



## PROJECT STATUS REPORT II. Enclosure 4

### Publication plan – abstracts for conferences

#### Conference BOD 2005, Brno, May 2005

- **Dose intensity principle as a part of health technology assessment standards in oncology (Project DIOS).** Dušek L., Koptíková J., Coufal O., Klimeš D., Brabec P., Vydělák J.
- **Parametric patient's documentation in oncology / standardize and accessible software solution.** Dušek L., Klimeš D., Coufal O., Novák J., Beneš M., Koptíková J., Brabec P., Brož M., Šlampa P., Bartonková H., Andres P., Vyzula R., Žaloudík J.

#### **Multivariate robust system for evaluation of quality endpoints in oncology: from theory to implementation in hospital information system**

Dusek L.<sup>1</sup>, Coufal O.<sup>1,2</sup>, Novak J.<sup>2</sup>, Klimes D.<sup>1</sup>, Benes M.<sup>2</sup>, Brabec P.<sup>1</sup>, Koptikova J.<sup>1</sup>, Broz M.<sup>2</sup>, Slampa P.<sup>2</sup>, Andres P.<sup>2</sup>, Zaloudik J.<sup>2</sup>, Vyzula R.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centre of Biostatistics and Analyses, Masaryk University, Brno, Czech Republic

<sup>2</sup> Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

**Objective.** Implementation of health care quality criteria into daily clinical routines must respect particularities of a given facility, including diagnostic specialization and spectrum of treated patients. However, heterogeneity in requirements of different diagnoses can mask a standardized methodological line and might be a source of substantial bias in final evaluation. That is why we propose oncology as a universal model as it comprises heterogeneous spectrum of diagnostic groups and severity levels of illness as well. Final therapeutic effect is mostly summed from partial contribution of surgery, pharmacotherapy, radiotherapy or intensive care. The word "quality" in current oncology means therapy optimized to be as effective as possible with a reasonable level of safety and life quality. The principal aim of this work is to propose a multivariate set of endpoints representative for the evaluation of short-term and long-term results or even separated therapeutic technologies (i.e. measures for therapeutic response, distinct evaluation of consecutive therapeutic episodes, disease-free and overall survival measures, safety measures, life quality criteria).

**Methods.** Proposed system of evaluation is based on both standardized inputs and outputs. Data inputs are arranged in the forms corresponding to the therapeutic algorithms. Final solution utilizes web technology and data transfer to the central database in the coordination centre but data can be simultaneously saved even locally on each clinical point. Although the system is designed to work inside health care facilities, special widely accessible version was developed. This training software uses Oracle 9i database and ASP technology on the server side. Data can





be viewed, entered and modified using MS Internet Explorer 5.5 or higher. Client part of the system (analytical software) is developed with MS Visual C++ 6.0.

**Results.** The proposed information system is able to encompass evaluation of multi-step diagnostic and therapeutic algorithms, including changes that might occur in the course of therapy. Proposed data model and information system is able to fulfil all key requests given by clinical practice and health technology assessors: (1) aggregation of data from different sources, (2) joining them into model structure preset in main factors, but flexible in specific items, (3) multivariate set of outputs for short-term and long-term targets, (4) processing of individualized data and statistical summaries, (5) benchmarking of outputs enabling comparative assessment at the level of hospital(s), regional units or higher.

The functionality of the system is based on a three-dimensional frame that interconnects (1) minimum clinical records identifying patient and disease (initial risk stratification), (2) follow-up data including typology of risk events (relapse, disease progression, serious complications, etc.) and (3) health care data (procedures and medication in time-related reporting). The system built on such structured data base is able to automatically exploit all additional information offered by routinely operated databases (economic data, laboratory data, hospital administrative data...) and thus to protect physicians and managers from redundant data collection. Scientific contribution of the system is in it's ability to benchmark attributes of objects at any organizational level (from individual patients to regional summaries). The system must operate in the field of very heterogeneous and sometimes even incomplete data. Keeping these facts in mind we developed a robust multivariate method for classification of unknown cases with minimum sensitivity for primary data distribution. Searching for multivariate analogies is carried out on three basic levels (1) property of objects at entry (risk stratification according to patient's and diagnostic characteristics, prognostic and risk factors), (2) reached benefits (therapeutic outputs) and (3) economic demands.

**Conclusions.** Working in the field of real clinical records, the proposed system was proved to be able to investigate adequacy of attained benefits for the given category of initial risk and invested money. Reasonable risk-adjusted performance measures are proposed and validated on pilot set of more than 140 cases from large hospital. Oncology serves as a model that may prove to be applicable in the other fields of medicine.

This work is supported by project MZO 00209805 and by research grant from company AMGEN (project DIOS).

### **Project DIOS: Dose intensity in standardized health technology assessment in oncology**

Dusek L.<sup>1</sup>, Koptikova J.<sup>1</sup>, Benes M.<sup>2</sup>, Coufal O.<sup>1,2</sup>, Klimes D.<sup>1</sup>, Brabec P.<sup>1</sup>, Pavlis P.<sup>1</sup>, Novak J.<sup>2</sup>, Andres P.<sup>2</sup>, Vyzula R.<sup>2</sup>, Zaloudik J.<sup>2</sup>, Vydak J.<sup>3</sup>





<sup>1</sup> Centre of Biostatistics and Analyses, Masaryk University, Brno, Czech Republic; <sup>2</sup> Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic; <sup>3</sup> AMGEN, s.r.o., Czech Republic

**Objective.** Principal aim of project DIOS is to contribute to the development and standardization of health technology assessment (HTA) methodology in the field of clinical oncology. HTA itself brings a wide spectrum of problems and scientific challenges. Limited attention is however devoted to the field of longitudinal evaluation of anti-tumor therapy and associated assessment of reached results. Therapeutic endpoints are often simplified to a constant set of final measures attained in a given time period after therapy. Based only on these static outputs, the evaluation might be biased as it cannot reflect changes or violations in therapeutic plan. Necessary longitudinal monitoring of clinical records is still not adequately addressed even in internationally available standards and performance measures.

**Methods.** Project will be presented mainly through specialized software tools developed for automated processing of performance measures associated with intensity of anti-tumor therapy. The widely accessible version of the software uses Oracle 9i database and ASP technology on the server side. Data can be viewed, entered and modified using MS Internet Explorer 5.5 or higher. Client part of the system (analytical software) is developed with MS Visual C++ 6.0.

**Results.** Project proposed a universal system of data components that should be implemented to everyday routines of clinical facility specialized on cancer treatment. These are namely (1) conceptual therapeutic plan, (2) therapeutic protocols, (3) records on complications, adverse events or adverse effects, (4) monitoring of time schedule and dosage of anti-tumor therapy. This input data provide the basic triangle required for exact longitudinal monitoring, i.e. plan – changes in plan – reasons for the changes. Acquired therapeutic results can then be reasonably adjusted to the level of risk or explained by objective circumstances.

In addition to the above listed major data components, the project implemented dose intensity parameters of anti-tumor therapy (e.g. dose reductions, dose delays, relative dose intensity of actual treatment, etc.) in the framework patient's electronic records. Therefore, the proposed set of standard endpoints can be directly associated with distinct health care episodes. Prospectively applicable criteria can thus improve simultaneous optimization of supportive and anti-tumor therapy and finally even reduce probability of risk events. Specialized training software is proposed for local or multi-centre usage, including analytic tools ensuring adequate outputs from gathered data (dose-intensity reporting). System functionality is validated on more than 140 entered cases.

**Conclusions.** Project is not only of theoretical importance but brings also practically oriented software that can help in implementation of the above stated principles into everyday clinical practice.



---

This work is supported by research grant from company AMGEN and by project MZO 00209805.

**PARAMETRICKÁ DOKUMENTACE ONKOLOGICKÉHO PACIENTA  
V STANDARDIZOVANÉM A DOSTUPNÉM SOFTWAREM REŠENÍ**



Dušek L.<sup>1</sup>, Klimeš D.<sup>1</sup>, Coufal O.<sup>1</sup>, Novák J.<sup>2</sup>, Beneš M.<sup>2</sup>, Koptíková J.<sup>1</sup>, Brabec P.<sup>1</sup>, Brož M.<sup>2</sup>,  
Šlampa P.<sup>2</sup>, Bartonková H.<sup>2</sup>, Andres P.<sup>2</sup>, Vyzula R.<sup>2</sup>, Žaloudík J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno; <sup>2</sup> Masarykův onkologický ústav Brno

Tento příspěvek se zaměřuje na často problematicky vnímanou oblast vývoje parametrické dokumentace onkologického pacienta a snaží se doložit realizovatelnost tohoto konceptu v podmínkách českých nemocnic. V teoretické rovině je pro tuto problematiku zaveden pojem „kritické hodnocení zdravotnických technologií“ neboli „HTA – Health Technology Assessment“, který je definován jako proces poskytování komplexních informací o úspěšnosti, bezpečnosti a ekonomických nákladech léčby v onkologii. Praxe má ale bohužel do této relativně čisté definice velmi daleko, neboť v současných podmínkách je kontinuální (až automatizované) hodnocení klinických dat prakticky nemožné.

Zprovoznění brání především následující všeobecně známé faktory:

- nedostupnost parametrických záznamů ve zdravotnických zařízeních (rada i klíčových záznamů je dosud vedena pouze v textové formě, nedostupné pro analytické zpracování)
- heterogenita jednotlivých informačních systémů, která brání vývoji univerzálního řešení
- nutnost agregovat datové vstupy z různých zdrojů (hlášení plátcům zdravotní péče, nemocniční informační systémy, laboratorní záznamy, ...), tato řešení bývají komplikovaná a relativně nákladná
- chybějící motivace celého systému zdravotnictví

Je jasné, že dostupnost jasných dat je základním předpokladem hodnocení kvality na kterékoli úrovni organizace systému. Nejsou-li data, není hodnocení kvality ani hodnocení cehokoli jiného. Chceme-li tedy zajistit například spravedlivý akreditační proces, musíme především prosadit sber analyticky využitelných dat přímo na místě poskytování léčebné péče. Snaha získat data o jednotlivých nemocnicích z plošných statistik a registru sice může přinést zajímavá regionální srovnání, nemože ale v žádném případě nahradit elektronickou dokumentaci vedenou přímo v klinickém provozu pracovišť.

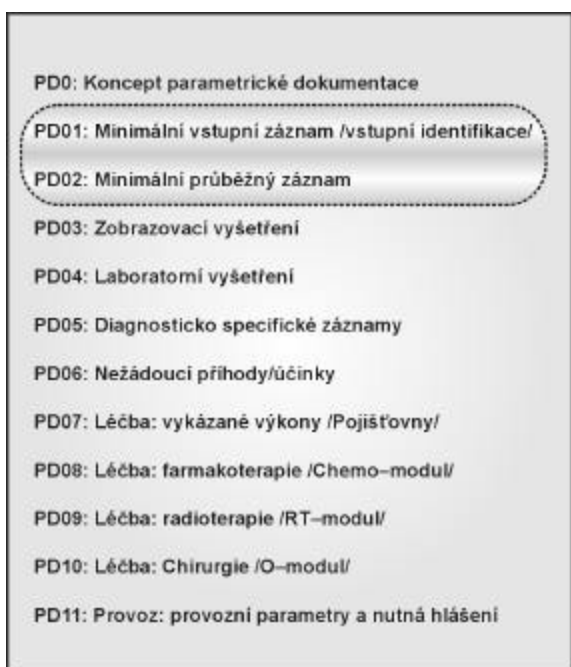
Výše uvedená konstatování si lze dnes precizovat již i v denním tisku, takže není daleko chvíle, kdy budou vnímána jako fráze. Druhým nebezpečím, které na prosazování parametrické dokumentace čeká, je paušální odmítnutí nebo rezistence odborné veřejnosti. Při prezentacích na českých i zahraničních konferencích zaznávají především následující námitky proti tomuto snažení:

- parametrická dokumentace zásadně zbrzdí provoz a sníží počet ošetřených pacientů
- ucelená elektronická dokumentace je nadbytečná a bude sledovat velké množství zbytečných parametrů, ty skutečně významné parametry si mohou lékaři podstatně levněji sledovat sami, např. v lokálních databázích
- parametrická dokumentace je systém sám pro sebe a nenabídne novou kvalitu pro zpracování dat

Všechny tyto námitky lze přijmout jako oprávněné, neboť zavedení nového řešení vždy minimálně v první fázi zpomalí běžné rutiny. Bylo by však chybou, kdyby se vedení záznamu o pacientech delo na úkor pacientů samotných a záznamy o kvalitě snižovaly kvalitu. Z tohoto důvodu předkládáme návrh řešení, které je modelově vyvíjeno na Masarykově onkologickém ústavu v Brně a které by mělo přesvědčit o své funkčnosti. Celý systém je vypracován při dodržení následujících několika principů:

- Systém je budován jako modulární a tak respektuje i „přirozené“ rozmístění databázových systémů v nemocnici. Jeho implementace tedy nutně nemusí způsobit revoluci, spíše nabídne maximální využití již dostupných zdrojů dat (Obr.1).
- Navržený systém v maximální možné míře využívá běžně dostupných dat a nezatežuje lékaře nadbytečnou agendou. Jsou tak plně využita hlášení pro zdravotní pojišťovny, vedení záznamu o vydaných/aplikovaných léčích a záznamy o všech provedených vyšetřeních (Obr. 2). Pro zavedení ucelené parametrické dokumentace je tedy nejdůležitější úroveň I a II., tedy minimální sada převážně klinických parametrů. Tyto parametry charakterizují pacienta na vstupu do zdravotnického zařízení (minimální vstupní záznam) a průběžně hodnotí vývoj onemocnění pod vlivem léčebné péče

(minimální průběžný záznam). Jde o nepostradatelné údaje, které se v parametrické podobě běžně nehodnotí a jejichž absence ale znemožňuje analýzu všech dalších údajů.

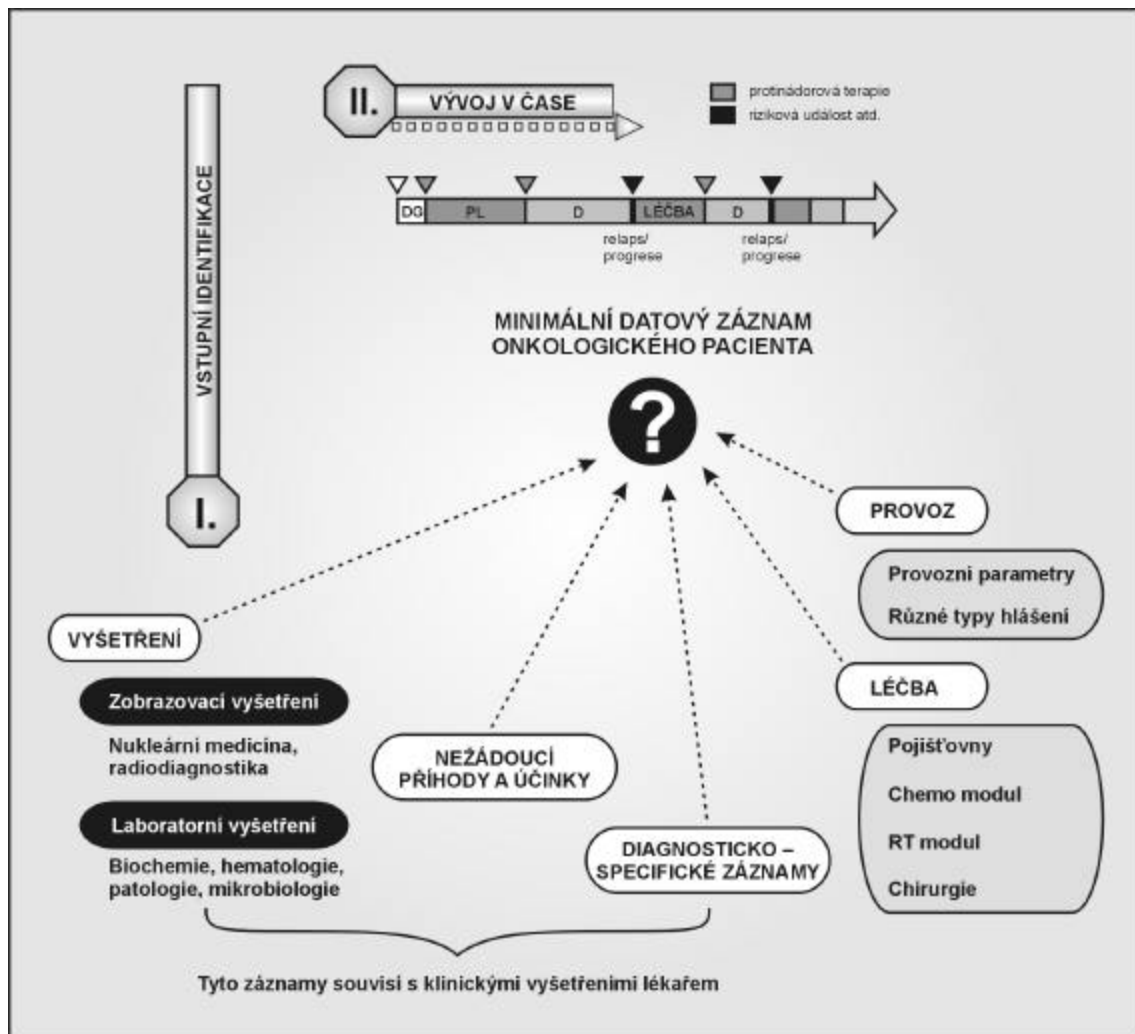


**Obr.1.** Přehled modulu navržené parametrické dokumentace

- Navržený systém respektuje diagnosticko-léčebné postupy a umožní i zavedení protokolárních standardů. Casové údaje nejsou pro hodnocení vývoje onemocnění spojité, ale mají ve skutečnosti diskrétní charakter – tedy jsou založeny na jasné časově vymezených fázích léčebné péče (diagnostika – primární léčba – .....).

Dílcí (specializované) moduly tak v uceleném systému představují více méně samostatné databáze, které plní své funkce i bez vazby na osnovu danou minimálním vstupním a průběžným záznamem. Propojení těchto databází s osnovou také nemusí být trvalé – mohou být využívány pro poskytování doplňujících nebo podpurných informací na základě dotazu. Takto navržená struktura má především následující výhody:

- Minimální osnova parametrické dokumentace není zatežována velkým množstvím rutinně porizovaných dat – lze tak zařídit skutečnou minimalizaci údaju požadovaných pro záznamy I. a II.
- U databází, které se říjí samostatnými pravidly (napr. hlášení plátcům zdravotní péče), je zajištěna samostatnost a odpovědné vedení bez rušivé interakce s celým systémem parametrické dokumentace (jsou v pozici „poskytovatelů informace“ na vyžádání)
- Systém je flexibilní a umožňuje i změny datové struktury – například u diagnosticko-specifických záznamů – tento vývoj nijak nenarušuje celkovou koncepci



Obr. 2. Dílčí moduly jsou propojeny s minimálním vstupním a průběžným záznamem

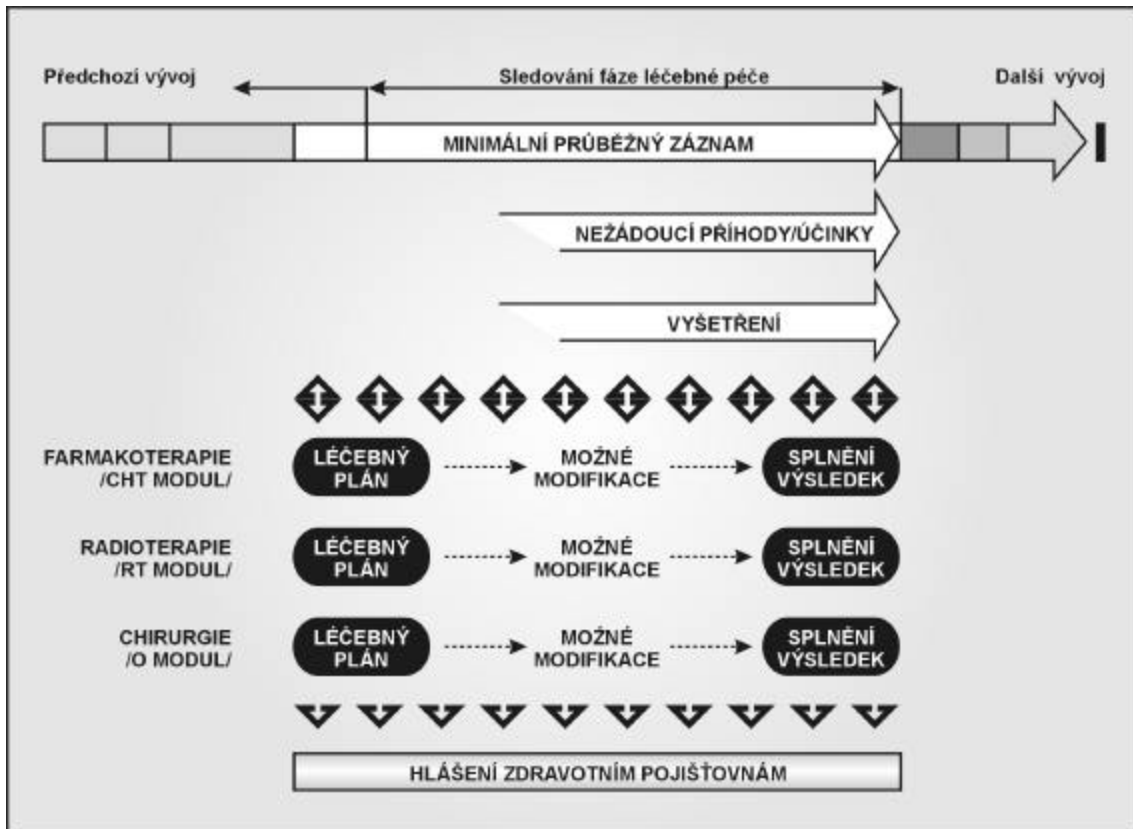




Casový vývoj onemocnění delený dle *fází léčebné péče* musí být základem datového modelu parametrické dokumentace. Presné označení začátku a konce jednotlivých fází léčby je nezbytné pro sumární hodnocení dat o přežití pacientu a znalost léčebných epizod slouží k adekvátnímu členění dalších zdrojů dat: laboratorní a jiná data z NIS, přehled provedených výkonů z databází hlášení ZP, případně jiná data. Není-li znám vývoj onemocnění dle léčebných epizod, není možné retrospektivně hodnotit ani tyto další zdroje dat. Fáze zdravotní péče je v systému obecně definována jako úsek léčby popsany především následujícími atributy:

- Casovými charakteristikami /zahájení, konec/
- Léčebným plánem/schématem/postupem: ideálně prospektivně nastaveným dle standardu/protokolu
- Základními údaji o dodržení plánu (postupu) léčby a vymezením závažných příčin nedodržení
- Základními údaji o případné redukci dávek protinádorové léčby nebo o casovém rozložení dávek
- Výsledek: standardní léčebná odpověď
- Výsledek: jiný marker léčebné odpovědi
- Univerzální parametrizace se týká všech ucelených fází protinádorové terapie (primární terapie, relaps, progresse )





**Obr. 3.** Moduly definující náplň léčby mají jednotný princip vedení záznamu

Základním principem hodnocení kvality zdravotní péče je prospektivní nastavení léčebného plánu (standardu, protokolu) a následné dodržování predepsaných kroků. Odchytky od plánu, zejména závažné (redukce léčby, změna strategie léčby, zpoždění plánu, ...) musí být zdůvodněny. Navržená koncepce předpokládá znalost léčebných plánů a jejich zpětné hodnocení. Tento princip je uplatněn u všech typů protinádorové léčby (chirurgie, farmakoterapie, radioterapie), a to následujícím postupem:

- A. V minimálním průběžném záznamu (PD02) je každá fáze zdravotní péče zahájena vždy s tím, že je vymezen *Rámcový plán léčby*. Zde je uvedena základní strategie léčby, postup v hlavních krocích a plánované modality léčby.
- B. Zcela konkrétní plány léčby jsou „pred-vyplňovány“ v rámci konkrétních modulů (farmakoterapie, radioterapie, chirurgie). Zde mohou být také prováděny modifikace v průběhu léčby.
- C. Závažné odchylky od léčebných plánů jsou zdůvodňovány jasně parametrickou volbou podmínek a důvodu (hodnocení nežádoucích příhod a nežádoucích účinků).



Navržený systém je otevřený pro další vývoj a umožní přechod i na plně standardizované plánování léčby.

### **Záver**

Navržený systém může být implementován do provozu i velkého zdravotnického zařízení a v pilotním provozu je nastaven tak, aby poskytoval informace z již existujících parametrických databází. S pomocí minimálních klinických záznamu je tak možno využít napr. hlášení zdravotním pojišťovněm a získat retrospektivní profily terapeutických postupů a jejich ceny. V kombinaci s klinickými záznamy jde o data, která umožní rutinní hodnocení kvality i výsledku zdravotní péče a umožní benchmarking i na úrovni jednotlivých pacientů. Podrobné informace o navrženém systému a detailní popis struktury modulu bude v době konání konference k dispozici na webovém portálu, který bude představen během prezentace. Systém tedy bude možno využít i v jiných nemocničních zařízeních, minimálně jako vzor řešení.

Vývoj elektronické dokumentace je podporován výzkumnými granty Ministerstva zdravotnictví (Národní program podpory kvality ve zdravotnictví), dále projektem MZO 00209805 a výzkumným projektem firmy AMGEN.





## PRINCIP INTENZITY DÁVKY JAKO SOUCÁST STANDARDU PRO HODNOCENÍ ZDRAVOTNICKÝCH TECHNOLOGIÍ V ONKOLOGII (INFORMACE O PROJEKTU DIOS)

Dušek L.<sup>1</sup>, Koptíková J.<sup>1</sup>, Coufal O.<sup>1</sup>, Klimeš D.<sup>1</sup>, Brabec P.<sup>1</sup>, Vydělák J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centrum biostatistiky a analýz, Lékařská fakulta MU, Brno; <sup>2</sup>AMGEN CR

**Úvod a cíle projektu.** Projekt DIOS je snahou vytvořit standardizovaný softwarový nástroj, který by umožňoval hodnocení intenzity dávky protinádorové terapie v kontextu ostatních nezbytných parametrů. Hodnocení účinnosti a kvality léčebné péče je velmi aktuálním tématem nejen jako nutný předpoklad akreditací zdravotnických zařízení, ale také jako nástroj optimalizace protinádorové terapie. Tento fakt dokládá i velký prostor, který je této problematice venován v mezinárodním odborném tisku. Hodnocení intenzity dávky je jedním z velmi významných cílových parametrů, který bývá v praxi často opomíjen, neboť vyžaduje větší množství vstupních dat a jejich prepočet. Cílem projektu je usnadnit tento typ hodnocení všeobecně dostupným řešením v podobě software.

Projekt navazuje na již publikované standardy hodnocení účinnosti a kvality protinádorové terapie. Základní motivací vývoje je fakt, že sebevětší množství teoretických prací nepomáhá odstranit nejsilnější překážku pro rutinní hodnocení – a to dostupnost klinických dat v parametrické a analyticky zpracovatelné podobě. Projekt navrhuje tři typy modelových řešení:

- **Režim A.** On-line přístupná centrální databáze zahrnující klinické záznamy a údaje o léčebných plánech jejich plnění. Databáze je propojena s lokálně instalovanými prohlížeči a analytickými nástroji, které umožní uživateli pohodlné hodnocení vybraných cílových parametrů, včetně intenzity dávky terapie. Tento systém tedy odpovídá standardům běžných multicentrických registru a jako takový by také mohl být využíván. Problémem zůstává vstup dat, který může být řešen buď ručním zadáním nebo řízenými exporty z primárních zdrojů (pokud jsou v parametrické podobě).
- **Režim B.** Plnohodnotné řešení předpokládající parametrizaci záznamu uvnitř nemocničního informačního systému a následně jejich zpřístupnění uživateli přímo uvnitř zařízení. Toto řešení je vyvíjeno na Masarykově onkologickém ústavu a projekt nabídne metodické materiály vhodné i pro další zařízení.
- **Režim C.** Zcela minimalizované řešení předpokládající velmi omezené datové vstupy. Systém je založen na zpracování dat z hlášení pro zdravotní pojišťovny,





nebot tyto představují jedinou všeobecně dostupnou a využitelnou datovou základnu, analyticky zpracovatelnou v kterémkoli zdravotnickém zařízení. Prohlížeč dat umožní zpětně zprehlednit léčebné kroky (výkony i farmakoterapii) a v rámci možností tak nabídne časové plány léčby a základní přehledy dle typu léčby. Pokud by tyto minimální záznamy byly doplněny o podrobnější údaje o terapeutických plánech, především dávkování protinádorové terapie, bude umožněno plnohodnotné hodnocení všech cílových parametrů.

Projekt zahájil modelový vývoj na Masarykově onkologickém ústavu v lednu 2005. Tato prezentace představí první výstupy řešení a přinese výzvu k zapojení dalších pracovišť. Projekt je otevřen pro spolupráci s kterýmkoli zdravotnickým zařízením v ČR, metodické výstupy i výše popsaná softwarová řešení budou plošně dostupná.

Projekt je podporován výzkumným grantem společnosti AMGEN s.r.o..

### **Výber metodických prací, které jsou východiskem pro řešení projektu**

- M. Foote (1998): The Importance of Planned Dose of Chemotherapy on Time: Do We Need to Change Our Clinical Practice?. *The Oncologist*; 3, 365-368
- M. Gianni, M. J. Piccart (2000): Optimising chemotherapy dose density and dose intensity: new strategies to improve outcomes in adjuvant therapy for breast cancer. *European Journal of Cancer*; 36, S1-S3
- M. Smith, J. Abrams, E. L. Trimble, R. S. Ungerleider (1996): Dose Intensity of Chemotherapy for Childhood Cancers. *The Oncologist*; 1, 293-304
- J. Chang (2000): Chemotherapy dose reduction and delay in clinical practice: evaluating the risk to patient outcome in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *European Journal of Cancer*; 36, S11-S14
- D. K. Armstrong, N. E. Davidson (2001): Dose Intensity for Breast Cancer: Where Do We Go from Here?. *Breast Disease*; 14, 91-97
- W. Hryniuk (2001): Dosage Parameters in Chemotherapy of Breast Cancer. *Breast Disease*; 14, 21-30
- E. Frei III, P. Richardson, D. Avigan, C. Bunnell, C. Wheeler, A. Elias (1999): Perspective. The interval between courses of high-dose chemotherapy with stem cell rescue: therapeutic hypotheses. *Bone Marrow Transplantation*; 24, 939-945
- T. W. Gillespie (2001): Chemotherapy Dose and Dose Intensity: Analyzing Data to Guide Therapeutic Decisions. vol. 28, no. 2, supplement, 5-10.