

CREDIT – ČESKÝ REGISTR IBD PACIENTŮ NA BIOLOGICKÉ TERAPII

Protokol

Datum vydání: **13.06.2018**

Číslo protokolu: **IBA1062**

Autor: **Mgr. Martina Nováčková**


Verze: **4.0**

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. Martin Bortlík, Ph.D. (Garant)

Podpis:



Datum:

14. 6. 2018

IBA, s.r.o.: Mgr. Martina Nováčková (Projektový manažer)

Podpis:

Datum:

Mgr. Kateřina Fröhlich (Analytik)

Podpis:

Datum:

Historie

Verze	Nahrazuje	Změny	Platné od	revidoval
1.0	---	---	15.12.2015	Jelínková
2.0	1.0	Upraven seznam sponzorů, doplněna informace o centrech, doplnění loga	18.02.2015	Jelínková
3.0	2.0	Formální úprava	29.2.2015	Jelínková
4.0	3.0	Změna formátu dokumentu. Úprava kapitoly 8, zohlednění směrnice GDPR. Nově přiřazena kapitola 15. Řízení rizik.	24.5.2018	Nováčková

Obsah

1. Základní informace o projektu	6
2. Úvod.....	7
2.1. Typ studie	7
3. Cíle projektu	7
3.1. Primární cíle.....	7
3.2. Sekundární cíle	7
4. Design projektu	8
4.1. Počet a údaje o subjektech zapojených do projektu	8
4.1.1. Inkluzní kritéria	8
4.1.2. Exkluzní kritéria.....	8
4.2. Zapojená centra/participující investigátoři.....	8
4.2.1. Odměny investigátorům	8
5. Expozice - Hodnocený léčivý přípravek.....	8
6. Metodologie	9
6.1. Iniciátor projektu.....	9
6.2. Data management.....	9
7. Statistické zpracování.....	9
7.1. Statistický analytický plán	9
7.2. Statistická metodika zpracování dat	9
7.3. Plán analýz.....	10
8. Regulační a legislativní požadavky	11
8.1. Legislativní požadavky	11
8.1.1. Ochrana osobních údajů.....	11
8.1.1.1 Zpracování OÚ subjektů hodnocení	11
8.1.1.2 Zpracování osobních údajů investigátorů.....	12
8.1.1.3 Zajištění ochrany osobních údajů	12
8.1.1.4 Popis archivace/likvidace dat po skončení projektu	12
8.1.1.5 Subjekty, s nimiž budou data sdílána.....	13
8.2. Regulační požadavky	13

9. Farmakovigilance.....	13
10. Pojištění.....	13
11. Zaškolení center a zahájení sběru dat.....	13
12. Harmonogram.....	14
12.1. Harmonogram sběru dat.....	14
12.2. Harmonogram projektu	14
13. Kontrola a jištění kvality	15
14. Řízení rizik	15
15. Reference.....	16

Seznam příloh

Příloha 1 Seznam zapojených center

Příloha 2 Informovaný souhlas

Příloha 3 Statut registru CREdIT

Seznam použitých zkratk

AE/SAE	Nežádoucí příhoda / Vážná nežádoucí příhoda
CRO	Contract research organization
ČGS	Česká gastroenterologická společnost
ČLS JEP	Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně
CN	Crohnova nemoc
EDC	Elektronický systém pro sběr dat
EU	Evropská unie
GDPR	Obecné nařízení o ochraně osobních údajů
IBA	Institut biostatistiky a analýz
IBD	Idiopatické střevní záněty
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
PhV	Farmakovigilance
SAP	Statistický analytický plán
SÚKL	Státní Ústav pro kontrolu léčiv
UC	Ulcerózní kolitida

1. Základní informace o projektu

Tabulka 1: Základní informace o projektu

Celý název projektu		Český registr IBD pacientů na biologické terapii (Czech <u>R</u> egistry of IBD patients on biological <u>I</u> therapy)	
Zkrácený název projektu		CREDIT	
Očekávaná délka projektu (datum od-do)		neurčito	
Číslo protokolu		IBA1062	
Odborný garant	Jméno a příjmení	prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc., MUDr. Martin Bortlík, Ph.D.	
	Klinika/oddělení	ČGS ČLS JEP	
	Stát	Česká republika	
CRO	Institut biostatistiky a analýz, s.r.o. Poštovská 68/3 602 00 Brno IČ: 02784114		
	Projektový manažer	Mgr. Martina Nováčková	
	Data manažer	Ing. David Pavlík	
	Analytik	Mgr. Kateřina Fröhlich, Mgr. Matyáš Kuhn	
Jazyk		český	
Charakteristika populace pacientů		Pacienti s diagnostikovaným IBD a léčení léčivými přípravky biologické léčby.	
Protokol	Datum vydání verze	13.06.2018	
	Verze protokolu	4.0	

2. Úvod

Idiopatické střevní záněty (Crohnova choroba a ulcerózní kolitida) jsou chronická zánětlivá onemocnění trávicí trubice postihující především mladé osoby ve věku 15-30 let. Jde o medikamentózně nevléčitelné choroby významně ovlivňující kvalitu života a pracovní i sociální aktivity postižených jedinců. Jejich výskyt v populaci ČR narůstá, současné odhady předpokládají postižení 0,3 - 0,5% populace. Základem péče o nemocné je dlouhodobá medikamentózní terapie v indikovaných případech doplněná o léčbu chirurgickou.

Pacienti s idiopatickými střevními záněty (dále IBD) jsou při vyčerpání možností konzervativní medikamentózní terapie (aminosalicyláty, kortikosteroidy, imunosupresiva) indikováni k podání biologické terapie. Jde o nejúčinnější formu léčby IBD, která je obvykle podávána dlouhodobě. Její aplikace v ČR probíhá ve specializovaných centrech. V současné době je v ČR léčeno biologicky přibližně 10% celkové populace IBD pacientů, odhady v zemích západní Evropy uvádějí 20-30%. Z tohoto důvodu a také v souvislosti s dalšími faktory (snižování ceny, zavádění nových biologik) lze předpokládat v budoucnu významný nárůst pacientů léčených biologickou terapií.

Informace získané prostřednictvím registrů léčených pacientů mohou zásadním způsobem přispět ke zlepšení účinnosti a bezpečnosti biologické terapie IBD.

2.1. Typ studie

Neintervenční multicentrická retrospektivně prospektivní longitudinální studie, v rámci níž budou sbírána prospektivní data o pacientech s idiopatickými střevními záněty léčených léčivými přípravky biologické léčby.

3. Cíle projektu

3.1. Primární cíle

Hlavním cílem projektu je sledování celkového počtu pacientů léčených léčivými přípravky biologické léčby v České republice.

3.2. Sekundární cíle

Další cíle studie jsou hodnocení efektivity biologické léčby, hodnocení bezpečnosti biologické léčby, hodnocení kvality života prostřednictvím dotazníků kvality života, hodnocení terapeutických režimů a sledování délky biologické léčby IBD pacientů

4. Design projektu

4.1. Počet a údaje o subjektech zapojených do projektu

Do studie budou zapojena centra z České republiky se zaměřením na léčbu IBD biologickou léčbou.

Seznam center je uveden v Příloze č. 1.

4.1.1. Inkluzní kritéria

- pacient s diagnostikovanou IBD
- probíhající nebo nově zahájena biologická léčba

4.1.2. Exkluzní kritéria

- nesouhlas pacienta se zařazením do studie

4.2. Zapojená centra/participující investigátoři

Seznam zapojených center je připojen k dokumentu formou přílohy.

4.2.1. Odměny investigátorům

Lékařům není poskytována žádná náhrada konkrétních nákladů (lékaři si své náklady s účastí na projektu nesou sami) nad rámec odměny za poskytnuté služby.

5. Expozice - Hodnocený léčivý přípravek

V rámci studie se hodnotí léčivé přípravky biologické léčby.

6. Metodologie

6.1. Iniciátor projektu

Česká gastroenterologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČGS ČLS JEP).

6.2. Data management

Data budou sbírána pomocí elektronických formulářů systému CLADE IS, elektronickým systémem vyvinutým na IBA pro sběr dat v rámci klinických studií (EDC systém). V systému budou nastavena validační pravidla pro zajištění kontrolovaného sběru dat: hraniční hodnoty, logické návaznosti a propojení souvisejících polí.

7. Statistické zpracování

Data budou centrálně statisticky zpracována, analyzována a vyhodnocována Institutem biostatistiky a analýz, s.r.o., Poštovská, 602 00 Brno.

7.1. Statistický analytický plán

Statistický analytický plán není součástí analýzy dat. Obecné informace k analýze jsou specifikovány níže. Výstupy analýz budou poskytovány ve formě powerpointové prezentace.

Počet pacientů v registru není omezen. Předpokládá se, že náběr pacientů bude probíhat rychlostí přibližně 1000 pacientů za 1 rok.

7.2. Statistická metodika zpracování dat

S ohledem na charakter projektu budou použity metody deskriptivní statistiky běžně používané v epidemiologických studiích. Součástí závěrečné statistické zprávy bude deskriptivní vyhodnocení primárních a sekundárních cílů registru a všech sledovaných parametrů u jednotlivých pacientů. Statistická analýza bude respektovat typy dat (spojitá, ordinální, binární) a rozložení hodnot (normální log-normální aj.). Budou vypočteny základní statistické parametry (průměr, medián, relativní podíl) a ukazatele spolehlivosti odhadu parametrů ve skupinách pacientů (SD, interval spolehlivosti, percentily).

Pro testování proměnných odpovídajících cílům studie u sledovaných skupin pacientů budou použity standardní statistické metody, což znamená, že v případě spojitých proměnných budou použity podle normality dat buď parametrické (t-test, analýza rozptylu) nebo neparametrické testy (Mann-Whitney test, Kruskal-Wallis test). V případě hodnocení vztahu kategoriálních proměnných pak bude použit odpovídající test pro kontingenční tabulky, Fisherův exaktní test pro dvě kategorie binárního charakteru (ano/ne) a Pearsonův chi-kvadrát test pro hodnocení vztahu dvou proměnných s více než dvěma kategoriemi. Pro stanovení statistické významnosti bude použita standardní hladina $\alpha=0,05$, která bude při mnohonásobném testování adekvátně korigována.

Chybějící data nebudou nahrazována či imputována. Při statistickém zpracování budou použita data všech pacientů zařazených do registru splňující vstupní kritéria.

Sekundární cíl, hodnocení efektivity biologické léčby, se bude vyhodnocovat na základě aktivity onemocnění při zahájení, v době průběžných záznamů a při ukončení biologické terapie dle:

- Harvey-Bradshaw index (CN)
 - Remission <5
 - Mild disease 5-7
 - Moderate disease 8-16
 - Severe disease >16

- Mayo skóre (UC)
 - remission (≤ 2)
 - mild (3-5)
 - moderate (6-8)
 - severe (9-12)

Změna od vstupní hodnoty bude při vyhodnocování kompletní analýzy statisticky testována za explorativním účelem.

7.3. Plán analýz

Kompletní analýza dat zaměřená na diagnostickou jednotku bude probíhat jedenkrát ročně, stejně tak bude probíhat i analýza dat zaměřená na léčbu konkrétním preparátem. Za publikaci dat je zodpovědný řídicí výbor Registru.

Dílčí analytické výstupy budou poskytovány na žádost odborné společnosti nebo center, po schválení Řídícího výboru registru, z exportu dat.

Dílčí analytické výstupy týkající se dat konkrétního centra budou poskytovány na žádost centra z exportu dat.

8. Regulatorní a legislativní požadavky

8.1. Legislativní požadavky

8.1.1. Ochrana osobních údajů

Zpracování osobních údajů fyzických osob zapojených do registru probíhá v souladu s požadavky a ustanoveními zákona č. 101/2000 Sb., o ochraně osobních údajů a o změně některých zákonů, ve znění pozdějších předpisů, případně s právním předpisem tento zákon nahrazující, 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 registru 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 zavedeny taková technická a organizační opatření, jaké jsou normou, ale i evropskou legislativou GDPR při zpracování OÚ vyžadovány.

8.1.1.1 Zpracování OÚ subjektů hodnocení

Správce osobních údajů v rámci registru je 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 registru (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 v registru 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. 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.

Pacienti jsou o předání svých OÚ IBA řádně informováni v rámci informovaného souhlasu.

8.1.1.2 Zpracování osobních údajů investigátorů

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

Správcem OÚ investigátorů v rámci registru 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 v registru, 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 sdílena

Např.: Primární data nebudou sdílena s nikým. Sekundární data budou k dispozici jiným centrům, mohou být publikována, nebo se souhlasem odborné rady projektu postoupeny třetím stranám.

8.2. Regulatorní požadavky

V rámci studie je vyžadován informovaný souhlas pacienta se sběrem dat – viz Příloha č. 2. Informovaný souhlas dle pravidel GDPR bude schválen multicentrickou etickou komisí.

Dle nařízení PhV3 verze 3 SÚKL, (§ 3a odst. 2 ZoL), se jedná o neintervenci poretistrační studii a jako taková je nahlášena na SÚKL jako tzv. jiný typ studie.

9. Farmakovigilance

V rámci registru je nastaveno hlášení nežádoucích příhod. Po vyplnění příslušného formuláře lékařem/datamanážerem, bude hlášení automaticky odesláno na farmakovigilanční oddělení IBA, kde proběhne revize hlášení – kontrola údajů, případně další komunikace s lékařem. Hlášení AE/SAE může být odesíláno na PV oddělení držitele registrace dle PV smlouvy.

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

Není vyžadováno.

11. Zaškolení center a zahájení sběru dat

Centrum/investigátorům je poskytnut technický manuál k databázi.

Proběhlo školení zapojených center prostřednictvím telekonferenčního zařízení ve dvou termínech. Školení investigátorů na problematiku ochrany osobních údajů v rámci studie bude probíhat proškolením Směrnice o zpracování osobních údajů dodané správcem, Publikační pravidla

Vedoucí center budou schvalovat použití dat daného centra a jejich účel. Dílčí analytické výstupy budou vždy potvrzeny prostřednictvím hlasovací aplikace. Roční souhrnné výstupy budou automaticky prováděny

na datech všech center bez potřeby přímého souhlasu; tyto výstupy schvaluje před uveřejněním řídicí výbor Registru.

Prezentované výstupy (např. na stránkách projektu) mohou sloužit jako podklad pro publikaci, je nutné vždy uvést zdroj.

12. Harmonogram

12.1. Harmonogram sběru dat

Při nasazení léčby a při switchi z jiného preparátu se založí Vstupní formulář.

Follow-up – intervaly sběru dat jsou rozdílné dle typu preparátu a roku:

	rok léčby	počet kontrol
adalimumab	á 12 týdnů	4
golimumab	á 12 týdnů	4
infliximab	cca 2-8-16-24-32-40-48	cca 7
ustekinumab	á 12 týdnů	4
vedolizumab	cca 2-8-16-24-32-40-48	cca 7

Při ukončení léčby nebo při switchi na jiný preparát se vyplní Ukončovací formulář.

12.2. Harmonogram projektu

Proces	Zodpovědná osoba	Termín
Vytvoření protokolu	Jelínková, Hejduk, Bortlík, Frölich	listopad - prosinec 2015
Schválení protokolu	Bortlík, Lukáš	prosinec 2015
Vytvoření a schválení inf. souhlasu	Bortlík, Jelínková	listopad 2015
Vytvoření CRF	Bortlík, Baranová	listopad-prosinec 2015
Schválení MEK	Jelínková	leden 2015

Nahlášení projektu na SUKL	Jelínková	únor 2016
Vytvoření eCRF	Jobánková, Pavlík	prosinec – únor 2015/2016
Schválení eCRF	Bortlík, Lukáš	leden 2016
Školení center	Lukáš, Bortlík, Jelínková, Stáňa, Pavlík	březen 2016
Zahájení sběru dat	lékaři center	leden-duben 2016
Smluvní zajištění	Jelínková, Hejduk	listopad 2015 - březen 2016
Reporting	Stáňa	od 1.4.2016 měsíčně

13. Kontrola a jištění kvality

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

14. Řízení rizik

Proces řízení rizik v projektu probíhá dle standartních operačních postupů vedených v rámci systému řízení jakosti IBA.

V rámci registru jsou zvažována následující rizika.

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 riziko. Rozpočet na projekt je definovaný a odsouhlasený na roční bázi. Protože jde o projekt dlouhodobý, prakticky z nedefinovaných termínem ukončení, 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.
Kvalita. Závisí na dostupnosti zdrojů a kvalifikaci týmu.	Nízké riziko. Projekt běží od roku 2016 bez závažnějších změn. IBA má zavedený integrovaný systém managementu jakosti v souladu s normami ČSN ISO/IEC 20000-1:2006 (o garanci kvality IT služeb), ČSN EN ISO 9001:2001/2009 (o managementu systému jakosti) a ČSN ISO/IEC 27001:2006 (o managementu bezpečnosti informací). Management systému jakosti i management poskytování IT služeb zůstávají i nadále implementovány a udržovány dle aktuálních verzí norem. Tým oddělení klinických projektů se zaměřuje též na řízení projektů klinického výzkumu a je proškolen ve správné klinické praxi (GCP).

15. Reference

- 1) Česká gastroenterologická společnost ČLS-JEP. <http://www.cgs-cls.cz/>
- 2) Pracovní skupina pro IBD. <http://www.ibd-skupina.cz/>