

BRESCA

Protokol

Datum vydání: **2021-06-03**

Číslo protokolu: **IBA1173**

Autor: **MVDr. Renata Rouhová**

Verze: **2.0**

Tento dokument obsahuje informace důvěrného charakteru. Žádná část dokumentu nesmí být kopírována, uchovávána v dokumentovém systému, ani žádným způsobem přenášena, včetně elektronického, mechanického, fotografického či jiného záznamu, ani uveřejněna či poskytnuta třetí straně bez předchozí dohody a písemného souhlasu vlastníků.

Podpisová stránka

Odborný garant: MUDr. Markéta Palácová

Podpis:  **Datum:** 28/6/2021 | 3:08 BST
666C3E7692064B9...

IBA, s.r.o.:

MVDr. Renata Rouhová (Projektový manažer)

Podpis: **Renata**  **Rouhová**
Digitálně podepsal
Renata Rouhová
Datum: 2021.06.18
12:18:00 +02'00' **Datum:**

Obsah

1. Základní informace o studii.....	5
2. Úvod.....	7
2.1. Typ studie.....	8
3. Cíle projektu.....	8
3.1. Primární cíle	8
3.2. Sekundární cíle	8
4. Design projektu.....	9
4.1. Počet a údaje o subjektech zapojených do studie	9
4.1.1. Vstupní kritéria	9
4.1.2. Vylučující kritéria	9
4.2. Zapojená centra/participující investigátoři	9
4.2.1. Odměny investigátorům	9
5. Expozice – Hodnocený léčivý přípravek.....	9
6. Metodologie	10
6.1. Iniciátor projektu.....	10
6.2. Data management.....	10
7. Statistické zpracování	11
7.1. Statistický analytický plán	11
7.2. Statistická metodika zpracování dat	11
7.3. Plán analýz	11
8. Regulační a legislativní požadavky.....	11
8.1. Legislativní požadavky.....	11
8.1.1. Ochrana osobních údajů	11
8.1.2. Další legislativní požadavky	13
8.2. Regulační požadavky	13
9. Farmakovigilance	13
10. Pojištění	13
11. Zaškolení center a zahájení sběru dat	13
12. Publikační pravidla.....	14
13. Harmonogram.....	15

13.1. Harmonogram sběru dat.....	15
13.2. Harmonogram projektu	15
14. Kontrola a jištění kvality.....	15
15. Řízení rizik	16
16. Reference.....	17

Historie

Verze	Nahrazuje	Změny	Platné od	Revidoval
1.0	-	Vytvoření dokumentu	2020-08-11	-
2.0	1.0.	Úpravy v kapitole 4 a 8 a 13.2	2021-06-03	Rouhová, Palácová

1. Základní informace o studii

Tabulka 1: Základní informace o studii

Základní informace o studii		
Celý název studie		Registr pacientů s karcinomem prsu léčených cílenou terapií
Zkrácený název studie		BRESCA
Očekávaná délka studie		Nestanoveno, dlouhodobý sběr
Číslo protokolu		IBA1173
Odborný garant	Jméno a příjmení	MUDr. Markéta Palácová
	Klinika/oddělení	Klinika komplexní onkologické péče (KKOP)
	Nemocnice	Masarykův onkologický ústav
	Stát	Česká republika
CRO	Institut biostatistiky a analýz, s.r.o. Poštovská 68/3 602 00 Brno IČ: 02784114	
	Projektový manažer	MVDr. Renata Rouhová
	Data manažer	Mgr. Hana Nováková
	Analytik	Mgr. Markéta Wiesnerová
Jazyk		Český
Charakteristika populace pacientů		Pacienti s karcinomem prsu léčení cílenou terapií
Protokol	Datum protokolu	2021-06-03
	Verze protokolu	2.0
	Počet dodatků a datum	0

Seznam použitých zkratk

CDK	Cyklin-dependentní kinázy
CRO	Contractresearchorganization
ČOS ČLS JEP	Česká onkologická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně
EDC	Elektronický systém pro sběr dat
EU	Evropská unie
GDPR	Obecné nařízení o ochraně osobních údajů
HER 2	Humánní epidermální receptor 2
HR	Hormonální receptor
HT	Hormonální terapie
IBA	Institut biostatistiky a analýz
ICF	Informovaný souhlas
ID	Unikátní identifikační kód pacienta
IEC	Mezinárodní elektrotechnická komise
ISO	Mezinárodní organizace pro standardizaci
LEK	Lokální etická komise
LP	Léčivý přípravek
MEK	Multicentrická etická komise
NIS	Neintervenční studie
OÚ	Osobní údaj/e
SAP	Statistický analytický plán
SR	Steroidní receptory
SÚKL	Státní Ústav pro kontrolu léčiv

Seznam tabulek

Tabulka 1: Základní informace o studii	5
Tabulka 2: Zvažovaná rizika v projektu	16

Seznam příloh

Příloha 1: Seznam zapojených center
Příloha 2: Informovaný souhlas pacienta

2. Úvod

Popis problematiky

Metastatický karcinom prsu je i nadále nevyléčitelné onemocnění. U lumenálních nádorů – tzn. nádorů s pozitivitou hormonálních receptorů (HR) je uváděno 5leté přežití kolem 25-30 %. Asi 70% všech metastatických nádorů prsu vykazuje expresi hormonálních receptorů a standardně jsou tyto pacienty léčeny paliativní hormonoterapií (HT), nicméně lze použít i chemoterapii a v posledních letech i cílenou terapii. Preferovanou úvodní terapií je hormonální léčba, která je efektivní a velmi dobře se toleruje. Její efektivita je ale limitovaná a u většiny pacientek dojde k jejímu selhání – k progresi nemoci. V 1. linii u metastatického onemocnění dochází k progresi po 6-15 měsících terapie. Příčinou progresse onemocnění je primární nebo sekundární hormonální rezistence. Proto je snahou posledních let překonat tuto rezistenci nejenom kombinací dvou hormonálních preparátů, ale především kombinací hormonální léčby s cílenými léky. V současné době je nejefektivnější a preferovanou terapií kombinace inhibitorů aromatázy, popř. fulvestrantu s inhibitory cyklin-dependentních kináz 4/6 (CDK 4/6). V současné době jsou dostupné tři CDK 4/6 inhibitory – palbociklib, ribociklib a abemaciklib. Díky inhibitorům CDK 4/6 došlo k zásadnímu zlepšení léčebných výsledků nejenom v parametru doby do progresse onemocnění, ale i v parametru celkového přežití. Nicméně i při léčebné kombinaci HT s inhibitorem CDK 4/6 dochází v určitém okamžiku k selhání terapie, ke vzniku rezistence na léčbu. Aktuálně probíhají práce, které se zabývají příčinou rezistence na inhibitory CDK 4/6. S příchodem nových léčebných kombinací se objevuje i řada otázek, na které doposud neznáme odpověď. Určitě existuje určitá, spíše menší, skupina pacientek s indolentním průběhem nemoci, u které by bylo dostačující v úvodu použití pouze hormonální léčby a teprve při progresi onemocnění použít kombinaci inhibitoru CDK 4/6 s fulvestrantem. Limitovaná jsou data týkající se prognostických a prediktivních parametrů, které by byly nápomocny k upřesnění volby jednotlivých léčebných linií. Do budoucna zůstává ještě spousta nezodpovězených otázek: Budou mít CDK 4,6 inhibitory místo i v další linii po selhání? Jaká je optimální 2. linie terapie po selhání léčebné kombinace inhibitor CDK 4/6 + HT? V současné době zatím neznáme optimální sekvenci jednotlivých léčebných kombinací, popř. monoterapie u pacientek s pokročilým SR+/HER2- karcinomem prsu.

U lumenálních a triple negativních karcinomů prsu, které jsou spojeny s mutací v genu BRCA1/BRCA2, je nově součástí terapie i skupina PARP inhibitorů. Optimální zařazení této nové skupiny léků do léčebného algoritmu není doposud jasné. Na základě registračních studií je možno indikovat tuto skupinu léků (olaparib, talazoparib) v 1.-3. linii pro metastatické onemocnění. V terapii karcinomů prsu spojených s mutací v genu BRCA1/BRCA2 jsou součástí terapie i platinové deriváty a v souvislosti s použitím PARP inhibitorů je zmiňována jejich menší efektivita právě u pacientek předléčených platinovými deriváty. U triple negativních metastatických karcinomů prsu může do léčebné sekvence zasáhnout ještě použití imunoterapie u pacientek, kde je prokázána PDL -1 pozitivita.

Úvod k projektu

Cílem registru je získat retrospektivní a prospektivní data pacientů s pokročilým karcinomem prsu léčených cílenou terapií, která odráží reálnou praxi onkologické terapie v České republice.

Snahou je zajistit vysoce kvalitní péči pacientkám i pacientům s karcinomem prsu v reálné praxi. Získat přehled o kvalitě péče o tyto pacienty, přístupu k moderní terapii a dodržování lokálních republikových doporučení. Součástí projektu bude rovněž sběr dat o biomarkerech týkajících se rezistence na sledované léčebné kombinace. Rozšíření dosavadních informací o prognostických a prediktivních parametrech může do budoucna upřesnit výběr jednotlivých preparátů pro určité

specifické skupiny pacientů. Data mohou také pomoci k vytvoření optimální sekvence jednotlivých léčebných kombinací, popř. stanovit optimální léčebnou kombinaci po selhání inhibitorů CDK 4/6.

V úvodu projektu budou sledováni všichni pacienti léčeni inhibitory CDK 4/6 v zapojených komplexních onkologických centrech (KOC) v České republice. Bude monitorována především efektivita terapie v parametrech doby do progresu onemocnění (PFS) a celkového přežití (OS). Dále budou monitorovány nežádoucí účinky terapie. Sledovány budou specifické skupiny – pacienti nad 70 let, muži s karcinomem prsu a pacienti, u kterých je nádor spojen s mutací v genu BRCA1, BRCA2, popř. dalšími mutacemi (p53, CHEK2, PALB1). V průběhu projektu je možné rozšíření sběru dat o další skupiny léčivých přípravků.

Data budou k dispozici všem, kteří se na registru spolupodílejí s cílem zlepšení kvality péče o pacienty s pokročilým karcinomem prsu, zejména pak péče o pacienty léčené kombinací hormonoterapie a inhibitorů kináz CDK 4/6.

2.1. Typ studie

Multicentrické, neintervenční, retrospektivně prospektivní, observační sledování pacientů s karcinomem prsu, kteří jsou léčeni sledovanou cílenou terapií.

3. Cíle projektu

3.1. Primární cíle

Primárním cílem je sběr klinických dat o pacientech s pokročilým karcinomem prsu léčených cílenou terapií

3.2. Sekundární cíle

Sekundární cíle studie jsou následující:

- Hodnocení efektivity sledované léčby a použitých léčebných režimů
- Analýza přežití pacientů ve vztahu k sledovaným klinickým faktorům
- Hodnocení bezpečnosti sledované léčby
- Získání dat o biomarkerech souvisejících s resistencí na sledované léčiva

4. Design projektu

4.1. Počet a údaje o subjektech zapojených do studie

Zařazení budou pacienti s histologicky verifikovaným metastatickým, nebo lokálně pokročilým inoperabilním karcinomem prsu, bez perspektivy operačního řešení, kteří jsou léčeni jedním ze sledovaných léčivých přípravků. Počet pacientů zařazených do registru nebyl předem stanoven ani omezen. V případě potřeby může být v budoucnu registr rozšířen o další terapeutické skupiny.

4.1.1. Vstupní kritéria

Do registru budou zařazení pacienti s potvrzenou diagnózou a zahájenou léčbou sledovaným léčivým přípravkem, kteří udělí souhlas s poskytnutím údajů ze své zdravotnické dokumentace do registru.

4.1.2. Vylučující kritéria

Do registru nebudou zařazení pacienti, kteří nesplní inkluzní kritéria.

4.2. Zapojená centra/participující investigátoři

Do registru budou zapojena centra, která aktivně aplikují nákladnou léčbu. Seznam zdravotnických zařízení a participujících investigátorů, kde bude studie iniciována je uveden v Příloze 1 protokolu. Kontaktní osoby v centrech se mohou v průběhu projektu měnit. Registr bude také otevřen náboru nových center. Zapojení nových center bude schváleno garantem registru. Zahájení sběru dat v novém centru bude předcházet smluvní zajištění.

4.2.1. Odměny investigátorům

Centrům či zapojeným pracovníkům center, se kterými bude mít IBA uzavřený smluvní vztah, kteří byli proškoleni ohledně práce s registrem a jsou odborně způsobilí k vyplnění eCRF, bude vyplacena odměna jako kompenzace času za validně vyplněný eCRF, tedy za daný záznam pacienta od vstupního formuláře, přes léčbu sledovaných léčivým přípravkem, až po současný stav.

Odměny investigátorů daného centra budou proplaceny dle smluvního ujednání v centru po schválení výplatového reportu vedoucím pracovníkem příslušného centra. Odměna jako kompenzace času za vyplněný eCRF bude probíhat ve více fázích, část odměny bude vyplacena na začátku za validně vyplněnou Vstupní kontrolu a následně bude odměna vyplácena za každý další validně vyplněný formulář léčby.

5. Expozice – Hodnocený léčivý přípravek

Projekt nebude předepisovat nebo doporučovat žádné léky ani zdravotnické prostředky, nebude vyžadovat žádná lékařská vyšetření nad rámec běžné klinické praxe. Charakter sledování pacientů bude čistě výzkumný a epidemiologický, bude zaměřen na léčbu vybranými nákladnými léčivými přípravky.

6. Metodologie

6.1. Iniciátor projektu

Iniciátorem projektu je ČOS ČLS JEP.

6.2. Data management

Sběr, uložení a zálohování dat bude zajišťovat IBA. Data budou sbírána pomocí elektronických formulářů (eCRF) systému CLADE IS, elektronického systému vyvinutého na IBA pro sběr dat v rámci klinických projektů (EDC systém). Systém CLADE-IS pracuje na většině dostupných webových prohlížečů. K používání on-line sběru dat tedy není nutné instalovat na počítač žádný další software. Do databáze mají přístup pouze pověřené osoby, a to na základě svého jedinečného přihlašovacího jména (login) a hesla. Jsou splněna platná pravidla o ochraně osobních údajů. Veškeré přenosy dat jsou šifrované a je zabráněno jejich případnému zneužití během přenosu.

V systému budou nastavena validační pravidla pro zajištění kontrolovaného sběru dat jako např. kontrola hraničních hodnot, logické návaznosti a propojení souvisejících polí. Soubor těchto validačních pravidel je základním nástrojem vedoucím k odstranění nesrovnalostí ve sbíraných datech a pomáhá připravit validní data pro statistickou analýzu. Během zpracování dat se nejprve kontroluje formát vkládaných hodnot a souvislosti mezi daty na úrovni jednoho formuláře, následně probíhají kontroly souvislosti napříč celou databází. Všechny kontroly jsou naprogramovány, testovány a spuštěny přímo v databázovém systému, probíhají automaticky už ve fázi vyplňování a ukládání formulářů a nevyžadují žádné spouštění ze strany uživatele.

Proces validace a čištění dat bude detailně popsán ve validačním plánu.

Při vkládání dat pacienta do registru se vyplní následující formuláře:

- a. Registrační formulář – hlavička pacienta
- b. Vstupní údaje
- c. Duplicitní nádor prsu
- d. Genetické vyšetření
- e. Léčba
 - Chirurgická léčba
 - Neoadjuvantní léčba
 - Adjuvantní léčba
 - Léčba pro pokročilé onemocnění
- f. Současný stav
- g. Nežádoucí příhoda

Při kontrolní návštěvě se aktualizují formuláře:

- a. Současný stav
- b. Nežádoucí příhoda (při výskytu NP, nebo změně evidované NP)

7. Statistické zpracování

7.1. Statistický analytický plán

Statistický analytický plán ani power analýza nebudou součástí analýzy dat.

7.2. Statistická metodika zpracování dat

Data budou statisticky zpracována, analyzována a vyhodnocována Institutem biostatistiky a analýz, s.r.o., Brno.

S ohledem na charakter projektu jsou použity metody deskriptivní statistiky a analýzy přežití dle Kaplana-Meiera běžně používané v epidemiologických studiích.

Pro statistické zpracování se použijí data všech zařazených pacientů. Výjimkou jsou případy, kdy ze stanovených cílů zpracování vyplývá nutnost vyřazení části pacientů s nevalidními údaji. Kritéria pro vyřazení pacientů jsou v takových případech diskutována individuálně a jejich popis je součástí daného statistického zpracování.

Součástí průběžné statistické zprávy je deskriptivní vyhodnocení vybraných parametrů u vybraných skupin pacientů. Deskriptivní statistická analýza respektuje typ dat (spojitá, ordinální, binární) a rozložení hodnot (normální, log-normální aj.). Spojité parametry jsou popisovány průměrem, mediánem, 5. a 95. percentilem nebo minimem a maximem, kategoriální parametry pomocí absolutních a relativních četností.

Analýza se provádí standardně pomocí aktuální verze softwaru IBM SPSS Statistics nebo programu R.

7.3. Plán analýz

Statistické zpracování dat za účelem prezentace výsledků registru či příprava výstupů ve formě vědeckých publikací zahrnujících zejména příspěvky do odborných časopisů a sborníků či odborné přednášky se bude provádět na základě požadavku garanta, odborné společnosti nebo lékaře ze zapojeného centra.

První výstup se přepokládá do jednoho roku od zahájení sběru dat a následně každoročně alespoň jednou.

8. Regulatorní a legislativní požadavky

8.1. Legislativní požadavky

8.1.1. Ochrana osobních údajů

Zpracování osobních údajů fyzických osob zapojených do registru bude probíhat v souladu s požadavky a ustanoveními zákona č. 110/2019 Sb., o zpracování osobních údajů a v souladu s Nařízením Evropského parlamentu a Rady EU 2016/679 o ochraně fyzických osob v souvislosti se zpracováním osobních údajů a o volném pohybu těchto údajů (dále jen „GDPR“). Správce i zpracovatel OÚ jsou povinni dodržovat pravidla a povinnosti z GDPR vyplývající, především zajistit bezpečnost

zpracování OÚ zavedením dostatečných organizačních a technických opatření, stejně jako nastavit procesy pro uplatnění práv subjektů údajů.

Ať už v rámci studie dochází ke zpracování osobních, pseudonymních či anonymních údajů, vždy se jedná o zpracování chráněných informací. Společnost IBA má proto zavedený systém řízení bezpečnosti informací ISMS dle mezinárodní normy ISO/IEC 27001. Tímto jsou zavedena taková technická a organizační opatření, jaké jsou normou, ale i evropskou legislativou GDPR při zpracování OÚ vyžadována.

8.1.1.1 Zpracování OÚ subjektů hodnocení

Správce osobních údajů určujícím účel a prostředky zpracování v rámci studie bude na žádost zadavatele Institut biostatistiky a analýz, s.r.o., IČ: 027 84 114, se sídlem Poštovská 68/3, 602 00 Brno, zapsaná v obchodním rejstříku vedeném KS v Brně, sp. zn. C 82448 (dále jen „IBA“), který zajišťuje vedení tohoto registru z pohledu projektového, technického a analytického.

Zpracování OÚ pacienta probíhá výhradně na základě podepsaného **výslovného informovaného souhlasu**. Za získání informovaného souhlasu pacienta pro účely vědeckého a statistického hodnocení v rámci studie (přesná definice účelu/účelů zpracování je uvedena ve vzorovém ICF, který je přílohou tohoto protokolu) odpovídá IBA, respektive ošetřující lékař (investigátor)/ poskytovatel zdravotních služeb (centrum) v závislosti na podmínkách uzavřené smlouvy. Pacient bez podepsaného informovaného souhlasu **nesmí** být do daného projektu, registru či studie zařazen. Informaci o udělení informovaného souhlasu subjektem hodnocení je taktéž nutno potvrdit v samotném registru (EDC systému), bez potvrzení pacienta do registru nelze zadat.

Zpracovatelem údajů pacientů ve studii je investigátor/poskytovatel zdravotnických služeb. Lékař zadává pacienta do registru pod unikátním číselným kódem (ID) a je tak jedinou osobou, která může pacienta na základě ID identifikovat. Další osoby přistupující do studie nejsou schopny pacienta v registru identifikovat bez použití dodatečných informací, tedy identifikačního klíče, pomocí kterého lze spojit jedinečné ID pacienta s jeho fyzickou osobou. Pacient je informován o svých právech, která mu v souvislosti se zpracováním jeho údajů náleží, stejně jako o způsobu jejich uplatnění formou informovaného souhlasu. Lékař je seznámen s pravidly pro zpracování OÚ pacienta formou závazné směrnice, poskytnuté správcem OÚ tedy IBA.

8.1.1.2 Zpracování osobních údajů investigátorů

V rámci studie dochází ke zpracování osobních údajů investigátorů, a to na základě plnění smlouvy o spolupráci pro účely zadávání dat do registru, vytvoření přístupových účtů a vyplacení odměn za provedenou práci. Na základě oprávněného zájmu správce jsou OÚ investigátora zpracovávány v rámci komunikace pro zajištění plynulého chodu registru a kvality dat.

Správce OÚ investigátorů v rámci studie je IBA.

Investigátoři jsou o zpracování svých OÚ stejně jako o svých právech patřičně informováni.

8.1.1.3 Zajištění ochrany osobních údajů

Pro zajištění maximální bezpečnosti sbíraných dat ve studii, IBA jakožto správce zavedla následující opatření v souladu s etickými a právními požadavky.

- Technické zajištění elektronického sběrného systému dat
- Interní předpisy pro nakládání s osobními údaji, řízení incidentů a rizik, systém školení
- Řízený přístup k chráněným informacím na základě přidělených oprávnění pro zaměstnance IBA i další zainteresované strany přistupující do EDC systému

- Školení investigátorů

8.1.1.4 Popis archivace/likvidace dat po skončení projektu

Data nasbíraná během trvání projektu zůstávají uložena v DB elektronického sběrného systému po dobu minimálně 15 let. Fyzicky jsou data uložena na zabezpečených serverech IBA. Po uplynutí této doby jsou data bezpečně zlikvidována.

8.1.1.5 Subjekty, s nimiž budou data sdílána

Primární data nebudou sdílána s nikým. Sekundární data budou k dispozici jiným centrům, mohou být publikována, nebo se souhlasem odborné rady/odborného garanta projektu postoupeny třetím stranám.

8.1.2. Další legislativní požadavky

Nejsou.

8.2. Regulatorní požadavky

Projekt BRESCA, včetně informovaného souhlasu, bude předložen multicentrické etické komisi ke schválení. Pokud bude vyžadováno, bude zajištěno také projednání lokální etickou komisí v centru. Zahájení projektu bude oznámeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv, jako neintervennční peregistrační studie (Jiný typ studie).

9. Farmakovigilance

Ve formuláři Nežádoucí příhoda budou sbírány nežádoucí účinky, které se vyskytly během léčby pacienta. Dle zájmu sponzorů mohou být reportovány přímo do farmakovigilančních oddělení jednotlivých zapojených firem.

Za ohlášení nežádoucích příhod spojených s léčbou jakéhokoliv léčivého přípravku na SÚKL je zodpovědný zdravotnický personál, a to podle platné legislativy a nařízení České republiky.

10. Pojištění

Pojištění není vyžadováno.

11. Zaškolení center a zahájení sběru dat

Mezi zapojeným centrem/lékařem/datamanažerem a IBA, s.r.o. bude uzavřen smluvní vztah, na základě kterého obdrží investigátor Protokol, Informovaný souhlas pacienta a Uživatelský manuál, který obsahuje instrukce pro zadávání údajů do registru. Uživatelský manuál bude dostupný v elektronické podobě. Investigátor bude proškolen zaměstnanci IBA formou schůzky center a IBA nebo distanční cestou. Následně investigátor obdrží přístupové údaje.

12. Publikační pravidla

Zástupci jednotlivých center mohou svobodně dávat podněty k provedení určitých analýz, vědeckých nebo prezentačních výstupů. Veškeré datové výstupy a jejich zveřejnění ve formě odborného článku či odborné přednášky na domácí i zahraniční odborné akci budou podléhat schválení garanta registru.

Veškeré výstupy z databáze budou podléhat schválení vedoucích pracovníků jednotlivých zapojených pracovišť.

Autorem publikace budou účastníci projektu společně se zpracovateli (IBA).

Záznamy v databázi registru lze používat pouze k analýzám a reportům, které jsou schváleny garantem registru. Konkrétně existují následující režimy přípravy analýz a výstupů:

Měsíční reporty. Zobrazují počty založených formulářů do registru, vykazují aktuální počet evidovaných pacientů v daném centru a jejich validitu. Všechna data jsou stratifikována dle center. Měsíční reporty jsou zasílány vedoucím jednotlivých center nebo určeným osobám v centru.

Deskriptivní analytické reporty. Zobrazují klinické údaje zadané do registru.

- **Sumární analýza z dat registru 1x ročně.** Sumární analýza je pro potřeby odborného garanta registru a ČOS ČLS JEP. Pokud o analýzu projeví zájem sponzor, její předání musí schválit garant.
- **Analýza na žádost sponzora.** Analýza na žádost sponzora je zaměřena na konkrétní problematiku dle zadání sponzora. Veškeré takové výstupy dat a úhrada za jejich zpracování a poskytnutí bude předmětem samostatné dohody mezi IBA a příslušným partnerem. Schválení ceny a uvolnění analýzy podléhá schválení garanta registru.

Specifické analytické zpracování dat. Účelem je akademická a vědecká práce, konferenční vystoupení, postery, publikace v domácím a zahraničním tisku a elektronické publikace. Podněty k využití dat registru a k zpracování konkrétních analýz může podávat:

- kterýkoli člen ČOS ČLS JEP
- zástupce spolupracujícího centra
- zástupce sponzora
- jiná osoba, nebo instituce zainteresovaná v dané problematice

Žadatel nebo iniciátor konkrétního výstupu předloží písemně či emailem IBA stručnou žádost. Jde-li o využití dat z více center, IBA zajistí projednání žádosti s garantem registru a konečné vyjádření dodá žadateli. Vlastní zpracování a publikování výstupů se řídí běžnými pravidly (odborná oponentura, schválení všemi spoluautory apod.). Veškeré specifické analýzy budou prováděny po dohodě s IBA vč. návrhu nákladů a termínu dodání.

13. Harmonogram

13.1. Harmonogram sběru dat

Pacienta vhodného k zařazení do registru zaeviduje investigátor/datamanažer vytvořením nového pacienta v registru a zahájí sledování pacienta vyplněním Vstupního formuláře a formulářů pro záznam léčby pacienta. Současně se vyplní i aktuální stav pacienta k datu poslední kontroly.

V případě změny v léčbě (změna dávky, přerušení či ukončení sledované léčby) se aktualizuje formulář pro záznam léčby a formulář současný stav pacienta.

V případě ukončení sledování pacienta (smrt, ztráta follow-up apod.) se aktualizuje formulář současný stav.

CRF se může rozšířit o další např. výzkumné formuláře, které se řídí specifickými požadavky.

13.2. Harmonogram projektu

Vytvoření registru je plánováno v roce 2020 a zahájení sběru dat v roce 2021. Délka studie nebyla stanovena, jedná se o dlouhodobý sběr dat.

14. Kontrola a jištění kvality

V projektu nebude probíhat monitoring zapojených center. Kontrola dat bude nastavena pomocí EDC systému, nebude zajištěna kontrola se zdrojovou dokumentací. Bude sepsán data management a data validační plán.

15. Řízení rizik

Proces řízení rizik v projektu probíhá dle standardních operačních postupů vedených v rámci systému řízení jakosti IBA. V rámci studie jsou zvažována následující rizika.

Tabulka 2: Zvažovaná rizika v projektu

Riziko	Zhodnocení rizika a návrh na opatření ke zmírnění rizika
Technická rizika. EDC systém nesplňuje všechny požadavky studie.	Nízké riziko. EDC systém CLADE IS je flexibilní systém s možností vývoje nových funkcionalit. IBA splňuje zásady ISO 9001 a 27 001, týkající se zabezpečení systému a přenosu dat.
Legislativní rámec. Změna legislativy, která ovlivní průběh projektu	Střední riziko. V případě nového nařízení či nové legislativní úpravy, nastavení projektu bude aktualizováno tak, aby projekt splňoval všechny nové legislativní podmínky.
Rozpočet projektu. Průběh projektu a jeho délka závisí na financování projektu.	Střední až vysoké riziko. Rozpočet na projekt je definovaný a odsouhlasený na první rok projektu a je aktualizovaný na roční bázi. Protože jde o projekt dlouhodobý, narůstá riziko zajištění financování projektu z roku na rok, a to zejména z důvodu neočekávaného nárůstu variabilních nákladů na projekt nebo z důvodu výjimečných požadavků zadavatelů projektu v průběhu. V případě rapidního nárůstu financí na projekt, bude zvažováno ukončení projektu.
Harmonogram projektu. Změna harmonogramu projektu v jeho průběhu.	Střední riziko. Některá z definovaných fází projektu bude probíhat déle, než plánováno. Např. zpoždění zahájení nábory pacientů z důvodu prodloužení regulatorní a schvalovací fáze projektu nebo z důvodu trvání zaslavnění center. Nebo prodloužení fáze nábory projektu z důvodu pomalejší iniciace center apod.
Kvalita. Závisí na dostupnosti zdrojů a kvalifikaci týmu.	Střední riziko. Cíle projektu nejsou splněny. Důležité správné nastavení projektu v začátku odborným týmem dle interních směrnic IBA.

16. Reference

1. Pritchard KI, Gelmon KA, Rayson D, et al. Endocrine therapy for post menopausal women with hormone receptor – positive, HER2 negative advanced breast cancer after progression or recurrence on non-steroidal aromatase inhibitor therapy. A Canadian konsensus statement. *CurrOncol* 2013;20:48-61.
2. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, et al. Metastatic behaviour of breast cancer subtypes. *J ClinOncol* 2010;28: 3271-7.
3. Robson M, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *New England J of Med* 2017;377(6):523-533.
4. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl. J Med.* 2018;79(8):753-763.