

MOŽNOSTI A LIMITY VYUŽITÍ DAT RANDOMIZOVANÝCH KLINICKÝCH STUDIÍ V PROJEKTECH HTA

BENEFITS AND LIMITATIONS OF THE USE OF DATA FROM RANDOMISED CLINICAL TRIALS IN HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

SVOBODNÍK A., COUFAL O., ŠVIHÁLEK J., ŠMÍD R., DUŠEK L.

CENTRUM BIOSTATISTIKY A ANALÝZ, LÉKAŘSKÁ FAKULTA, MASARYKOVA UNIVERZITA V BRNĚ

Souhrn: Randomizované klinické studie představují jeden z nejvýznamnějších a nejkvalitnějších zdrojů dat o účinnosti a bezpečnosti léčebných přípravků a zdravotnických prostředků. Při zobecňování výsledků a jejich využití v HTA je však nutné respektovat některá specifika těchto experimentů, aby nedošlo k nežádoucí dezinterpretaci dat. Mezi nejvýznamnější faktory omezující širší použití výstupů klinických studií v HTA patří selekce pacientů, výzkumných týmů a zdravotnických zařízení, dále požadavek striktního dodržení protokolu a nutnost maximální spolupráce pacienta, a v neposlední řadě nízká dostupnost dat kvalitních studií z důvodu organizační a finanční náročnosti. Na druhé straně nespornou výhodou klinických studií je sofistikovaný experimentální design a vysoká kvalita dat ve smyslu jejich shody se zdrojovou dokumentací. Je proto žádoucí maximálně využít všech dostupných technologií klinických studií kdekoli je to při sběru nových dat možné (randomizace, stratifikace, kvalitní management dat) a zejména realizovat klinické studie fáze IV optimalizované cíleně pro využití výsledků v HTA.

Klíčová slova: HTA, klinické studie, metaanalýza, randomizace, stratifikace, dezinterpretace dat

Summary: Randomized clinical trials (RCT) represent one of the most important and high quality data sources on pharmaceutical products efficacy and safety for the use in Health Technology Assessment (HTA). For valid generalization of RCT results and its proper use in HTA one should respect all aspects of RCT design to prevent undesirable data misinterpretation. The most important sources of RCT results misinterpretation are at first patient selection, investigator and trial center screening; secondly the patient's compliance requirement and relatively low RCT data availability on the ground of high cost of RCT organization. On the other hand, the main advantage of RCT over other data sources for HTA is sophisticated experimental design and high quality of data in the sense of its consistency with clinical records. The most effective way of obtaining high quality data for HTA is to utilize the best of RCT methodology (randomization, stratification, data management) and to perform Phase IV trials designed for using acquired data in HTA.

Key words: HTA, clinical trials, metaanalyses, randomization, stratification, data misinterpretation

VYMEZENÍ PROBLEMATIKY

Proces získávání informací pro HTA můžeme zjednodušeně definovat jako kritické zhodnocení využitelnosti vědeckých poznatků při praktickém řešení zdravotnických problémů v konkrétních populacích pacientů (respektive zdravých jedinců v případě preventivních a screeningových projektů) (1). Klinickými studiemi rozumíme vědecké experimenty prováděné na lidských subjektech (zdraví dobrovolníci nebo pacienti), jejichž cílem je hodnocení bezpečnosti a účinnosti léčivých přípravků (LP) nebo zdravotnických prostředků (ZP), v souladu s mezinárodními standardy kvality definovanými Správnou klinickou praxí (2,3).

Z hlediska HTA představují tedy klinické studie jeden z významných (v případě randomizovaných studií také jeden z nejkvalitnějších) zdrojů dat o klinických účincích léčebných metod. Avšak vzhledem k tomu, že metodologie klinických studií byla primárně vyvinuta pro sběr dat o vlastnostech LP a ZP pro potřeby jejich legislativní registrace před širším použitím v klinické praxi, má využití dat i vysoce kvalitních klinických studií v procesu HTA svoje výrazné omezení.

Cílem tohoto textu je diskutovat design plánovaných klinických studií s ohledem na jejich přínos a limity při využití v HTA a navrhnout zásady výběru studií vhodných pro takové využití.

DATOVÉ ZDROJE PRO HTA – VYMEZENÍ POZICE KLINICKÝCH STUDIÍ

Výčtem všech potenciálních datových zdrojů o klinických vlastnostech LP a ZP můžeme určit správnou pozici a hodnotu dat produkovaných klinickými studiemi z hlediska jejich

využitelnosti v HTA a v porovnání s ostatními datovými zdroji. V tabulce 1 je uveden přehled všech reálných zdrojů dat pro HTA se stručnou charakteristikou výhod a omezení jejich využití.

Z uvedeného přehledu je zřejmé, že nezastupitelná úloha klinických studií je dána především následujícími:

1. *Sofistikovaný experimentální design minimalizující možné zdroje zkreslení* (randomizace, stratifikace, zaslepenost, placebo kontrola, interim analýzy, prospektivní uspořádání apod.)
2. *Vysoká kvalita dat* (podrobnost záznamů o průběhu léčby, používání standardních číselníků léčebné odpovědi a toxicity, víceetapňová kontrola pravdivosti záznamů, vysoká úroveň managementu dat, monitoring, Správná klinická praxe, dohled a audity státních regulačních autorit apod.)

Na druhé straně je nutné si uvědomit, že ve srovnání s klinickou praxí je léčba pacientů v rámci klinické studie do jisté míry nestandardní a často přirovnávána k „prostředí skleníku“ nebo laboratoře. Mezi nejvýznamnější zdroje zkreslení dat klinických studií patří následující:

1. *Selekce pacientů, investigatorů a zdravotnických zařízení* (screening center, vstupní a vylučující kritéria, odmítnutí informovaného souhlasu pacientem apod.)
2. *Striktní protokol, nutnost dodržení léčebného schématu a spolupráce pacienta* (vyloučení pacientů, kteří nedodrželi protokol z analýzy účinnosti apod.)
3. *Relativní nedostupnost vyhovujících dat* (finanční a organizační náročnost projektů, úzce vymezené cíle jednotlivých studií s nízkou mírou možnosti zobecnění výsledků)

ZÁKLADNÍ PRVKY DESIGNU KLINICKÝCH STUDIÍ – PŘÍNOS A LIMITACE PRO HTA

Fáze klinických studií

Vývoj a testování klinických vlastností LP a ZP se dělí na dvě základní fáze a to na *preklinickou* (laboratorní vývoj, animální testy) a na fázi *klinickou* (experimenty s lidskými subjekty), která se dále člení na čtyři etapy (Fáze I-IV).

Ve studiích *Fáze I* jsou nově vyvinuté přípravky poprvé podány lidským subjektům (zpravidla zdravým dobrovolníkům, např. u chemoterapeutik s vysokou toxicitou však z etických důvodů hned cílovým pacientům) a jsou stanovovány základní humánní farmakokinetické parametry (maximální tolerovatelná dávka, biodostupnost, metabolismus apod.). Primárním cílem studií *Fáze I* je vždy hodnocení bezpečnosti léčby. Předmětem studií *Fáze II* je zhodnocení účinnosti a bezpečnosti přípravků v dávce stanovené studiemi *Fáze I* v malém (zpravidla desítky) homogenním vzorku pacientů. Cílem studií *Fáze II* je výběr „nadějných“ přípravků pro jejich další testování v rozsáhlejších studiích *Fáze III*. Studie *Fáze III* jsou poslední fází předregistračního vývoje a jejich cílem je srovnání účinnosti a bezpečnosti hodnocených přípravků s kontrolní léčbou (placebo, standardní nebo nejlepší dostupná léčba). Po vlastní registraci LP nebo ZP a jejich zavedení do klinické praxe bývají realizovány ještě klinické studie *Fáze IV*, jejichž cíle mohou být různorodé, např. od aktualizace informací v SPC přípravku přes marketingově orientované projekty po testování kvalitních vědeckých hypotéz (např. analýza rozdílů účinnosti registrovaných chemoterapeutik u skupin pacientů s odlišnými biologickými vlastnostmi nádorů).

Z uvedeného přehledu jednotlivých fází klinických studií je zřejmé, že tyto experimenty jsou pro HTA významným zdrojem širokého spektra informací o podrobných farmakologických dat (studie *Fáze I*) po informace o léčebném přínosu jednotlivých metod v reálných populacích pacientů (*Fáze IV*). I přesto, že předregistrační fáze vývoje LP a ZP poskytuje pro HTA vysoce cenná data, je evidentní, že právě kvalitní studie *Fáze IV* mohou odpovědět na řadu otázek vzniklých při řešení projektů HTA a to z toho důvodu, že design a hypotézy těchto studií mohou být „šity na míru“ konkrétním požadavkům HTA.

Hodnocení populace pacientů

S ohledem na prospektivně a jasně definované cíle klinických studií a s nutností jednoznačné interpretace výsledků je nutné tyto experimenty provádět i) na maximálně homogenním souboru pacientů (závažnost onemocnění, věková skupina apod.) ii) ošetřovaném kvalitním zdravotnickým personálem iii) ve zdravotnických zařízeních schopných zajistit požadovaný standard péče po celý průběh studie. Homogenity populace pacientů je dosahováno definicí vstupních a vylučujících kritérií, tým investigátorů a zdravotnické zařízení jsou v multicentrických projektech většinou vybrány organizátorem studie podle definovaných kritérií kvality pracoviště (např. předchozí zkušenost s prováděním studií, dodržování mezinárodních diagnostických a léčebných standardů apod.) v průběhu procesu označovaném jako „screening center“.

Při interpretaci a zobecnění výsledků klinických studií v procesu HTA je nutné si uvědomit, že ve studiích je hodnocen pouze zlomek pacientů s daným onemocněním a tento vzorek subjektů ještě nemusí být reprezentativním obrazem reálné populace všech pacientů v zájmovém regionu. Možnost zobecnění výsledků studií je tedy funkcí srovnatelnosti skupiny pacientů participujících ve studiích a pacientů léčených mimo studie. Provedené studie analyzující tento problém opakovaně prokázaly, že pacienti zařazovaní do klinických studií jsou relativně mladší, s lepší léčebnou prognózou a delším přežitím (4,5).

Randomizace a stratifikace

Randomizace je statistická technika, využívaná v komparativních klinických studiích (většinou tedy *Fáze III*, kdy cílem

je srovnání účinnosti a/nebo bezpečnosti dvou nebo více léčebných metod) k náhodnému (pseudonáhodnému při použití stratifikace) rozdělování pacientů do jednotlivých léčebných skupin. Použitím *randomizace* je zamezeno subjektivnímu výběru léčby pro konkrétního pacienta ošetřujícím lékařem a je tak zvýšena srovnatelnost ramen studie.

Srovnatelnost výsledků léčby ve dvou a více ramenech klinické studie může být dále zvýšena použitím *stratifikace*, v kombinaci s randomizací tedy *stratifikované randomizace*. Při této proceduře jsou prospektivně definovány významné prognostické faktory léčby (např. stadium, hladina markeru před léčbou, grading nádoru apod.) jejichž rovnoměrné zastoupení v ramenech studie je v průběhu náběru pacientů takto kontrolováno. Mezi nejběžnější používané techniky patří *stratifikovaná permutační bloková randomizace* a *minimalizace* (6). Z hlediska využití dat klinických studií pro HTA je dobré si uvědomit, že z hlediska srovnání terapeutického efektu dvou a více léčebných metod představují randomizované experimenty nejkvalitnější a nejvalidnější zdroj dat. Je známým faktem, že pozorovaný rozdíl v efektu experimentální a standardní léčby je vždy nižší v randomizovaných studiích oproti běžným experimentům a při interpretaci dat nerandomizovaných studií je nutné vnímat možné nadhodnocení výsledků ve prospěch experimentální léčby (falešně pozitivní výsledky) (7). Využití techniky *randomizace* a *stratifikace* není samozřejmě omezeno jen na klinické studie, ale tato metodika se dá aplikovat i při retrospektivním srovnání výsledků léčby reálných populací pacientů např. mezi zdravotnickými zařízeními. V takových případech nám *stratifikovaná randomizace* zajistí výběr srovnatelných a reprezentativních souborů pacientů z různých zdravotnických zařízení, kde jsou tyto populace přirozeně heterogenní (např. vlivem odlišné demografické struktury regionů apod.) a neselektivní srovnání je takto omezeno.

Účinnostní a bezpečnostní podskupiny pacientů

Tak jako v běžné klinické praxi se i při zpracování výsledků klinických studií setkáváme s problémem hodnocení bezpečnosti a/nebo účinnosti léčby ve skupinách pacientů, kteří z určitého důvodu nedodrželi předepsané léčebné schéma (odmítnutí pacientem, nedostatečná spolupráce, závažné projevy toxicity apod.). V klinických studiích je tento problém řešen standardně tak, že se celková populace pacientů rozdělí na několik *účinnostních* a *bezpečnostních podskupin*, v rámci kterých je výsledek léčby hodnocen separátně a rozdíly ve výsledcích jsou následně interpretovány. Nejčastěji se vyčleňují následující podskupiny pacientů:

- „*Intention to treat (ITT)*“ populace – subpopulace pacientů, u kterých byla v průběhu léčby zjištěna závažná odchylka od léčebného protokolu (např. nedodržení dávky apod.), používá se především k hodnocení účinnosti léčby
- „*Per protocol (PP)*“ populace – subpopulace pacientů, u kterých nebyla zjištěna závažná odchylka od léčebného protokolu, používá se k hodnocení účinnosti i bezpečnosti léčby
- „*Safety*“ – subpopulace pacientů, u kterých byla aplikována alespoň jedna dávka hodnoceného přípravku, používá se k hodnocení bezpečnosti léčby.

Z hlediska využití dat klinických studií v HTA je zřejmé, že analýzy souborů *ITT* populací pacientů jsou hodnotnější, protože více odpovídají reálným léčebným výsledkům. Pro příklad uveďme hypotetickou studii, ve které je srovnávána účinnost radikálního chirurgického řešení zdravotního problému s medikamentózní léčbou. Pokud např. 10 % pacientů odmítne operaci z důvodu možných pooperačních komplikací, představují tito pacienti skupinu, u které je tato léčebná metoda „neúčinná“ a není možné efektivitu operace hodnotit jen na souboru pacientů, kteří s touto léčbou souhlasí a operaci podstoupí (i když tato informace je pro interpretaci výsledků rovněž důležitá, ale v jiném kontextu).

Problém kontrolní skupiny pacientů

Pro validní zhodnocení efektu jakékoliv experimentální léčebné technologie je nutné provést srovnání s kontrolní skupinou pacientů léčených odlišným způsobem. V komparativních klinických studiích se používá několik druhů kontrol. Velmi výjimečně jsou to kontroly historické (retrospektivní analýza souboru dat), nejčastěji potom tzv. „aktivní kontroly“ (pacienti léčení standardní nebo nejlepší dostupnou terapií) a dále placebo kontroly, které se zejména v onkologických studiích z etických důvodů používají v omezené míře.

Při srovnání kvality kontrolních skupin pacientů (kvalita je dána především srovnatelností pacientů a jejich léčby s experimentální skupinou mimo odlišnosti dané hodnoceným léčebným schématem) mezi jednotlivými datovými zdroji pro HTA je evidentní, že v klinických studiích je kvalita kontrolních skupin nejvyšší (v důsledku randomizace, zaslepení, stratifikace a prospektivního uspořádání) a to i ve srovnání s „case-control“ a kohortními epidemiologickými studiemi.

Interim analýza

Cílem *interim analýzy* klinické studie je jednorázové nebo opakované testování primární hypotézy (např. srovnání přežití při experimentální a standardní léčbě) před ukončením protokolem plánovaného náběru a follow-up pacientů (8). Hlavním smyslem *interim analýzy* je zvážení možného předčasného ukončení studie při průkazu významně horších léčebných výsledků v některém rameni a to z etických důvodů.

Při využití publikovaných výsledků *interim analýz* studií pro potřeby HTA je nutné si uvědomit, že konečné výsledky studie (po dokončení náběru a ukončení follow-up) se mohou od výsledků *interim analýz* zásadně lišit. Pokud byla studie autory ukončena předčasně na základě *interim analýzy*, musíme důvody pro ukončení i výsledky studie hodnotit vždy poměrně kriticky. Skutečnou příčinou totiž nezdědka bývá spíše nedostatek entusiasmu studií dokončit.

Nespornou výhodou metodiky *interim analýz* je kontrolování minimalizace statistické chyby I. druhu při opakovaném srovnávání výsledků léčby mezi experimentálním a kontrolním ramenem. Tak je minimalizována možnost falešně pozitivního výsledku studie, tedy zjištění rozdílu v léčebném efektu v případě, že tento ve skutečnosti neexistuje (9).

Prospektivní uspořádání

Klinické studie jsou až na výjimky (historická, retrospektivní kontrolní skupina ve studiích Fáze III) organizovány prospektivně podle předem stanoveného protokolu. Výhoda prospektivně organizovaných experimentů ve srovnání s retrospektivní analýzou klinických dat je z hlediska využití pro HTA neoddiskutovatelná především z důvodu možnosti volby sledovaných parametrů, formy jejich hodnocení, frekvence stanovení a podrobné definice léčebného schématu. Z důvodu zamezení možné spekulace výsledků je v klinických studiích rovněž závazná prospektivní definice parametrů účinnosti a bezpečnosti léčby a metoda jejich srovnání mezi skupinami pacientů.

Management dat

Managementem dat (správa dat) rozumíme proces sběru, digitalizace, validace a přípravy dat ke statistickému zpracování. Protože výsledky klinických studií představují primární a často jediný podklad pro zavedení nových léčebných metod do praxe, je proces zajištění a kontroly kvality (QA/QC) ve studiích nastaven na nejvyšší možnou úroveň. V klinických studiích se používají jak klasické formy dokumentace (tištěné záznamy o léčbě) tak nejruznější formy elektronické dokumentace (EDC – electronic data capture, RDE – remote data entry) vždy při respektování vysokých standardů QA/QC. Z hlediska kvality dat ve smyslu jejich souhlasnosti se zdrojovou dokumentací (chorobopis pacienta) představují tedy pro HTA klinické studie jeden z nejdůvěryhodnějších zdrojů (10).

VÝBĚR VHODNÝCH DAT PRO HTA – HODNOCENÍ KVALITY KLINICKÝCH STUDIÍ

Metaanalýzy klinických studií

Při výběru zdrojových dat pro potřeby HTA je možné vycházet z výsledků jednotlivých klinických studií, nebo použít výstupy *metaanalýz*. *Metaanalýza* je sofistikovaná technologie zobecnění výsledků několika nezávisle provedených klinických studií. Tato metoda je založena na definování vstupních a vylučujících kritérií pro jednotlivé studie a na následném hodnocení heterogenity jejich výsledků. V případě průkazu výrazných rozdílů ve výsledcích jsou tyto interpretovány s ohledem na difference v populacích pacientů a designu studií, v případě zjištění homogenity jsou výsledky zobecnovány. Hlavním cílem *metaanalýz* je přinést ucelenou a klinicky relevantní informaci na základě výsledků jednotlivých studií, které mohou mít nejednotné a často protichůdné závěry (11). Výsledky kvalitně zpracovaných *metaanalýz* mají pro proces HTA vyšší hodnotu než výsledky jednotlivých klinických studií. Kvalita *metaanalýz* je funkcí kvality všech použitých klinických studií a pro jejich výběr musejí být prospektivně stanoveny parametry kvality.

Hodnocení kvality klinických studií

Kvalita klinické studie je míra pravděpodobnosti, že výsledky jsou nezkrácené a co nejbližší „klinické skutečnosti“; nekvalitní studie mohou podávat nepravdivé informace. Hodnocení kvality studií sestává vždy z následujících kroků: I/ definice parametrů kvality II/ volba váhy (významu) jednotlivých parametrů III/ zjištění hodnoty parametrů kvality z publikovaných dat studie IV/ stanovení stupnice kvality a výpočet skóre pro jednotlivé studie. Následně se většinou stanoví minimální hodnota skóre pro zařazení dané studie do *metaanalýzy* a vyloučí se všechny nevyhovující studie. Alternativním přístupem je matematické kalkulování váhy informací z jednotlivých studií úměrně jejich kvalitě a to tak, že výsledkům méně kvalitních studií je přisouzena nižší váha tak jako např. studiím s nižším počtem pacientů. Tento alternativní přístup má však mezi odborníky řadu odpůrců z důvodu nedostatečného empirického opodstatnění (12).

Stupnice hodnocení kvality klinických studií

Do současnosti bylo vyvinuto a publikováno více jak 25 stupnic hodnocení kvality klinických studií (13), z nichž nejznámější je zřejmě tzv. Jadad skóre (14). Některé stupnice kvality byly vyvinuty pouze pro určitý typ klinických studií (např. s bolestí jako primárním endpointem), některé jsou univerzální. Ve většině publikovaných stupnic kvality jsou používána následující kritéria: I) metoda rozdělení pacientů do léčebných skupin, II) zaslepení, III) follow-up, IV) metodika statistické analýzy a v) hodnocení „inter-rater reliability“ (tedy interindividuálních rozdílů v hodnocení léčebné odpovědi např. zobrazovacími metodami apod.).

Publikační „bias“

Kvalita vlastní studie (design, průběh, vyhodnocení) může být často nezávislá na kvalitě publikovaného výstupu (vědecká publikace, závěrečná zpráva). Při hodnocení kvality studie však často vycházíme právě jen z publikovaných údajů (15). Dalším faktorem ovlivňujícím kvalitu výběru studií pro potřeby HTA nebo *metaanalýz* může být tzv. publikační „bias“. V odborných časopisech jsou totiž s větší pravděpodobností publikovány studie s pozitivním výsledkem (zjištěný rozdíl v účinnosti léčby mezi rameny) ve srovnání se studiemi které rozdíl neprokázaly (16,17).

ZÁVĚR

Cílem textu bylo ukázat, že výsledky kvalitně provedených randomizovaných klinických studií mají mezi datovými zdroji pro potřeby HTA svoje nezastupitelné místo, a to jak z hlediska obsahu poskytovaných dat, tak především z hlediska jejich kvality. Pro správnou interpretaci výsledků studií v procesu HTA

je však nutné respektovat omezení daná jednotlivými aspekty designu a podmínek provádění klinických studií. Největší přínos klinických studií pro HTA vidí autoři v pracované metodologii experimentálního designu (randomizace, stratifikace, zaslepení atd.) a managementu dat, které se

jako jednotlivé prvky nebo ucelený koncept dají úspěšně použít i při zpracování dat mimo klinické studie. Při řešení konkrétních otázek HTA vidíme jako vysoce účelné realizovat klinické studie *Fáze IV* s designem respektujícím konkrétní požadavky a hypotézy HTA.

Tabulka 1: Přehled potenciálních datových zdrojů o klinických vlastnostech léčebných přípravků a zdravotnických prostředků pro potřeby HTA v České republice.

Datový zdroj	Dostupnost dat	Kvalita dat	Informační hodnota pro HTA	Hlavní výhody	Hlavní limity využití v HTA
Databáze zdravotních pojišťoven	Problematická	Neznámá	Vysoká	Nejpřesnější údaje o aplikaci jednotlivých léčebných metod	Problematická dostupnost a velmi omezené třídění případů do rizikových skupin
Databáze statistického úřadu, registrace zemědělných	Ano, podle typu konkrétních dat	Vysoká ..	Střední	Přesné demografické informace o příčinách úmrtí Regionální demografické informace	Neobsahuje klinická data, vhodné jen pro populační studie anebo hodnocení preventivních studií
Epidemiologické registry	Obecně ano, v ČR omezená jen na sumarizace	Problematická	Střední	Primární informace o incidenci a mortalitě	Pokud obsahují data o léčbě, pak je problematická jejich kvalita a interpretace
Evidence-based klinické registry	Možná	Vyhovující	Vysoká	Populace pacientů se blíží reálné (široká vstupní kritéria); Design se dá prospektivně upravit pro potřeby HTA; Registry často kontrolované odbornou společností ..	Heterogenní populace pacientů Nejednotnost kontroly kvality dat Dobrovolné poskytování dat z center
Kohortní epidemiologické studie	Možná	Různorodá	Vysoká	Design studie možno přizpůsobit konkrétním požadavkům HTA	Časově náročné projekty, omezená krátkodobá dostupnost dat
„Case-control“ epidemiologické studie	Možná	Různorodá	Střední	Design studie možno přizpůsobit konkrétním požadavkům HTA	Komplikovaná interpretace výsledků, často závislá na statistické metodologii
Klinické studie	Možná	Vysoká	Vysoká	Nejdokonalejší experimentální design Vynikající kvalita dat Nejspolehlivější údaje o účinnosti a bezpečnosti	Selektované populace pacientů Úzce definované cíle Etické aspekty Nedostupnost průběžných výsledků
Nemocniční informační systémy (NIS)	Možná, podle konkrétního ZZ	Různorodá	Vysoká	Vysoký objem dat Data nejvíce odpovídají realitě	Různorodost systémů v jednotlivých ZZ Často nevyhovující struktura dat, chybí standardní parametrizace
Chorobopisy	Možná, podle konkrétního ZZ	Problematická	Střední	Nejpodrobnější informace o účinnosti a bezpečnosti	Nevyhovující formát dat Nejednotná struktura dat v různých ZZ Neúplnost

Literatura

1. Kristensen, F., B., Hørdér, M., Bo Poulsen, P. (Eds.): Health Technology Assessment Handbook. 1st edition. Danish Institute for Health Technology Assessment. Copenhagen 2001.

2. Spilker, B.:Guide to Clinical Trials. Raven Press, New York 1991.

3. Zákon Parlamentu ČR č. 129/2003 Sb., kterým se mění zákon č. 79/1997 Sb. o léčivech a o změnách a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů, a zák. č. 368/1992 Sb., o správních poplatcích, ve znění pozdějších předpisů.

4. Weijer, Ch.: Are clinical trial participants comparable to non-participants? Control Clin Trials.16:48S; 1995.

5. Bahit, M., C., Cannon, C., P., Antman, E., M. et al.: Direct comparison of characteristics, treatment, and outcomes of patients enrolled versus patients not enrolled in clinical trial at centers participating in the TIMI 9 Trial and TIMI 9 registry. Am Heart J. 145(1):109-117; 2003.

6. Rosenberger, W., F., Lachin, J., M.: Randomization in clinical trials: Theory and practice. John Wiley and Sons, New York 2002.

7. Kunselman, S., J., Armstrong, T., J., Britton, T., B. et al.: Implementing Randomization Procedures in the Asthma Clinical Research Network. Control Clin Trials. 22:181S-195S; 2001.

8. Pocock, S., J.: Clinical trials: A practical Approach. John Wiley and Sons, New York 2000.

9. Meinert, C., L.: Clinical Trials: Design, Conduct, and Analysis. Oxford University press, New York 1986.

10. McFadden, E.: Management of Data in Clinical Trials. John Wiley and Sons, New York 1998.

11. Petitti, D., B.: Meta-Analysis, Decision Analysis, and Cost-Effectiveness analysis. Oxford Press, New York 2000.

12. Detsky, A., S., Naylor, C., D., O'Rourke, K. et al.: Incorporating variations in the quality of individual randomized trials into meta-analysis. J Clin Epidemiol. 45:255-265; 1992.

13. Moher, D., Jadad, A., R., Nichol, G. et al.: Assessing the quality of Randomized Controlled Trials: An Annotated Bibliography of Scales and Checklists. Control Clin Trials. 16:62-73; 1995.

14. Jadad, A., R., Moore, R., A., Carroll, D. et al.: Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? Control Cin Trials. 17:1-12; 1996.

15. Dickersin, K., Min, Y-I., Meinert, C., L.: Factors influencing publication of research results: follow-up of applications submitted to two institutional review boards. JAMA. 267:374-378; 1992.

16. Begg, C., B., Berlin, J., A.: Publication bias: a problem in interpreting medical data. J Royal Stat Soc A. 151:419-463; 1988.

17. Ioannidis, J., P., A.: Effect of the statistical significance of results on the time to completion and publication of randomized efficacy trials. JAMA. 279: 281-286; 1998.

104 KLINICKÁ ONKOLOGIE SUPPLEMENT 2004