

투고일 : 2019. 3. 21 심사일 : 2019. 5. 17 게재확정일 : 2019. 5. 23

1

치의학분야 사례분석을 통한 신의료기술평가 현황 평가

¹⁾성균관대학교 삼성융합의과학원 의료기기산업학과, ²⁾성균관대학교 의과대학 치과학교실, ³⁾바이오엠티에이
손기태^{1,3)}, 양승민^{1,2)}

ABSTRACT

Evaluation of Present Status from Health Technology Assessment(HTA) through case analysis in dentistry

¹⁾Department of Medical Device Management and Research, Samsung Advanced Institute for Health Sciences & Technology(SAIHST), Sungkyunkwan University

²⁾Sungkyunkwan University School of Medicine, Department of Periodontology

³⁾BioMTA

Gi Tae Son^{1,3)}, Seung-Min Yang^{1,2)}

The new medical technology assessment system has a basic goal of protecting the public's health rights and promoting the development of the new medical technology with safe and effective medical technology that has been scientifically proven.

The purpose of this study is to contribute to the activation of the new medical technology evaluation system by analyzing the application cases of the dental field after the implementation of the new medical technology evaluation system and proposing an efficient approach to approach the new medical technology evaluation system.

The number of related literature and medical technology evaluation results are not significant in dental applications, the number of cases and the length of follow-up period of the relevant medical technology adopted as the new medical technology was far higher.

As the speed of medical technology development increases, medical technology is expected to develop in the dental field as well. To introduce the medical technology to the clinical site, access to the correct direction of evidence is required to collect and objectify data at the medical site in order to prepare a literary basis for the medical technology.

Key words : Health Technology Assessment (HTA); Medical Technology;
National Evidence-Based Healthcare Collaborating Agency (NECA); Dental Field; Clinical Trial

Corresponding Author

Seung-Min Yang, DDS, MSD, PhD

Sungkyunkwan University School of Medicine, Department of Periodontology

81, Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul, Korea

Tel : +82-2-3410-0960, Fax : +82-2-3410-0021, E-mail : pkoyang@skku.edu

I. 서론

새로운 기술의 적극적인 적용으로 의료분야는 빠르게 발전하며 환자에게 보다 질 높은 의료서비스를 제공하고 있다. 최적의 연구 근거와 임상적 전문지식, 환자 가치가 통합된 개념을 기반으로 환자에게 보다 안전하고 효과적인 중재법을 제안하는 근거기반 의료개념이 강조되면서, 우리나라 의료행위에 대한 의료기술평가의 중요성이 강조되고 있다.

2007년 4월 28일부터 새로운 의료기술의 안전성과 유효성을 국가가 체계적·객관적으로 검증하는 시스템이 마련되었다. 한국보건 의료원에 공개된 통계자료에 따르면, 신의료기술평가제도가 도입된 이후 2016년까지 총 2,122건이 신청되었다. 신청건에 대하여 의료분야별 신청현황을 분류하면 의과분야는 2041건으로 전체 신청건의 96.18%를 차지하며 치과분야는 32건으로 1.51%를 차지한다¹⁾. 신청사례의 대부분 의료기술이

의과분야임을 알 수 있다.

2007~2016년 전체 신의료기술평가 심의 완료된 1800건 중 신의료기술로 채택된 의료기술은 41.83%를 나타내는 반면, 치과분야의 경우 6.9%이었다. 이는 평균적으로 신의료기술 채택되는 비율보다 낮은 평가결과를 보였다.

2016년 국내 치과용 임플란트 시장규모는 약 5,587억 원으로 최근 5년간 연 12.9% 성장세이며, 치과용 임플란트는 국내기업이 생산과 수출 경쟁력을 갖춘 대표 품목으로 무역수지 흑자규모 약 1,766억원의 지속적인 증가추세(연평균 5년간 약 20.2%증가)이다²⁾.

치과용 임플란트는 식품의약품안전처에서 선정한 4차 산업혁명 관련 기존기술보다 심화되고 제품화에 가까운 6개 분야 의료기기 중 하나이기도 하다³⁾. 치과분야는 의료기기산업 성장에 있어 두드러진 반면, 신의료기술평가제도에 있어서 상대적으로 저조한 신청결과를 나타낸다.

Table 1. 의료분야별 신의료기술평가 신청현황(2007~2016)

연도	의과	한의과	치과	기타
2007	49	4	2	0
2008	339	19	1	0
2009	139	2	1	0
2010	130	0	3	2
2011	184	2	7	1
2012	233	2	3	0
2013	276	5	4	1
2014	262	7	3	1
2015	254	0	4	2
2016	175	1	4	0
분야별 합계	2,041	42	32	7
	96.18%	1.98%	1.51%	0.33%

※ 기타 : 의료분야를 특정하기 어려운 기술(예:온욕요법, 스트레스 감소 프로그램 등)

① NECA 신의료기술평가사업본부 통계현황. 2007~2016년 신의료기술평가 통계자료(업로드 : 2017-11-27)

② 식품의약품안전처, (2017). 2016년 의료기기 생산 및 수출·입 실적 통계자료

③ 식품의약품안전처, (2018). 2018년 신개발 의료기기 전망분석 보고서

본 연구는 치과분야의 신의료기술평가제도 신청 사례에 대하여 조사하고 신청된 사례의 의료기술유형과 관련 임상문헌에 대하여 다양한 기준으로 비교 분석하여 신의료기술로 채택되는데 유의한 주안점에 대해서 고찰하고자 한다.

II. 재료 및 방법

신의료기술평가제도 관련 법규와 한국보건 의료 연구원에서 공개하는 평가결과 자료를 바탕으로 치과 분야의 신의료기술평가 신청사례를 다각도로 분석 하였다.

Table 2. 치의학분야 신의료기술평가 결과('18.8.31. 심의 완료건 기준)

순번	접수번호	기술구분	신의료기술명칭	기술구분
1	2007014	처치 및 시술	투키브릿지	조기기술
2	2007028	진단검사	레이저형광을 이용한 우식진단	연구단계기술
3	2008050	처치 및 시술	고주파 열적 응고술	조기기술
4	2009057	진단검사	자가치아 뼈 이식재	조기기술
5	2010029	처치 및 시술	치관절제술	조기기술
6	2010064	처치 및 시술	자가치아 뼈 이식술	조기기술
7	2010107	처치 및 시술	코웬비엠피	취하
8	2011027	처치 및 시술	혈소판 농축 섬유소	조기기술
9	2011056	유전자검사	치주질환 원인균 9종 검사	연구단계기술
10	2011057	처치 및 시술	재조합 골형성 촉진 단백질(rhBMP-2)을 적용하여 골재생을 유도하는 골이식술	조기기술
11	2011093	처치 및 시술	자가치아 뼈 이식술	조기기술
12	2011140	처치 및 시술	매복된 하악 제3대구치의 치관절제술	연구단계기술
13	2012006	처치 및 시술	치아의 의도적 재식술	기존기술
14	2012210	처치 및 시술	매복된 하악 제3대구치의 교정적 치료술	조기기술
15	2013005	처치 및 시술	부분치수절단술	신의료기술
16	2013240	처치 및 시술	자가치아 유래 골 이식술	신의료기술
17	2013253	처치 및 시술	재조합 골형성 단백질을 적용한 치조골 보존용 골이식술	조기기술
18	2014017	진단검사	치과투시촬영술	기존기술
19	2014019	처치 및 시술	탈회자가치아 뼈 이식술	조기기술
20	2014043	처치 및 시술	재조합 골형성 단백질을 이용한 골이식술	기존기술
21	2014048	처치 및 시술	재조합 골형성 단백질을 적용한 치조골 보존용 골이식술	기존기술
22	2014078	처치 및 시술	구강 삽입형 기도확장기 치료	기존기술
23	2014170	처치 및 시술	치과정주진정법	기존기술
24	2014238	처치 및 시술	재조합 골형성 단백질을 적용하여 골재생을 유도하는 골이식술	기존기술
25	2014252	처치 및 시술	인공턱관절 전치환술	기존기술
26	2015028	처치 및 시술	①4차원 입체(양약)교정, ②두개정형교정	기존기술
27	2015130	처치 및 시술	자가 혈소판 농축섬유소 및 골형성단백질을 적용한 턱뼈괴사증의 치료기술	조기기술
28	2015136	처치 및 시술	치주낭내 세균을 흡착제거하는 치주염 치료술	조기기술

신의료기술평가제도 시행이후 2018년 12월까지 신청된 치과사례 42건에 대하여 분석을 하였다. 신청건에 대한 공개된 정보내용 중 객관적 평가지표로 평가할 수 있는 항목은 의료기술유형분석, 제출문헌 수, 연구유형, 문헌 질평가(환자 수, 추적기간) 총 4항목을 기준으로 하였다. 4가지 기준사항을 통하여 신의료기술평가제도 신청시 전략적 접근하기위한 핵심사항을 도출하였다.

III. 결과

1. 신의료기술 심의대상 의료기술 유형 분석

치의학분야 신의료기술평가 신청사례의 85.7%가 중재시술이기 때문에 중재시술의 신의료기술평가 대상여부 심의 의료기술유형 별로 분류 하였다. 의료기술유형은 크게 5가지로 구분된다. 의학교과서 및

가이드라인에서 안전성·유효성이 확립된 기술이지만 건강보험요양급여비용 목록에 별도 행위로 분류되어 있지 않은 경우, 새로운 의료기술, 사용대상이 변경된 경우, 사용목적이 변경된 경우, 사용방법이 변경된 경우이다. 신의료기술평가사업본부를 통해 공개된 자료 중 신의료기술평가 보고서를 통해서 의료기술유형을 확인 할 수 있었다.

의료기술 유형중 사용방법이 변경된 경우 7건(58.3%)으로, 평가된 치과분야 사례중 가장 많은 의료기술 유형이었으며, 새롭게 개발된 의료기술에 대해서는 1건이었다. 신의료기술평가 신청된 치과분야 의료기술의 다수가 기존기술을 개선한 의료기술임을 확인 할 수 있었다.

2. 제출 문헌 수

신의료기술평가에 관한 규칙에 따르면 제3조(신의료기술평가의 절차) 내용 중 “해당 의료기술의

Table 2. 치의학분야 신의료기술평가 결과('18.8.31. 심의 완료건 기준)

순번	접수번호	기술구분	신의료기술명칭	기술구분
29	2015234	처치 및 시술	타액선 도관 세정술	반려
30	2016064	처치 및 시술	골증대술을 위한 치은확장술	조기기술
31	2016080	처치 및 시술	카드캠시스템을 이용한 완전틀니 제작	연구단계기술
32	2016101	처치 및 시술	자가 혈소판 농축섬유소 및 골형성단백질을 적용한 턱뼈괴사증의 치료기술	조기기술
33	2016104	처치 및 시술	무탐침 정위기법을 이용한 악안면 수술	연구단계기술
34	2016114	처치 및 시술	경구개전진인두성형술	연구단계기술
35	2016133	처치 및 시술	광역학요법을 이용한 치주염(임플란트주위염) 치료	연구단계기술
36	2016162	처치 및 시술	천공수복	신의료기술
37	2017031	처치 및 시술	타액선 도관 세정술	신의료기술
38	2017144	기타검사	정량광형광기를 이용한 치아우식증진단	신의료기술
39	2017121	처치 및 시술	골증대술을 위한 치은확장술	조기기술
40	2018035	기타검사	치과 영역에서의 초음파 기기의 활용 - 치주조직과 임플란트 주위 조직의 진단 및 검사	조기기술
41	2018036	기타검사	초음파 영상을 이용한 턱관절 장애의 진단	기존기술
42	2018105	처치 및 시술	치유지연 골결손부의 신생 골재생을 위한 자가혈 혈소판 농축 섬유소	평가진행중

출처: NECA 신의료기술평가사업본부, 평가현황 및 내용열람

Table 3. 치의학분야 신의료기술평가 의료기술유형

종류	의학교과서 및 가이드라인에서 안전성·유효성이 확립된 기술이나 별도 행위로 분류되어 있지 않은 경우	새로운 기술	사용 대상이 변경된 경우	사용방법이 변경된 경우	사용목적이 변경된 경우
정량광형광기를 이용한 치아우식증진단	○				
타액선 도관 세정술	○				
치근 천공수복				○	
광역학요법을 이용한 치주염(임플란트주위염) 치료				○	
경구개전진인두성형술				○	
무탐침 정위기법을 이용한 악안면 수술			○		
캐드캠시스템을 이용한 완전틀니 제작			○	○	○
자가치아 유래 골 이식술				○	
부분치수절단술				○	
매복된 하악 제3대구치의 치관절제술			○		○
치주질환 원인균 9종 검사				○	
레이저형광을 이용한 우식진단		○			

출처: NECA 신의료기술평가사업본부, 평가현황 및 내용열람

Table 4. 치의학분야 신의료기술평가 관련문헌 수

접수번호	기술구분	제목	접수일	접수일	접수일	관련문헌
2018036	기타검사	초음파 영상을 이용한 턱관절 장애의 진단	2018.04.27	2018.07.13	기존기술	2
2018035	기타검사	치과 영역에서의 초음파 기기의 활용 - 치주조직과 임플란트 주위 조직의 진단 및 검사	2018.04.27	2018.07.13	조기기술	2
2017121	처치 및 시술	골증대술을 위한 치은확장술	2017.10.25	2018.01.15	조기기술	7
2017144	기타검사	정량광형광기를 이용한 치아우식증진단	2017.12.20	2018.07.12	신의료기술	5
2017031	처치 및 시술	타액선 도관 세정술	2017.03.07	2017.11.20	신의료기술	1
2016162	처치 및 시술	천공수복	2016.12.23	2017.09.11	신의료기술	4
2016133	처치 및 시술	광역학요법을 이용한 치주염(임플란트주위염) 치료	2016.11.16	2017.09.11	연구단계기술	3
2016114	처치 및 시술	경구개전진인두성형술	2016.09.27	2017.06.09	연구단계기술	10
2016104	처치 및 시술	무탐침 정위기법을 이용한 악안면 수술	2016.08.31	2017.06.09	연구단계기술	27

출처: NECA 신의료기술평가사업본부, 평가현황 및 내용열람

안전성·유효성을 평가하기에 연구결과가 부족한 경우 평가대상이 아닌 것으로 의결한다.”⁴⁾ 고 고시되어 있다. 신의료기술평가 과정에서 해당하는 의료기술과 특정한 의료기기를 사용하는 환자를 대상으로 임상적 근거가 필요함으로써 안전성·유효성을 입증 할 수 있는 임상 문헌이 요구된다. 이에 신의료기술평가시 의료 기술에 대한 관련문헌의 개수가 의료기술평가 결과에 미치는 영향을 조사하였다.

치의학분야의 경우 ‘무탐침 정위기법을 이용한 악안면 수술’[접수번호:2016104]건부터 신청시 제출된 관련문헌이 공개되어 해당 의료기술 부터 공개된 9건의 평가 결과와 제출 관련문헌 수의 연관성에 대하여 분석하였다.

신의료기술평가 결과는 신의료기술, 연구단계기술, 기존기술, 조기기술 총 4가지로 분류된다. 치과사례의 경우 신의료기술 3건(관련문헌 평균 3.3개), 연구 단계기술 3건(관련문헌 평균13개), 기존기술 1건(관련문헌 평균2개), 조기기술 2건(관련문헌 평균4.5개) 이었다. 관련문헌의 개수와 신의료기술 채택 결과의 상관관계는 없지만, 치의학 분야의 경우 신청사례가 부족하여 관련문헌의 개수와 의료기술평가결과의 유의성은 결론 내리기 어렵다고 판단되었다.

3. 제출 문헌 연구유형

약물이나 의료기술, 행동 등 중재시술 효과성을 보기 위하여 연구디자인에 따라 실험연구(experimental

Table 5. 치의학분야 신의료기술평가 관련문헌 연구유형 분류

주제/연구유형	비/무작위 임상시험연구	코호트 연구	증례 연구	증례 보고	진단법 평가연구	환자대조 군연구	기타 연구	교과서 검토	총
1. 부분치수절단술	3		6						9
2. 자가치아 유래 골 이식술	1	3	25						29
3. 치근 천공 수복			6						6
4. 매복된 하악 제3대구치의 치관절제술	2	2	6						10
5. 광역학요법을 이용한 치주염치료	13								13
6. CAD/CAM 시스템을 이용한 완전틀니 제작법			3	7					10
7. 무탐침 정위기법을 이용한 악안면 수술		4	23						27
8. 경구개전진인두성형술		1	7				2		10
9. 레이저형광을 이용한 우식진단					18				18
10. 치주 질환 원인균 9종 검사 [중합효소연쇄반응]					5	12			17
11. 초음파 영상을 이용한 턱관절 장애의 진단					2				2
12. 골증대술을 위한 치은확장술			7						7
13. 치과 영역에서의 초음파 기기의 활용 - 치주조직과 임플란트 주위 조직의 진단 및 검사					2				2
14. 광역학요법을 이용한 치주염(임플란트주위염) 치료	3								3
15. 정량광형기를 이용한 치아우식증진단					7			5	12
16. 타액선 도관 세정술								6	6
합 계	22	10	83	7	34	12	2	11	181

출처 : NECA 신의료기술평가사업본부, 평가현황 및 내용열람

4) 신의료기술평가에 관한 규칙. 보건복지부령 제474호 (2017)

design)인 비교임상시험(무작위 임상시험, 비무작위 임상시험) 과 관찰 연구(observational design)인 코호트 연구, 환자-대조군연구로 나누어⁵⁾ 제출문헌에 대한 연구유형을 검토해 볼 수 있다.

제출문헌에 대한 연구유형은 총 9종류로 무작위/비무작위 임상시험연구, 코호트연구, 증례연구, 증례보고, 진단법평가연구, 환자대조군연구, 기타연구, 교과서검토로 분류 하였다. 신의료기술평가사업본부에 공개된 신의료기술평가보고서 와 평가현황 중 치과사례 총 16건에 대하여 검토 하였다.

치의학 분야 사례 중 연구유형의 45.8%(83건)는 증례연구 유형이 가장 많았다. 신의료기술로 채택된 5 건에 대하여 분석한 결과 의학교과서에서 안전성·유효성이 검토된 2건(정량광형기를 이용한 치아우식증 진단, 타액선 도관 세정술)을 제외한 3건(부분치수 절단술, 자가치아 유래 골 이식술, 치근 천공 수복)의 경우 제출된 임상문헌의 연구유형이 증례연구 뿐만 아니라 비/무작위 임상시험연구, 코호트연구가 있었다.

4. 제출 문헌 질 평가

임상문헌에 대하여 평가자는 의료기술의 평가목적에 따라 평가의 틀을 만들어 자료를 추출한다. 자료추출 결과는 결과적 유의성을 나타내야 하기 때문에 동일한 기준으로 여러 평가자에 의해 검토된다. 평가자는 주관적인 판단이 결여되고 정확성과 객관성을 나타내는 자료를 기준으로 평가하기에, 수치화하여 분류 가능한 연구 표본수와 추적기간을 문헌평가 기준으로 정하였다^{6,7)}.

치의학분야 사례 중 관련문헌이 공개된 9건에 대하여 조사하고 신의료기술평가 결과에 따라 연구표본수와 추적기간에 대한 평균값을 분석하였다.

치과사례의 경우 표본수가 충분치 않기 때문에 연구 결과의 유의성이 떨어 질수 있지만 신의료기술평가 사업본부에 공개된 관련문헌에 분석한 결과 신의료 기술의 경우 가장 높은 연구표본수와 추적기간을 가지고 있음을 도출 할 수 있다.

Table 6. 치의학분야 신의료기술평가 관련문헌 연구표본수·추적기간 분류

접수번호	제 목
2016104	무탐침 정위기법을 이용한 악안면 수술
2016114	경구개전진인두성형술
2016133	광역학요법을 이용한 치주염(임플란트주위염) 치료
2016162	천공수복
2017031	타액선 도관 세정술
2017121	골증대술을 위한 치은확장술
2017144	정량광형광기를 이용한 치아우식증진단
2018035	치과 영역에서의 초음파 기기의 활용 - 치주조직과 임플란트 주위 조직의 진단 및 검사
2018036	초음파 영상을 이용한 턱관절 장애의 진단

5) Deeks, JJ; Dinnes, J; D'Amico, R; Sowden, AJ; Sakarovich, C; Song, F; Petticrew, M; Altman, DG; (2003) Evaluating non-randomised intervention studies. Health technology assessment (Winchester, England), 7 (27).iii-x, 1-173.ISSN 1366-5278

6) Whitley E, Ball J. Statistics review 4 : Sample size calculation. Crit Care. 2002;6:335-41.

7) Kirby A, GebSKI V, Keech AC. Determining the sample size in a clinical trial. Med J Aust. 2002;177:256-7

Table 6. 치의학분야 신의료기술평가 관련문헌 연구표본수·추적기간 분류

제목	접수번호									
	2016104	2016114	2016133	2016162	2017031	2017121	2017144	2018035	2018036	
관련문헌	27	10	3	4	1	7	5	2	2	
연구 표 본 수	1	12	74	60	69	82	1	34	5	64
	2	15	6	40	90		3	34	-	18
	3	20	7	67	64		6	460		
	4	16	43		16		2	65		
	5	16	119				2	94		
	6	5	36				-			
	7	10	32				-			
	8	17	60							
	9	5	89							
	10	5	11							
	11	18								
	12	94								
	13	58								
	14	64								
	15	12								
	16	37								
	17	5								
	18	8								
	19	7								
	20	18								
	21	5								
	22	23								
	23	40								
	24	6								
	25	6								
	26	20								
	27	5								
평균개수	20.25	47.7	55.66	59.75	82	2	137.4	2.5	41	
추적 기간 (개월)	1			6	37	78	2		1~2	
	2			12	40.8		2			
	3			12	27.5		1			
	4				84.5		12			
평균기간			10개월	47.4개월	78개월	4.25개월		1.5		
평가결과	연구단계 기술	연구단계 기술	연구단계 기술	신의료 기술	신의료 기술	조기기술	신의료 기술	조기기술	기존기술	

Table 7. 의료기술평가 결과에 따른 연구표본수·추적기간 분류

	신의료기술	연구단계기술	조기기술	기존기술
연구표본수(환자 수)	93.05	41.20	2.45	41
추적기간(월)	62.72	10	2.875	-

IV. 고찰

의학지식과 과학기술은 현대 의료발전에 혁신적인 수명연장을 구현했지만, 급속한 고령화와 만성질환화로 인한 의료비 지출 증가는 중장기적으로 공공재원의 문제를 발생시킬 수 있다. 때문에 불필요한 지출의 최소화 및 의료비의 효율적인 지출을 위한 제도적 성장의 일환으로 새롭게 개발되는 의료기술에 대한 검증제도가 마련되었다.

2007년 4월 28일부터 새로운 의료기술의 안전성과 유효성을 국가가 체계적·객관적으로 검증하는 시스템인 신의료기술평가제도가 시행되었다. 한국보건 의료원에 공개된 자료에 따르면 제도 시행이후 2016년까지 총 2,122건의 신청사례 중 치의학분야는 32건으로 미미하며 신의료기술로 채택된 의료기술도 5건에 지나지 않는다. 때문에 현재까지 신의료기술평가 관련하여 신청된 치의학분

야 사례를 분석하였다.

분석을 통하여 의료기술 관련문헌은 증례연구 형태의 임상연구 유형이 가장 많았으며 보다 질 평가가 높은 연구 유형이 요구되었다. 신의료기술 채택된 의료기술의 경우 객관화 할 수 있는 연구표본수, 추적기간에 대하여 상대적으로 충분한 데이터가 갖춰져 있었다. 때문에 신의료기술 관련 임상시험 계획시 의료기술의 안정성·유효성을 입증할 수 있는 객관적인 근거를 마련이 요구되며 신의료기술 평가시 중요한 근거로 활용 할 수 있어야 한다.

또한, 신의료기술평가 접근에 있어 미비한 부분에 있어 사전에 관계부처 전문가와 긴밀한 협력이 필요하며 임상적 데이터 마련이 부족한 경우 신의료기술평가 관련하여 조기기술, 연구단계기술을 대상으로 하는 임상시험 지원 정책에 대하여 관심을 갖고 지원제도의 적극적인 활용방안도 모색이 필요하다.

참 고 문 헌

1. NECA 신의료기술평가사업본부. 통계현황. 2007-2016년 신의료기술평가 통계자료(업로드 : 2017-11-27)
2. 신의료기술평가에 관한 규칙. 보건복지부령 제474호 (2017)
3. Deeks, JJ; Dinnes, J; D'Amico, R; Sowden, AJ; Sakarovitch, C; Song, F; Petticrew, M; Altman, DG; (2003) Evaluating non-randomised intervention studies. Health technology assessment (Winchester, England), 7 (27).iii-x, 1-173.ISSN 1366-5278
4. Whitley E, Ball J. Statistics review 4 : Sample size calculation. Crit Care. 2002;6:335-41.
5. Kirby A, GebSKI V, Keech AC. Determining the sample size in a clinical trial. Med J Aust. 2002;177:256-7