

Podklady pro plánování nákladů léčebné péče v onkologii - analýzy dostupných populačních dat

V Brně 26. 2. 2007

Souhrn. Tato zpráva stručně sumarizuje analýzy dostupných populačních dat ČR provedené s cílem odhadnout incidenci a prevalenci pacientů s vybranými onkologickými diagnózami k roku 2007. Prediktivní odhady incidence a prevalence byly následně korigovány pravděpodobnostními modely přežití, což umožnilo spolehlivý odhad počtu pacientů, kteří v roce 2007 pravděpodobně absolvují určitou fázi protinádorové terapie. Odhady respektují věk pacienta a pokročilost onkologického onemocnění, tedy klinické stadium, a jsou provedeny s ohledem na měnící se demografické parametry populace. Zvláštní pozornost je věnována nově diagnostikovaným pokročilým stadiím zhoubných nádorů a dále relapsům a progresím dříve diagnostikovaných onemocnění. Prezentované odhady jsou zaměřeny na nejpočetnější diagnostické skupiny zhoubných novotvarů jako je karcinom prsu (C50), kolorekta (C18-C21) a nemalobuněčný karcinom plic – NSCLC (70% - 75% z C34). Základem pro všechny provedené odhady byla populační epidemiologická data (Národní onkologický registr ČR, viz též www.svod.cz), dále demografická data a registr zemřelých ČR. Populační odhady budou v dalších verzích upřesněny a lokalizovány i pro podmínky regionů ČR.

Zprávu vypracoval autorský kolektiv pod vedením:

doc. RNDr. L. Dušek, Ph.D.
prof. MUDr. R. Vyzula, CSc.
prof. MUDr. J. Abrahámová, DrSc.
prof. MUDr. J. Vorlíček, CSc.

Autorský kolektiv:

mgr. J. Koptíková, Ph.D.
mgr. T. Pavlík
mgr. E. Gelnarová
mgr. J. Mužík

Rada odborných garantů /abecedně/:

doc. MUDr. J. Fínek, CSc.
prim. MUDr. K. Petráková, CSc.
doc. MUDr. L. Petruželka, CSc.
doc. MUDr. J. Skříčková, CSc.
MUDr. M. Šafanda
prof. MUDr. J. Žaloudík, CSc.

A. Metodická část

Cíle a výstupy projektu

Cílem projektu je poskytnout informační základ pro racionální diskuzi o nákladech protinádorové terapie a o počtech léčených pacientů. Tyto věrohodné odhady dosud v ČR chybí, ačkoli jsou pro ně dostačující podklady v podobě onkologického registru a populačních dat. Zpráva je shrnutím hlavních výsledků první části studie a stručně prezentuje získaná data. Podrobnější údaje a metodické návody budou v brzké době oficiálně publikovány pod garancí Výboru ČOS LS JEP a odborných garantů. Konkrétními výstupy projektu jsou následující materiály (vždy pro vybrané modelové diagnózy C50, C18-C21, NSCLC):

- audit populačních dat Národního onkologického registru a definice referenčního souboru
- odhady incidence v roce 2007 a počty nově diagnostikovaných pacientů, kteří budou protinádorově léčeni v primární terapii
- odhady prevalence dle různých stadií onemocnění k roku 2007 a odhady počtu pacientů, kteří prodělají relaps/progresi nádorového onemocnění a budou léčeni v roce 2007
- metodické standardy a referenční data, která umožní další rozvíjení provedených analýz (jiné diagnózy, jiná léčiva, další modality protinádorové terapie, regionální analýzy aj.).

Zdrojová data

K analýzám byla použita pouze validní populační data, oficiálně získaná od zákonem určených správce. Data byla analyzována v anonymizované podobě, tedy bez přímých i nepřímých identifikátorů konkrétní osoby, pacienta. Konkrétně jde o následující zdroje:

- Národní onkologický registr ČR (správce a poskytovatel dat: ÚZIS ČR). Standardně sbíraná epidemiologická databáze o zhoubných nádorech s více než 1,4 mil. záznamů od roku 1977. Časově aktuálnější referenční soubor dat definovaný pro období 1995 - 2003 zahrnuje záznamy od více než 440 000 pacientů. Populační data jsou takto k dispozici k roku 2003, situace v následujících letech byla předmětem zde popisovaných prognóz.
- Demografická data populace ČR a registr zemřelých (správce a poskytovatel dat: ČSÚ ČR) tvoří nepostradatelnou informační základnu pro prediktivní hodnocení epidemiologických dat. Pomocí těchto dat byly korigovány věkově standardizované modely přežití.

Audit dat NOR z let 1995 – 2003 odhalil, že jde o databázi velmi kvalitní a především v diagnostických parametrech a v datech o přežití i o databázi reprezentativní pro podmínky ČR. I minimalizovaný počet parametrů z takto koncipovaného populačního registru poskytuje cenné údaje pro hodnocení zdravotnického systému:

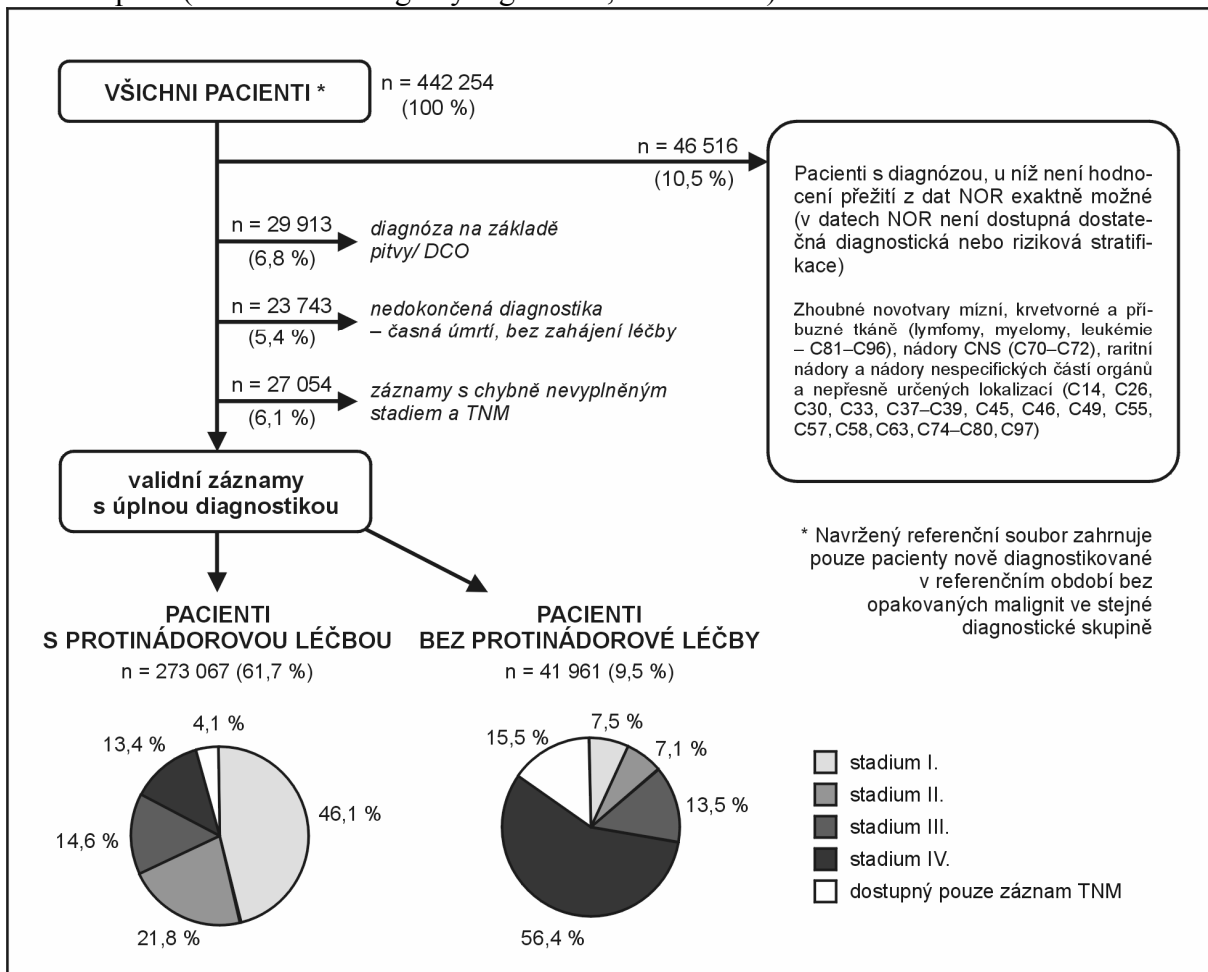
- záznamy o diagnóze, datu diagnózy a způsobu diagnózy
 - ⇒ hodnocení zátěže regionů nebo spádových oblastí nemocnic nově diagnostikovanými onkologickými pacienty, včetně trendů a prognóz
 - ⇒ výkonnost diagnostiky v hodnocené oblasti
- záznamy o datu úmrtí
 - ⇒ hodnocení celkových výsledků péče (celkového přežití)
 - ⇒ odhady prevalence, včetně trendů a prognóz
- diagnostické záznamy (klinické stadium, TNM klasifikace nádoru)
 - ⇒ výkonnost diagnostiky, schopnost zachytávat méně pokročilé stavy
 - ⇒ relevantní odhady přežití vztahované na stav nemoci při diagnóze
 - ⇒ odhady léčebné zátěže a s ní souvisejících nákladů

Definice referenčního souboru dat pro klinická hodnocení a analýzu nákladů

Korektní definice referenčních dat je základem věrohodnosti výsledků analýz, což je zvláště významné u prediktivních modelů. Chceme-li definovat populační rámec pro hodnocení výsledků a nákladů péče, musíme z populačních registrů čerpat údaje s jistým omezením:

- Data by měla být aktuální a reflektovat současnou situaci ve zdravotnictví. Historické trendy mohou být velmi zavádějící. Zásadní jsou údaje od pacientů, kteří skutečně přišli do styku se zdravotnickým zařízením a byli léčeni. Počty pacientů diagnostikovaných např. při pitvě sice mají epidemiologický význam, ale hodnocení nákladů nijak neovlivňují.

Obrázek 1. Navržená cesta k referenčnímu souboru populačních dat pro hodnocení výsledků a nákladů péče (Národní onkologický registr ČR, 1995–2003)



Definicí referenčních dat bráníme dvěma extrémům, které již z principu nemohou dát relevantní výstupy: (1) do referenční analýzy jsou vzaty všechny záznamy v registru v naivní víře, že se tak dosahuje té pravé reprezentativnosti anebo (2) jsou úzkostlivě selektovány záznamy vedoucí k souboru, který je sice velmi kvalitní, ale již neodpovídá cílové populaci a nemůže tedy pro ni představovat referenční standard. Této analýze jsme podrobili Národní onkologický registr ČR. Z důvodu aktuálnosti jsme rozsah analyzovaných dat omezili na období 1995–2003, kdy v databázi NOR můžeme pracovat s validními záznamy podle novějších verzí klasifikace TNM. Data z tohoto období představují dostatečně velký vzorek pro populační analýzy (Obrázek 1). Velmi podstatné je vyčlenění záznamů o pacientech s nedokončenou diagnostikou v důsledku odmítnutí léčby, komplikací nebo časného úmrtí, neboť tyto záznamy by zkreslovaly analýzy o

nákladech na protinádorovou terapii. Ve shodě s literaturou byla použita hranice časného úmrtí do 1 měsíce od diagnózy.

Výsledkem auditu českých dat o epidemiologii zhoubných nádorů je tedy referenční soubor kvalitních a věrohodných záznamů, které zachycují léčbu a výsledky léčby u pacientů s řádně dokončenou diagnostikou. Jak dokumentuje obrázek 1, i následná separace protinádorově léčených a neléčených pacientů ještě stále poskytuje dostatečně velký vzorek pro populační analýzy.

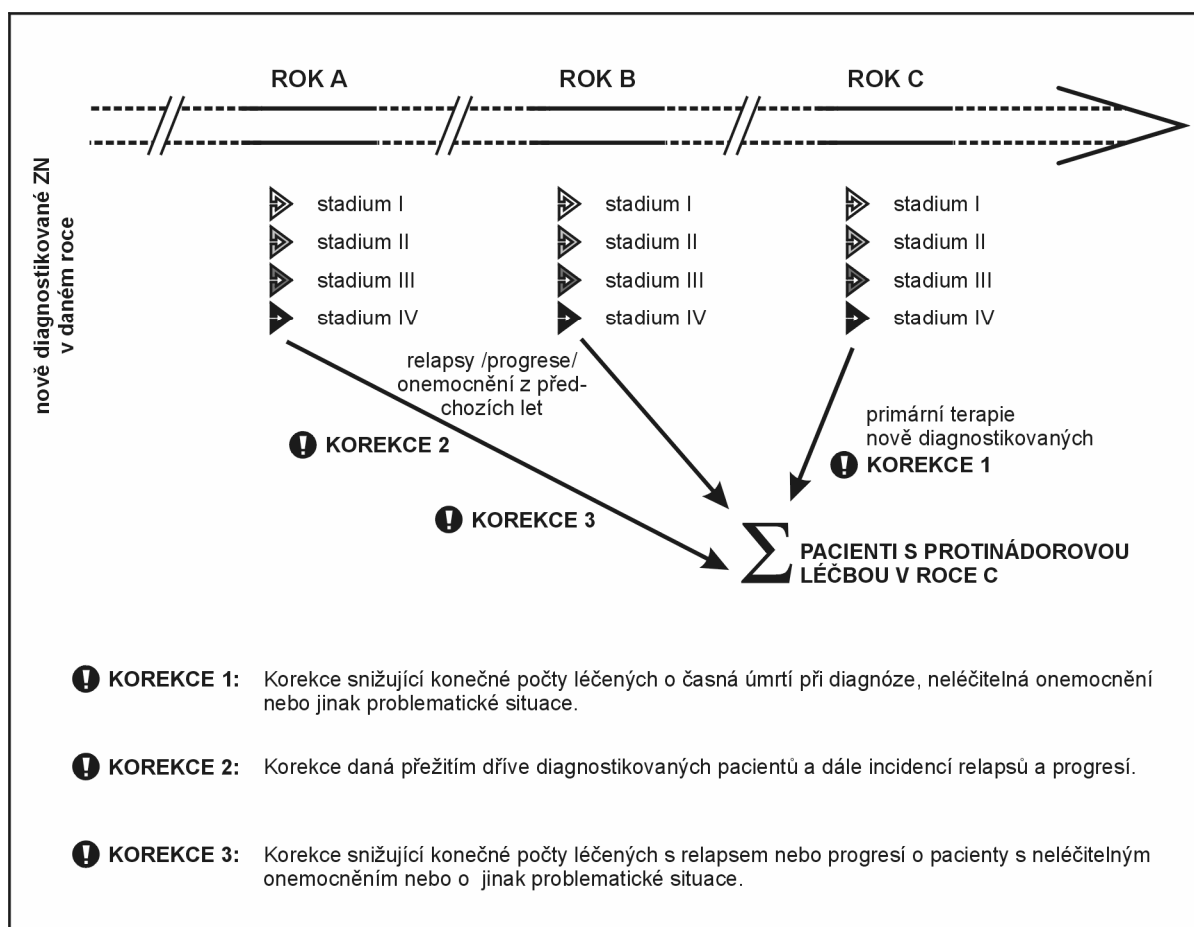
Stručný metodický popis provedených výpočtů

Máme-li k dispozici referenční soubor dat, můžeme jej využít pro odhady dalších komponent nezbytných pro analýzy výsledků a nákladů léčebné péče. Smyslem těchto výpočtů je dospět ke spolehlivému odhadu počtu pacientů žijících v daném období a vyžadujících protinádorovou terapii. Podle podílu klinických stádií u žijících pacientů lze následně při znalosti možných scénářů léčby odhadnout i očekávané náklady.

Jelikož u populačních registrů dostáváme data vždy s jistým zpožděním, jsou níže vyjmenované odhady prováděny prospektivně:

1. *Odhady incidence a mortality.* Odhady byly provedeny jednak pro celková data a jednak odděleně pro klinická stadia. Metodika vychází z epidemiologických trendů za známé období a koriguje je s ohledem na pravděpodobné demografické změny populace. Byl použit Poissonovský regresní model s odhady doplněnými intervaly spolehlivosti.
2. *Odhad prevalence pacientů se zhoubnými nádory.* Metodicky komplikovaný výpočet, neboť prospektivní odhad prevalence musí počítat s odhadem počtu nově diagnostikovaných pacientů s daném roce a s pravděpodobností x-letého přežití u pacientů diagnostikovaných v předchozích letech. Jde tedy o vícesložkový odhad, který kombinuje regresní odhady incidence a analýzy x-letého přežití.
3. *Odhad prevalence pacientů s protinádorovou terapií.* Statistická metodika je stejná jako u odhadu celkové prevalence (bod 2 výše), hodnoty ale musí být korigovány na základě dalších klinických údajů (viz též obrázek 2):
 - určité procento nově diagnostikovaných pacientů nebude v daném roce léčeno z důvodu pokročilosti onemocnění, komplikací, vysokého věku, odmítnutí léčby nebo časného úmrtí
 - pouze určitá část pacientů diagnostikovaných (a léčených) v minulých letech přežije do hodnoceného roku (celková prevalence) a dále pouze určitá část z nich prodělá relaps nebo progresi onemocnění, a je tedy v daném roce opět protinádorově léčena.
4. *Odhad x-letého přežití onkologicky nemocných pacientů.* Velmi podstatný údaj, nezbytný pro odhad počtu žijících pacientů, primárně diagnostikovaných a léčených v předchozím období. Rozsah dat NOR sbíraných od roku 1977 poskytuje dostatečný časový rámec pro věrohodné modelování přežití. Hodnocení přežití bylo provedeno pro celou historii registru NOR a to tzv. kompletní analýzou populačního odhadu absolutního a relativního x-letého přežití. Odhad relativního přežití je již přímo věkově standardizován.

Obrázek 2. Vícesložkový populační odhad počtu pacientů s protinádorovou terapií v daném roce



5. *Odhad četnosti (pravděpodobnosti) relapsu nebo progresie nádorového onemocnění v daném roce.* Velmi podstatný parametr, nezbytný pro odhad počtu pacientů léčených pro relaps nebo progresi základního onemocnění. Při konstrukci těchto odhadů byla využita data o mortalitě na zhoubné nádory z NOR a z registru zemřelých. (přesné datum a příčina úmrtí). Ze záznamů o smrti pacienta z důvodu základního onkologického onemocnění lze odvodit četnost relapsů, a tedy i pravděpodobnost jejich nastání do 1., 2., x. roku od primární diagnózy. Jelikož právě tyto „poslední“ relapsy (u klinického stadia IV se jedná o progresi) vedou k diseminovanému a léčebně velmi nákladnému onemocnění, jde o odhad relevantní právě pro hodnocení nákladů. Populační odhady byly nezávisle ověřeny pomocí odhadů provedených vybranou skupinou klinických expertů.

Literatura

- Agresti A. (2002): *Categorical data analysis*, Wiley-interscience
- Brenner H., Arndt V.: Long-term survival rates of patients with prostate cancer in the prostate-specific antigen screening era: population-based estimates for the year 2000 by period analysis. *J. Clin. Oncol.*, 23(3), 441–447, 2005.
- Cantor A.B. (2001): Projecting the standart error of the Kaplan-Meier estimator, *Statistics in medicine*, 20: 2091-2097
- Capocaccia R., De Angelis R. (1997): Estimating the completeness of prevalence based on cancer registry data, *Statistics in medicine*, 16: 425-440
- Capocaccia R. et al. (2002): Measuring prevalence in Europe: the EUROPREVAL project, *Annals of Oncology*, 13: 831-839
- Dickman P., Hakulinen T. (2003): Population-based cancer survival analysis, draft, http://www.pauldickman.com/teaching/tampere2004/book_draft.pdf
- Dušek L., Žaloudík J. (Eds.): Hodnocení zdravotnických technologií v onkologii. *Klinická onkologie 17 – Supplement 2004*, 104 s. ISSN 0862 – 495 X.
- Dušek L., Žaloudík J., Indrák K. (Eds.): Informační zázemí pro využití onkologických populačních dat v ČR. Zvláštní vydání časopisu *Klinická onkologie*, ISSN 0862-495X, 2007, v tisku
- Dyba T., Hakulinen T. (2000): Comparison of differenet approaches to incidence prediction based on simple interpolation techniques, *Statistics in medicine*, 19: 1741-1752
- Gail M.H., Kesser L., Midthune D., Scoppa S. (1999): Two approaches for estimation disease prevalence from Population-based registries of incidence and total mortality, *Biometrics*, 55: 1137-1144
- Hakulinen T., Dyba T. (1994): Precision of incidence predictions based on Poisson distributed observations, *Statistics in medicine*, 13: 1513-1523
- Chambers J.M. , Hastie T.J. (eds.) (1991): *Statistical models in S*, Chapman& Hall/CRC
- Lutz et al. (2003): Cancer prevalence in Central Europe: the EUROPREVAL study, *Annals of Oncology*, 14: 313-322.
- Mariotto A.B., Yabroff K.R., Feuer E., De Angelis R., Brown M. (2006): Projectiong the number of patients with colorectal carcinoma by phase of care in US: 2000-2020, *Cancer causes control*, 17: 1215-1226.
- Mariotto A. Warren J.L., Knopf K.B., Feuer E.J. (2003): The prevalence of patients with colorectal carcinoma under care in the U.S., *Cancer*, 98: 1253-1261
- Møller B., Weedon-Fekjær H., Haldorsen T. (2005).: Empirical evaluation of prediction intervals for cancer incidence. *BMC Medical Reasearch Methodology*. 5:21 <http://www.biomedcentral.com/1471-2288/5/21>
- Pohar M., Stare J. (2006): Relative survival analysis in R, *Computer mwthods and programs in biomedicine*, 81: 272-278
- Verdecchia A., De Angelis Giovanni, Capocaccia R. (2002): Estimation and projection of cancer prevalence from cancer registry data. *Statistics in medicine*, 21: 3511-3526

B. Datová část

B-1. Prediktivní odhady incidence v roce 2007

Všechny odhady jsou doplněny 90 % intervalem spolehlivosti (v závorkách)

Karcinom prsu (C50)	Predikované hodnoty pro rok 2007	
	Incidence	(90 % interval spolehlivosti)
Stadium I	2 588	(2 425; 2 751)
Stadium II	2 067	(1 966; 2 168)
Stadium III	449	(414; 484)
Stadium IV	398	(364; 432)
Skupina bez známého klinického stadia z objektivních důvodů *	507	(440; 574)
CELKEM	6 009	(5 800; 6 218)

* Skupina pacientů bez známého klinického stadia (nemocní neléčení pro kontraindikace onkologické léčby nebo pro odmítnutí léčby nebo diagnóza stanovena náhodně pitvou)

Karcinom kolorekta (C18 – C21)	Predikované hodnoty pro rok 2007	
	Incidence	(90 % interval spolehlivosti)
Stadium I	1 127	(1 047; 1 207)
Stadium II	2 045	(1 939; 2 151)
Stadium III	1 640	(1 559; 1 721)
Stadium IV	1 707	(1 628; 1 786)
Skupina bez známého klinického stadia z objektivních důvodů *	1 095	(1 020; 1 170)
CELKEM	7 614	(7 424; 7 804)

* Skupina pacientů bez známého klinického stadia (nemocní neléčení pro kontraindikace onkologické léčby nebo pro odmítnutí léčby nebo diagnóza stanovena náhodně pitvou)

Nemalobuněčný karcinom plic – NSCLC (70 – 75 % z C34)	Predikované hodnoty pro rok 2007	
	Incidence	(90 % interval spolehlivosti)
Stadium I	337	(314; 360)
Stadium II	219	(182; 256)
Stadium III	906	(829; 983)
Stadium IV	1 297	(1 207; 1 387)
Skupina bez známého klinického stadia z objektivních důvodů *	681	(597; 765)
CELKEM	3 440	(3 288; 3 592)

* Skupina pacientů bez známého klinického stadia (nemocní neléčení pro kontraindikace onkologické léčby nebo pro odmítnutí léčby nebo diagnóza stanovena náhodně pitvou)

B-2. Prediktivní odhady celkové prevalence v roce 2007

Všechny odhady jsou doplněny 90 % intervalem spolehlivosti (v závorkách). Odhad celkové prevalence zahrnuje jednak počty nově diagnostikovaných zhoubných nádorů v roce 2007 a dále odhady žijících pacientů, kteří byli diagnostikováni a léčeni v minulých letech (kalkulováno pomocí populačních modelů přežití).

Karcinom prsu (C50)	Predikované hodnoty pro rok 2007	
	Prevalence	(90 % interval spolehlivosti)
Stadium I	20 222	(19 884; 20 560)
Stadium II	24 183	(23 828; 24 538)
Stadium III	5 257	(5 080; 5 434)
Stadium IV	1 393	(1 288; 1 498)
Skupina bez známého klinického stadia z objektivních důvodů *	3 507	(3 308; 3 706)
CELKEM	54 562	(53 579; 55 545)

* Skupina pacientů bez známého klinického stadia (predikovaná časná úmrtí do 30ti dnů od diagnózy u pokročilého onemocnění, dále nemocní neléčení pro kontraindikace onkologické léčby nebo pro odmítnutí léčby). Tyto záznamy nebyly z objektivních důvodů dále zahrnuty do kalkulace nákladů.

Karcinom kolorekta (C18 – C21)	Predikované hodnoty pro rok 2007	
	Prevalence	(90 % interval spolehlivosti)
Stadium I	13 111	(12 789; 13 433)
Stadium II	13 813	(13 492; 14 134)
Stadium III	8 038	(7 791; 8 285)
Stadium IV	3 567	(3 387; 3 747)
Skupina bez známého klinického stadia z objektivních důvodů *	5 566	(5 147; 5 985)
CELKEM	44 095	(42 606; 45 584)

* Skupina pacientů bez známého klinického stadia (predikovaná časná úmrtí do 30ti dnů od diagnózy u pokročilého onemocnění, dále nemocní neléčení pro kontraindikace onkologické léčby nebo pro odmítnutí léčby). Tyto záznamy nebyly z objektivních důvodů dále zahrnuty do kalkulace nákladů.

Nemalobuněčný karcinom plic – NSCLC (70 – 75 % z C34)	Predikované hodnoty pro rok 2007	
	Prevalence	(90 % interval spolehlivosti)
Stadium I	2 305	(2 250; 2 360)
Stadium II	858	(801; 915)
Stadium III	2 090	(1 988; 2 192)
Stadium IV	1 814	(1 706; 1 922)
Skupina bez známého klinického stadia z objektivních důvodů *	1 201	(1 092; 1 310)
CELKEM	8 269	(7 997; 8 541)

* Skupina pacientů bez známého klinického stadia (predikovaná časná úmrtí do 30ti dnů od diagnózy u pokročilého onemocnění, dále nemocní neléčení pro kontraindikace onkologické léčby nebo pro odmítnutí léčby). Tyto záznamy nebyly z objektivních důvodů dále zahrnuty do kalkulace nákladů.

B-3. Souhrnný odhad počtu pacientů léčených v roce 2007 protinádorovou terapií

Všechny odhady jsou doplněny 90 % intervalem spolehlivosti (v závorkách).

Karcinom prsu C50	Nově diagnostikovaní pacienti v roce 2007 (Klinické stadium I – III)		Počty pacientů potenciálně léčených v roce 2007 v klinickém stadiu IV		
			Nově diagnostikovaní pacienti ve stadiu IV	Relapsy a progresy u pacientů diagnostikovaných v letech	
				1995 - 2006	1977 - 1994
<i>Stadium I</i>	2 588	(2 425; 2 751)	398	1 277	79
<i>Stadium II</i>	2 067	(1 966; 2 168)	(364; 432)	(1 191; 1 362)	(42; 118)
<i>Stadium III</i>	449	(414; 484)			
CELKEM	5 104 (4 805; 5 403)		1 754 (1 597; 1 912)		
	6 858 (6 402; 7 315)				

Karcinom kolorekta C18 – C21	Nově diagnostikovaní pacienti v roce 2007 (Klinické stadium I – III)		Počty pacientů potenciálně léčených v roce 2007 v klinickém stadiu IV		
			Nově diagnostikovaní pacienti ve stadiu IV	Relapsy a progresy u pacientů diagnostikovaných v letech	
				1995 - 2006	1977 - 1994
<i>Stadium I</i>	1 127	(1 047; 1 207)	1 707	2 073	16
<i>Stadium II</i>	2 045	(1 939; 2 151)	(1 628; 1 786)	(1 981; 2 165)	(8; 27)
<i>Stadium III</i>	1 640	(1 559; 1 721)			
CELKEM	4 812 (4 545; 5 079)		3 796 (3 617; 3 978)		
	8 608 (8 162; 9 057)				

Nemalobun. karcinom plic NSCLC (70 – 75 % z C34)	Nově diagnostikovaní pacienti v roce 2007 (Klinické stadium I – III)		Počty pacientů potenciálně léčených v roce 2007 v klinickém stadiu IV		
			Nově diagnostikovaní pacienti ve stadiu IV	Relapsy a progresy u pacientů diagnostikovaných v letech	
				1995 - 2006	1977 - 1994
<i>Stadium I</i>	337	(314; 360)	1 297	571	2
<i>Stadium II</i>	219	(182; 256)	(1 207; 1 387)	(544; 597)	(1; 6)
<i>Stadium III</i>	906	(829; 983)			
CELKEM	1 462 (1 325; 1 599)		1 870 (1 752; 1 990)		
	3 332 (3 077; 6 589)				