, například při relapsech onemocnění, je možné hodnotit celkovou sumární dobu setrvání v kompletní remisi.
Doba trvání odpovědi	Stejný parametr jako doba trvání kompletní remise, je pouze definičně rozšířen na pacienty s kompletní i částečnou remisí onemocnění.

hodnoceného subjektu nebo souboru (pacient, diagnostická skupina, nemocnice, region, ...) k typickému nebo maximálně možnému výsledku v referenčním souboru dat. Postup by měl být co nejméně zatížen statistickými předpoklady. Lze doporučit porovnání konkrétních výstupů s mediánem nebo jinou kvantilovou hodnotou referenčního souboru. Takové robustní srovnání je možné univerzálně nastavit jak pro parametry přežití, účinnosti i bezpečnosti terapie. Problémem je ovšem definice a výběr referenčních souborů dat. V obecné rovině lze pojmenovat tři základní typy referenčních standardů lišící se potenciálem pro praktické využití:

- **Externí standardy** (vztahené k diagnóze, rizikové skupině nebo léčebnému postupu)
 - „Evidence-based“ standardy. Modelový výsledek známý pro určitou diagnostickou skupinu a/nebo léčebný postup z kvalitních klinických studií, mezinárodních dat nebo jinak objektivizovaných zdrojů, např. metaanalýzy více klinických studií.
 - *Analytické standardy*. Standardy získané analýzou výsledků většího celku (referenčního pracoviště, regionální nebo celostátní data) a využívané pro srovnávání pozice u celků menších: například srovnání regionálních výsledků s celostátními daty, pozice konkrétního zdravotnického zařízení proti celostátnímu mediánu, apod.
- **Interní standardy** (vztahené k diagnóze, rizikové skupině nebo léčebnému postupu)
 - Interní standardy mají většinou podobu zpracovaných výsledků jednoho zdravotnického zařízení a jejich následné využití pro sebekontrolu pouze v rámci tohoto subjektu (srovnání časových období, vybraných oddělení, apod.)

Porovnáme-li různé typy referenčních standardů čistě dle praktické využitelnosti, získáme poněkud odlišnou klasifikaci:

- *Výsledky randomizovaných klinických studií (nebo metaanalýzy více klinických studií)* mohou sloužit jako srovnávací standard při hodnocení v rámci diagnostických skupin nádorů, vždy však pouze pro kohorty pacientů odpovídající vstupním parametrům těchto studií. Většina klinických studií fáze III není zaměřena na reprezentativní záchyt reálných situací, ale na úzce vymezené a validní porovnání léčebných postupů. Jejich výsledky mohou tedy sloužit jako externí standard pro výzkumné hodnocení léčebných postupů, extrapolace směrem k reálné klinické praxi budou

v mnoha případech nadhodnocené a představují spíše lepší průměr dosažitelných výsledků.

- *Standardy získané analýzou výsledků většího celku* (referenčního pracoviště, regionální nebo celostátní data získaná v síti pracovišť s podobnými podmínkami práce) lze pro praxi plně doporučit, jsou-li tříděny dle relevantních rizikových kategorií. Referenční hodnoty srovnávacích souborů mohou být nastaveny na typický výsledek (medián) nebo rozumné minimum a maximum dosažitelných výsledků (např. 5 % a 95 % kvantil referenčních hodnot). Jsou-li standardy získány na akreditovaných referenčních pracovištích, lze je i závazně využívat pro porovnávání různých subjektů.
- *Interní standardy získané analýzou výsledků jednoho pracoviště* a na této úrovni také využívané pro sledování vývoje v čase. Prakticky velmi dobře využitelný postup, který ovšem musí respektovat objektivní rizikovou stratifikaci onkologických onemocnění.
- *Subjektivní hodnocení procesu pacientem nebo skupinou pacientů*. Často velmi problematičtí vnímaný rozměr hodnocení léčebné péče, který nemusí být ve shodě s objektivně dosaženými výsledky. Je proto velmi důležité, aby hodnocení zahrnovalo jednak spokojenost pacienta se změnou zdravotního stavu a jednak spokojenost s průběhem léčby a poskytnutou péčí. I pro tyto výstupy je možné využívat externí a interní standardy a jejich význam v onkologii narůstá především u inkurabilních stavů.

Všechny typy referenčních standardů je možné využít jak pro hodnocení celkového vývoje onkologického onemocnění, tak i pro analýzu výsledků v dílčích etapách. Mění se pouze rozsah referenčních dat a cílové parametry (v krátkodobém hodnocení nemůže být cílovým parametrem dlouhodobé přežití, apod.). Rovněž je možné takto hodnotit péči o jednotlivého pacienta i skupinu pacientů. Na individuální úrovni vystupuje referenční standard jako předpoklad výsledku a je konfrontován s realitou vývoje jednotlivce.

V každém případě je však nutno odmítnout paušální využití plošných a dlouhodobých referenčních standardů jako například celkové přežití podle MKN diagnóz kalkulovaných z mezinárodních, často pouze epidemiologicky hlášených dat. Takové hodnoty nerespektují minimální nutnou rizikovou stratifikaci případů (někdy ani podle klinického stádia, což je zcela nepřipustné) a nemohou sloužit pro srovnávací analýzy na jakékoli úrovni. Jejich význam je čistě epidemiologicky popisný.

Praktický význam referenčních standardů je v možnosti odlišení různých příčin rizikových stavů. Jelikož současná protinádorová terapie není vždy zcela kauzální a úroveň poznání a výzkumu zaručuje úspěch jen u části nemocných, není hodnocení výsledků terapie bez referenčních dat možné. Tedy i předepsaný a protokolárně daný léčebný postup vede k širokému spektru výsledků, včetně selhání terapie. Ačkoli dodržení léčebného postupu je samo o sobě ukazatelem kvality péče, pro komplexní hodnocení výsledků nestačí. Je nutné relativně porovnat dosažené výsledky s typickým nebo maximálně možným efektem léčby v referenčním souboru. Kromě referenčních hodnot dále musí být na všech úrovních hodnocení zajištěno:

- vymezení rizik při vstupním hodnocení
 - spektrum pacientů z hlediska pokročilosti onemocnění a dalších rizikových faktorů /úroveň kohorty pacientů nebo populace/
 - stav pacienta před zahájením léčby a existující rizika /úroveň jedince/
 - objektivní možnosti léčby pro pacienta v určitém stavu /úroveň jedince i populace, hodnocení léčby/
- posouzení objektivních příčin vedoucích ke komplikacím v průběhu léčby
 - rozlišení komplikací souvisejících a nesouvisejících s léčbou
 - rozlišení komplikací vznikajících z objektivních příčin od komplikací způsobených porušením pravidel a snížením kvality péče o pacienta

Závěrem – cestou nejmenšího odporu ke komplexnímu hodnocení

Ačkoli rozmanitost nádorových onemocnění a onkologické terapie komplikuje hodnocení dosažených výsledků, základní standard analýz HTA lze na všech úrovních zavést poměrně jednoduše. Implementací nenáročného minimálního záznamu pacienta (Obr. 6) v nemocničních informačních systémech se zajistí smysluplné propojení mezi klinickými daty a běžně dostupnými záznamy pro plátce zdravotní péče. Již tento krok umožní analýzy všech komponent hodnocení:

1. Účinnost, bezpečnost a celkové výsledky léčby
2. Sledování ekonomických nákladů ve vztahu k získaným benefitům

Při vhodně zvoleném referenčním souboru dat (v první fázi postačí i interní audit výsledků zdravotnického zařízení) je možné získat interpretovatelné výstupy tak, jak jsou obecně navrženy na obrázcích 8 – 10. Obrázek 8 znázorňuje univerzální grafický a číselný výstup hodnocení parametrů účinnosti a bezpečnosti v porovnání s adekvátní referenční hodnotou. Výstup může být realizován softwarově pro individuální hodnocení i skupinové sumarizace, výběr parametrů může být optimalizován dle cílů a možností (Tab. 5).

Obdobně lze pracovat i s ekonomickými náklady péče, které - vedle práce s referenčním souborem - musí umožnit členění dle účelu a typu léčby a dle fází vývoje nemoci (Obr. 9a, b). Propojením zde navrženého minimálního záznamu s ekonomickými daty získáváme údaje o ekonomické náročnosti léčebných epizod, tedy tzv. *třídnou strukturu nákladů*.

Analýza přežití hodnocená standardní metodikou dle Kaplan Meiera se sice stala téměř symbolem výsledků onkologické péče, její závažné využití je však pro praxi silně omezeno požadavky na velikost vzorku a dostatečnou dobu sledování. Pokud bychom totiž hodnocení určité léčebné strategie postavili pouze na celkovém přežití pacientů, získáme u celé řady kurabilních stavů odpovídající výsledky i za více než 10 let (Dupont a Plummer, 1990). V zde uvedeném návrhu je tedy analýza přežití zařazena pouze jako jeden z možných cílových parametrů komplexního hodnocení.

Bude-li v běžném provozu onkologického pracoviště zajištěn rutinní sběr minimálního identifikačního záznamu onkologického

pacienta a s ním souvisejících kódů (Obr. 6, Tab. 2), je možné vztáhnout ekonomické náklady k získaným benefitům. Návrh takového výstupu je uveden na obrázku 10 a opět je možné jej flexibilně využít pro hodnocení na individuální i skupinové úrovni. Číselně jasně definovaný benefit, který odpovídá cílům a možnostem léčby (jednotka celkového přežití, přežití bez příznaku choroby, přežití bez komplikací, přežití s určitou kvalitou života, dosažení určité léčebné odpovědi apod.; viz též Tab. 5), je hodnocen v kontrastu proti nákladům, které byly na jeho dosažení vynaloženy. Výběr benefitu je mimo jiné určen i tím, zda bezprostředně hodnotíme pouze vybranou fázi léčby nebo celkový výsledek z dlouhodobého hlediska. Jako nejčastější příklady lze uvést:

- celkové přežití nebo vybraný parametr krátkodobého přežití (přežití bez příznaků nemoci, doba do progresu onemocnění, apod.); hodnoceno například jako medián doby přežití skupiny pacientů
- terapeutická odpověď po určité fázi léčby, hodnocena například jako podíl kompletních remisí dosažených u určité skupiny pacientů nebo kvantitativně (např. parametru z vyšetření kostní dřeně, apod.)
- celkový stav pacienta po skončení protinádorové terapie, hodnoceno jako podíl zdravých a práce schopných jedinců nebo kvantitativně analýzou kvality života

I ekonomické náklady vstupující do analýzy lze ovšem optimalizovat pro různé komplexní výstupy, jak uvádějí následující příklady:

- celková cena léčby
- cena léčby v určité fázi vývoje pacienta
- cena určitého typu terapie (protinádorová terapie, podpůrná terapie, aj.)
- cena zásadní kurabilní technologie (např. transplantace kostní dřeně)

Ani hodnocení vztahu mezi náklady a získanými benefity není možné provést bez srovnání s referenčními standardy. Analýza referenčních dat vymezi hranice běžných hodnot a odlehle body indikují nestandardní průběh terapie, konkrétně (Obr. 10):

1. Oblast vysoce úspěšné terapie (= dosažení průměrných nebo nadprůměrných výsledků při snížených nákladech)
2. Oblast zvýšených nákladů (při dosažení aspoň průměrných benefitů) může indikovat řešení (a úspěšné zvládnutí) komplikací a/nebo nadbytečnou terapii
3. Oblast nestandardně zvýšených nákladů bez adekvátní odezvy v dosažených benefitech jako riziková indikace vážných a zřejmě i nezládnutých komplikací, nebo i zcela neadekvátní terapie
4. Riziková oblast s nestandardně nízkými náklady a nedostatečnými benefity, která indikuje neadekvátní až podceněnou léčbu nebo velmi rychlý rizikový vývoj onemocnění s předčasným úmrtím před ukončením léčby.

Srovnávanými body v těchto indikačních grafech mohou být jednotliví pacienti, diagnostické nebo rizikové skupiny pacientů, jednotlivé nemocnice nebo celé regiony. Indikace znázorněná na obrázku 10 lze dosáhnout již při minimálním rozsahu hodnocených dat, bližší interpretace odlehklých bodů a trendů ovšem vyžaduje podrobnější klinické záznamy. Vždy je třeba pamatovat na složitost onkologické terapie a neopírat takové hodnocení o jediný, úzce zaměřený, parametr. Hrozí totiž, že hodnocení bude vytrženo z kontextu onkologické terapie a bude vypovídat o krátkodobých efektech bez vazby na skutečně relevantní výsledky.

Bezprostředním ukazatelem vztáženým ke konkrétní technologii může být nemocniční mortalita po výkonu, doba nutné hospitalizace, komplikace a jejich zvládnutí, apod.. Takto lze například hodnotit transplantaci kostní dřeně u akutní leukemie podle tzv. transplantation related mortality, a dále dle doby a nákladů nutné intenzivní péče. Ačkoli půjde jistě o hodnocení užitečné, skutečně onkologicky relevantní pohled musí zahrnout i výslednou léčebnou odpověď, dobu do následného relapsu/progrese onemocnění a celkovou dobu přežití po transplantaci.

Tabulka 5. Číselné hodnocení navržených cílových parametrů pro HTA v onkologii¹.

Cílová hodnota	Možné cílové parametry pro individuální a skupinovou úroveň hodnocení Referenční hodnoty
A. Procesní ukazatele kvality <i>Kvalita diagnostiky</i>	Včasnost a správnost diagnostiky: stanovení před zahájením léčby včetně histologické (cytologické) verifikace; správnost určení klinického stádia a jiné procesní parametry. <i>Individuální pacient:</i> adekvátní popis a datumy; <i>Skupina pacientů:</i> podíl osob s včasnou a správnou diagnózou. <i>Reference:</i> podíl osob v referenčním souboru se správnou diagnózou, včasnou diagnózou apod., využitelné pro porovnání i s jinou skupinou pacientů
<i>Posoupnost diagnosticko-terapeutických kroků</i>	Dodržení diagnosticko-léčebných kroků: hodnoceno z časového přehledu v minimálním záznamu onkologického pacienta. <i>Individuální pacient:</i> adekvátní popis a datumy; <i>Skupina pacientů:</i> podíl osob s nestandardní posoupností kroků nebo s problémy (např. rizikový vývoj v souvislosti s nedostatečnou primární léčbou, apod). <i>Reference:</i> podíl osob v referenčním souboru se správným postupem, využitelné pro porovnání i s jinou skupinou pacientů
<i>Dodržení standardu (protokolu)</i>	Přesné dodržení standardu (u pediatrické onkologie závažného protokolu), oproti běžnému dodržení léčebného postupu zde přistupují další možné ukazatele: dodržení předepsaných dávek léku, časové dodržení postupu (fází) nebo případně zpoždění / přerušení / ukončení plánované léčby.
<i>Časové dodržení protokolu</i>	<i>Reference:</i> podíl osob v referenčním souboru se správným nebo nesprávným postupem, využitelné pro porovnání i s jinou skupinou pacientů; kvantitativní vyhodnocení zpoždění léčby – porovnatelné i na individuální úrovni
B. Analytické ukazatele kvality Průběžné hodnocení fází léčby <i>Léčebná odpověď</i>	– účinnost léčby (technologie) Odpověď na hodnocenou fázi léčby: v kategoriích léčebné odpovědi (CR-PR-MR-SD-PG/Smrt) nebo dle kvantitativních ukazatelů: změny měřitelných lézí, vyšetření kostní dřeně, elevace nádorových markerů, aj. <i>Individuální pacient:</i> získaná hodnota nebo kategorie; <i>Skupina pacientů:</i> sumární statistika skupiny (% kompletních remisí nebo jiné kategorie, průměrný pokles markerů, aj). (viz tab. 3). <i>Reference:</i> podíl osob s určitou kategorií léčebné odpovědi, sumární statistika kvantitativních markerů
<i>Dílčí analýza přežití</i>	Parametry krátkodobého přežití ve vztahu k léčbě: DFS, EFS, DFI (viz tab. 4). <i>Individuální pacient:</i> dosažená doba života s určitou vlastností – bez příznaku nemoci, bez komplikací apod.; <i>Skupina pacientů:</i> Kaplan-Meier analýza a odpovídající parametry (medián a jiné kvantily času přežití, x-leté přežití); podíl časných relapsů (definováno k určitému času)
..	<i>Reference:</i> parametry referenčního souboru využitelné pro individuální i skupinovou úroveň hodnocení (medián přežití, podíl osob s časným relapsem, průměrný interval života v kompletní remisi, apod.)
<i>Celkové hodnocení výsledků léčby</i> <i>Celková analýza přežití</i>	Nosný parametr: celkové přežití (Tab. 3). Obdobné hodnocení jako dílčí analýza přežití. Možno využít i sumární intervalové odhady: např. suma period života bez problémů, ve stavu CR, apod. Lze stratifikovat dle příčiny smrti: ve vztahu k léčbě, komplikacím, primárnímu onemocnění, apod.
C. Analytické ukazatele kvality - bezpečnost léčby (technologie) <i>Průběžné hodnocení fází léčby</i> <i>Komplikace</i>	Hodnocení komplikací dle vlivu na průběh terapie (zpoždění, přerušení, ukončení) a dle typu (Tab. 3). <i>Individuální pacient:</i> vyjádření v kategoriích; <i>Skupina pacientů:</i> podíl osob s definovaným problémem. Odpovídající reference. Zvláštní kategorii představují parametry hodnotící nemocniční nebo intenzivní péči – pooperační komplikace, nemocniční mortalita, mortalita po transplantaci, apod.
<i>Toxicita</i>	Hodnocení toxicity dle vlivu, typu nebo závažnosti (Tab. 3). Parametry na individuální i skupinové úrovni vyjadřují podíl osob nebo času s definovanými problémy, případně kvantitativní vyjádření zátěže (biochemické vyšetření apod.). Odpovídající reference.
<i>Celkové hodnocení</i> <i>Stav pacienta</i>	<i>Individuální pacient:</i> zařazení do kategorie celkového stavu nebo hodnocení na analogové škále; <i>Skupina pacientů:</i> podíl osob s určitými problémy nebo se sníženým hodnocením; sumární statistika použitých skóre aj.. možno využít standardní hodnocení stavu, např. dle kritérií WHO. <i>Reference:</i> sumární statistika referenčního souboru (podíl osob, průměr použitých skóre, aj.)
D. Kvalita života a spokojenost pacienta <i>Průběžné hodnocení fází léčby</i> <i>Celkové hodnocení</i>	Specifické nebo nespecifické dotazníky kvality života hodnocené v průběhu nebo po skončení terapie; číselným výstupem je skóre kvality života nebo procenticky vyjádřená spokojenost (Tab. 3) <i>Reference:</i> sumární statistika referenčního souboru se stejným typem hodnocení

¹ Všechny zde uvedené ukazatele mohou vyjadřovat benefit anebo v opačném vyjádření riziko onkologické terapie. U všech ukazatelů jsou srovnání skupin a práce s referenčním souborem možné pouze na bázi zajištění klinické srovnatelnosti skupin (diagnostika – riziková stratifikace – strategie léčby). Všechny ukazatele lze dát do vztahu s celkovou cenou léčby nebo s dílčími náklady (viz též Obr. 11).

Literatura

- Billingham L.J., Abrams K.R. and Jones D.R. (1999) Methods for the analysis of quality-of-life and survival data in health technology assessment. Health Technology Assessment, Vol. 3, No. 10. Review, p. 149. ISSN 1366-5278.
- Charro F.T. and Rabin R. EQ-5D from the EuroQol Group: an Update. Quality of Life Newsletter July00-Dec00. 25pp.6-7.2000.
- Dupont, W.D. and Plummer W.D., Jr. (1990): Power and sample size calculations: A review and computer program. Controlled clinical Trials 11, 116-128.
- EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) (1996). A Practical Guide to EORTC Studies. Therasse P. (editor in chief), 227p., EORTC Data Center, Brussels, Belgium. ISBN 2-930064-06-4.
- Fayers P., Bottomley A. On behalf of the EORTC Quality of life group and of the Quality of Life Unit. Quality of life research within the EORTC - the EORTC QLQ-C30. Eur. J. Cancer 38 (Suppl. 4): S125-S133, 2002.

- Kristensen F.B., Horder M. and Poulsen P. (Eds) (2001) Health Technology Assessment Handbook. 121 p., Danish Institute for HTA, ISBN 87-90951-86-7.
- Murphy E., Dingwall R., Greatbatch D., Parker S., Watson P. (1998) Qualitative research methods in health technology assessment: a review of the literature. Health Technology Assessment, Vol. 2, No. 16. Review, p. 270. ISSN 1366-5278.
- NCI(1999)COMMON TOXICITY CRITERIA MANUAL, Common Toxicity Criteria, Version 2.0, June 1, 1999 http://ctep.cancer.gov/forms/CTC-Manual_v4_10-4-99.pdf.
- Schoenfeld, D. A. and Richet J.R. (1982): Nomograms for calculating the number of patients needed for clinical trial with survival as and endpoint. Biometrics 38, 163-170.
- Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. SF-36Ž Health Survey Manual and Interpretation Guide. Boston, MA: New England Medical Center, The Health Institute, 1993