

DÍLČÍ SMLOUVA Č. 1 k rámcové smlouvě o spolupráci

uzavřené dne (dále jen „*smlouva*“) mezi níže uvedenými stranami:

Mezi:

Institut biostatistiky a analýz, s.r.o.

Se sídlem: Poštovská 68/3, Brno-město, 602 00 Brno

zastoupena: Ing. Petrem Brabcem, Ph.D.; jednatelem,

IČ: 02784114

DIČ: CZ02784114

zapsaná v obchodním rejstříku vedeném Krajským soudem v Brně, v oddílu C, vložce 82448

Bankovní spojení: Raiffeisenbank a.s.

č. účtu: xxxxxxxxxxxx

(Dále také „IBA“)

a

Fakultní nemocnice Plzeň

se sídlem: Edvarda Beneše 1128/13, 305 99 Plzeň-Bory

zastoupena: MUDr. Václavem Šimánkem, Ph.D., ředitelem

IČ: 00669806

DIČ: CZ00669806

bankovní spojení: Česká národní banka

č. účtu: 3373931/0710

(Dále jen „Nemocnice“).

Strany této dílčí smlouvy v souladu s čl. VII. odst. 2. smlouvy uzavírají tuto dílčí smlouvu č. 1, na jejímž základě a za stanovených podmínek se bude Nemocnice účastnit vkládání a analýzy dat vztahujícího se k dále specifikovanému projektu:

1. Název projektu: Registr primárních imunodeficiencí.
2. Zkrácený název projektu: PID.
3. Účel projektu: sběr epidemiologických a klinických dat o pacientech s primárními imunodeficiencemi a zejména vyhodnocení dat o charakteru léčby, intenzitě léčby a její efektivitě, klinické ale i nákladové.
4. Harmonogram projektu: dle platné verze protokolu projektu viz Příloha 1.
5. Struktura dat sbíraných v daném Registru: viz Příloha 2.
6. Osoby pověřená Nemocnicí dle čl. XII. odst. 1 smlouvy: xxxxxxxx
7. Kontaktní osoba za IBA: xxxxxxxx.

I. Průběh spolupráce

1.1. Nemocnice se touto smlouvou zavazuje vkládat dohodnutým způsobem a za podmínek sjednaných v této smlouvě do registru specifikovaného v přechodném bodě této smlouvy data o pacientech ve sjednaném rozsahu, specifikovaném obsahem dotčeného registru. IBA se zavazuje zaplatit nemocnici za činnost dle tohoto bodu smlouvy dále sjednanou odměnu.

1.2. V souladu s touto smlouvou poskytne IBA nemocnici přístup do databáze registru, a to formou vygenerování uživatelského účtu a přístupových hesel pro určené pracovníky Nemocnice. Registr bude pro nemocnici přístupný online prostřednictvím webových stránek na adrese: www.trials.cba.muni.cz
IBA umožní nemocnici vkládat do databáze registru relevantní data, a to způsobem dále popsáním touto smlouvou.

1.3. Pracovníci Nemocnice budou zadávat do registru relevantní data jejich přepisem ze zdravotnické dokumentace pacienta Nemocnice, a to pod unikátním číselným kódem (ID). Pracovník Nemocnice tak bude jedinou osobou, která bude schopna pacienta v registru dále identifikovat na základě tohoto unikátního kódu (ID), a to pouze užitím klíče, který mu umožní přiřadit unikátní číselný kód (ID) k osobě pacienta. Tento klíč vytvoří a bude mít ve výlučné dispozici pouze pracovník Nemocnice, což obě smluvní strany berou výslovně na vědomí. Nemocnice se zavazuje při změně lékaře odpovědného za správu identifikačního klíče zajistit předání tohoto klíče, tak aby nedošlo k jeho ztrátě, čímž by byla znemožněna identifikace pacienta v registru a další zadávání dat.

1.4. Smluvní strany se výslovně dohodly, že je IBA oprávněna kdykoli za trvání smluvního vztahu založeného touto smlouvou pozastavit nebo zcela ukončit fungování databáze registru, a to v částečném nebo i celém jejím rozsahu. V takovém případě se IBA zavazuje nemocnici předem písemně informovat.

1.5. Pokud z jakéhokoli důvodu dojde k ukončení smluvního vztahu založeného touto smlouvou, zavazuje se IBA relevantní data zadaná pracovníkem Nemocnice do registru zálohovat. Pro úplnost pak obě strany shodně konstatují, že i po ukončení smluvního vztahu založeného touto smlouvou je IBA nadále oprávněna ke zpracování relevantních dat zadaných pracovníkem Nemocnice do registru za dobu trvání tohoto smluvního vztahu.

II. Zásady práce s daty

2.1. Nemocnice je zcela oprávněna před zahájením sběru relevantních dat nechat tento schválit vlastní etickou komisí, přičemž se IBA zavazuje poskytnout nemocnici při projednávání záležitosti před etickou komisí veškerou součinnost. O potřebě součinnosti se Nemocnice zavazuje IBA informovat, a to s dostatečným předstihem, aby se IBA mohla na projednávání adekvátně připravit.

2.2. Relevantní data zadaná pracovníkem Nemocnice do databáze registru (dále jen „**primární data**“) není IBA oprávněna bez souhlasu Nemocnice předávat třetím osobám, ani těmto k primárním datům neumožní přístup.

2.3. IBA je oprávněna zpracovávat primární data do podoby tzv. **automatických reportů**, tedy do podoby souhrnných statistických výstupů. IBA se zavazuje zasílat nemocnici, v případě její žádosti, automatické reporty generované výlučně na základě relevantních dat dané Nemocnice, a to

v oboustranně prokazatelně odsouhlasené periodicitě. Nemocnice je oprávněna automatické reporty užívat, ať už zcela nebo z části, pro svoji vlastní potřebu, stejně jako pro účely vědecké či vzdělávací.

2.4. Na základě výslovného souhlasu Nemocnice je IBA dále oprávněna zpracovávat primární data do podoby **individualizovaných statistických výstupů**, Nemocnice souhlasí se zpracováním dat k vytváření následujících výstupů:

- a) Analytické výstupy pro zástupce odborné společnosti a zástupce odborné veřejnosti.
- b) Analytické výstupy a reporty pro sponzory projektu.
- c) Publikace výsledků studie dle publikačních pravidel popsanych v Příloze 1.

Pokud bude mít Nemocnice zájem obdržet individualizovaný statistický výstup, obrátí se na IBA, která nemocnici tento výstup na vyžádání zašle v předem dohodnutém termínu. Nemocnice je oprávněna individualizovaný statistický výstup užívat v rozsahu a způsobem stanoveným dohodou stran. Tyto specifické analýzy budou prováděny po dohodě s IBA vč. návrhu nákladů a termínu dodání. Výslovný souhlas za nemocnici dle první věty tohoto bodu smlouvy je oprávněna udělit xxxxxxxxxx, s čímž Nemocnice výslovně souhlasí.

2.5. IBA je dále oprávněna zpracovávat primární data Nemocnice samostatně nebo společně s primárními daty jiných zdravotnických zařízení podílejících se na registru, a to do podoby **souborných statistických výstupů**. S těmito soubornými statistickými výstupy je IBA oprávněna disponovat bez dalšího souhlasu Nemocnice.

2.6. Pro vyloučení pochybností smluvní strany shodně konstatují, že jejich spolupráce dle této smlouvy nezakládá ve vztahu k databázi registru spoluautorství ze strany Nemocnice ve smyslu autorského práva. Pokud by však v budoucnu kdokoli tento charakter vzájemné spolupráce zpochybňoval, dohodly se smluvní strany z opatrnosti na tom, že se Nemocnice tímto vzdává veškerých případných majetkových práv, která by mu ve smyslu platné právní úpravy z titulu spoluautorství mohla vzniknout.

2.7. Pokud v rámci registru vytvoří IBA výstup (zejména bod 2.3, 2.4, 2.5 smlouvy), který bude naplňovat charakter autorského díla, uděluje tímto nemocnici oprávnění v užití díla nebo jeho části mající původ v relevantních datech Nemocnice, a to pro vlastní potřebu Nemocnice, nebo k účelům vědeckým či vzdělávacím. Nemocnice je však povinna zajistit, aby při publikaci či jiném dalším užití statistických výstupů zpracovaných IBA nedošlo k jejich dezinterpretaci, zkreslení či jinému užití, které by mohlo vyvolat klamavý dojem o obsahu statistického výstupu.

III.

Podmínky provádění činnosti nemocnicí

3.1. Nemocnice prohlašuje, že disponuje dostatečně odborně vzdělanými a kvalifikovanými lékařskými i nelékařskými zdravotnickými pracovníky (dále jen „Pověřená osoba“) k tomu, aby mohla řádně splnit své povinnosti vyplývající z této smlouvy. Nemocnice je povinná na své náklady a svou odpovědnost si zajistit veškerá povolení a oprávnění, jež jsou potřebná k plnění jeho závazků podle této smlouvy.

3.2. Nemocnice je odpovědná za řádné a včasné vkládání primárních dat do registru, za úplnost dat a kvalitu dat. Data budou sbírána na základě písemného informovaného souhlasu pacienta (v podobě a ve znění navrženém nebo odsouhlaseném IBA) po předchozím poučení pacienta ze strany Pověřené osoby Nemocnice a tento informovaný souhlas bude součástí zdravotnické dokumentace pacienta.

3.3. Při provádění činností a poskytování služeb dle této smlouvy je Nemocnice vázána případnými příkazy, pokyny a požadavky (dále souhrnně jen „**pokyn**“) IBA. Nemocnice je však, prostřednictvím svých Pověřených osob, vždy povinna IBA upozornit na případnou nevhodnou povahu takového pokynu a nevhodnost či neúplnost IBA poskytnutých informací a svůj názor odůvodnit. IBA je dále také oprávněn kontrolovat činnost Nemocnice dle této smlouvy.

3.4. Nemocnice se tímto zavazuje při plnění povinností vyplývajících z této smlouvy jednat v souladu s příslušnými právními předpisy, jakož i se všemi etickými pravidly.

3.5. Nemocnice se tímto zavazuje, že bude dodržovat a postupovat v souladu s platným protokolem projektu a v souladu s příručkou uživatele (školícím manuálem) k zadávání klinických dat do elektronického sběrného systému dat.

3.6. Nemocnice je povinna postupovat při své činnosti s odbornou péčí a obstarávat v této smlouvě popsané záležitosti pro IBA řádně a včas tak, aby IBA při své činnosti neutrpěl jakoukoliv újmu. Nemocnice je plně odpovědná za správnost a kompletnost údajů zadávaných do elektronického sběrného systému dat.

3.7. Nemocnice provádí činnost, k níž se touto smlouvou zavázala osobně, a to v zastoupení svými zaměstnanci, nebo prostřednictvím Nemocnice zvolené třetí osoby, za jejíž činnost však odpovídá ve stejném rozsahu, jako by ji vykonávala sama. Nemocnice je povinná tuto osobu zavázat povinností mlčenlivosti a respektováním práv IBA nejméně ve stejném rozsahu, v jakém je dle této smlouvy a platných právních předpisů zavázán sám.

IV.

Další práva a povinnosti smluvních stran

4.1. Smluvní strany se zavazují poskytovat si vzájemnou součinnost při provádění činnosti dle této smlouvy.

4.2. Nemocnice se zavazuje ochraňovat veškeré zájmy IBA, které mu jsou nebo musejí být známy, týkající se předmětu této smlouvy a včas informovat IBA o všech skutečnostech, které mohou být podstatné pro předmět této smlouvy a činnost IBA.

4.3. Smluvní strany výslovně potvrzují, že realizace této smlouvy není smluvními stranami vnímaná ani zamýšlená jako prostředek k přesvědčování či motivaci k užívání, předepisování nebo jiné podpoře léků, nebo k jakémukoli ovlivňování poskytování zdravotních služeb jednotlivým pacientům, případně jako přímé nebo nepřímé ovlivňování jakýchkoli odborných rozhodnutí. Zároveň smluvní strany výslovně potvrzují, že z titulu této smlouvy na straně IBA nevznikají žádné jiné povinnosti nebo závazky kromě povinností výslovně ve smlouvě uvedených.

V.

Odměna nemocnice

5.1. Za řádnou činnost Nemocnice dle této smlouvy se IBA zavazuje hradit nemocnici sjednanou odměnu, a to v závislosti od počtu validně vyplněných formulářů, kdy výše odměny za 1 ks formuláře (dále jen „**dílčí odměna**“) je závislá od toho, za kterou návštěvu (vyšetření) příslušného pacienta v nemocnici je tento vyplňován.

5.2. Konkrétní výše dílčí odměny je specifikována v příloze č. 3: Výše odměny zhotovitele a způsob její úhrady (dále jen „**příloha č.3**“), která tvoří nedílnou součást této smlouvy. Veškeré ceny jsou

přítom uvedeny bez daně z přidané hodnoty (DPH), jež bude účtována dle platných právních předpisů.

5.3. IBA je oprávněn tuto přílohu č. 3 jednostranně měnit, přičemž je povinen nemocnici o této změně informovat na e-mail uvedený v záhlaví této smlouvy nejpozději 14 dnů před jeho účinností. Nemocnice je oprávněna ve lhůtě 14 dnů ode dne, kdy mu bude doručena informace dle předchozí věty, vypovědět závazek z této smlouvy s účinností ke dni účinnosti změny aktuálního ceníku. Pokud Nemocnice nevyužije práva výpovědi dle předchozí věty, dochází dnem účinnosti změny aktuálního ceníku ke změně závazku z této smlouvy ve znění nového aktuálního ceníku.

VI.

Další podmínky spolupráce na daném registru

6.1. Strany této dílčí smlouvy výslovně konstatují, že ustanovení této dílčí smlouvy odchylovající se od rámcové smlouvy, příp. od protokolu projektu (Přílohy č. 1) mají před touto smlouvou a protokolem přednost.

VII.

Ostatní ujednání

7.1. Tato smlouva se uzavírá na dobu trvání projektu PID.

7.2. Každá smluvní strana je oprávněna tuto smlouvu písemně vypovědět, a to i bez uvedení důvodu. Výpovědní doba činí 3 měsíce a začíná běžet prvním dnem měsíce následujícího po doručení písemné výpovědi druhé smluvní straně.

7.3. Tuto smlouvu je možné měnit či doplňovat výlučně písemnou formou se souhlasem obou smluvních stran.

7.4. Tato smlouva nabývá platnosti dnem jejího podpisu oběma smluvními stranami a účinnosti dnem jejího zveřejnění v registru smluv dle zákona č. 340/2015 Sb.

7.5. Tato smlouva je vyhotovena ve 2 stejnopisech, z nichž každá smluvní strana obdrží po jednom.

7.6. Smluvní strany prohlašují, že tato smlouva vyjadřuje jejich pravou, svobodnou, vážnou a úplnou vůli, prostou omylů. Na důkaz shora uvedeného připojují oprávnění zástupci smluvních stran své podpisy.

Přílohy:

- Příloha č. 1: Protokol projektu
- Příloha č. 2. Struktura sbíraných dat – obchodní tajemství
- Příloha č. 3: Výše odměny nemocnice a způsob její úhrady

V Brně dne

V Plzni dne

Institut biostatistiky a analýz, s.r.o.

Ing. Petr Brabec, Ph.D., jednatel

Fakultní nemocnice Plzeň

MUDr. Václav Šimánek, Ph.D., ředitel

PŘÍLOHA Č. 3

VÝŠE ODMĚNY ZHOTOVITELE A ZPŮSOB JEJÍ ÚHRADY

K dílčí smlouvě uzavřené dne mezi níže uvedenými subjekty:

Institut biostatistiky a analýz, s.r.o.

Se sídlem: Poštovská 68/3, Brno-město, 602 00 Brno

zastoupena: Ing. Petrem Brabcem, Ph.D.; jednatelem,

IČ: 02784114

DIČ: CZ02784114

zapsaná v obchodním rejstříku vedeném Krajským soudem v Brně, v oddílu C, vložce 82448

Bankovní spojení: Raiffeisenbank a.s.

č. účtu: xxxxxxxxxxxx

(Dále také „IBA“)

a

Fakultní nemocnice Plzeň

se sídlem: Edvarda Beneše 1128/13, 305 99 Plzeň-Bory

zastoupena: MUDr. Václavem Šimánkem, Ph.D., ředitelem

IČ: 00669806

DIČ: CZ00669806

bankovní spojení: Česká národní banka

č. účtu: 3373931/0710

(Dále jen „Nemocnice“).

1. Za řádnou činnost nemocnice dle této smlouvy se IBA zavazuje hradit nemocnici sjednanou odměnu, a to v závislosti od počtu validně vyplněných formulářů. Konkrétně pak výše dílčí odměny činí:

za 1 ks formuláře xxxxxxx (vstupní diagnóza, léčba mimo HAE, ATAKY nebo profylaxe HAE).

Veškeré ceny jsou přitom uvedeny bez daně z přidané hodnoty (DPH), jež bude účtována dle platných právních předpisů.

2. Celková odměna bude nemocnici hrazena IBA jednou za rok, a to vždy v prvním čtvrtletí následujícího roku. s tím, že její konkrétní výše bude odpovídat součtu veškerých dílčích odměn, na které vznikl nemocnici v daném období nárok za veškeré jím validně vyplněné formuláře, pokud vedoucí centra nerozhodne jinak. Podkladem pro celkovou výši odměny za příslušné období bude výstup s počty validně vyplněných formulářů z databáze projektu provedených v tomto relevantním období, který sestaví IBA.
3. IBA je povinen zaplatit na základě daňového dokladu vystaveného nemocnicí s datem uskutečnění zdanitelného plnění k poslednímu dni období, za které se odměna dle předchozího bodu platí, dohodnutou odměnu na účet nemocnice uvedený v záhlaví této smlouvy.

4. Odměna je nemocnici vyplácena nejpozději ve lhůtě 60 dnů ode dne ukončení období, za které se tato dle bodu 7.2 tohoto článku smlouvy platí pod podmínkou, že nemocnice včas předá IBA za příslušné období veškeré informace a podklady ve smyslu této smlouvy, zejména ty, jež jsou potřebné ke stanovení výše odměny.
5. Jestliže kterýkoliv daňový (účetní) doklad nebude vystaven řádně, je IBA oprávněn tento nemocnici vrátit, přičemž do doby doručení řádného daňového (účetního) dokladu IBA není v prodlení s placením odměny. Odměna je pak splatná ve lhůtě 14 dnů ode dne doručení řádného daňového (účetního) dokladu
6. Nemocnice a IBA berou na vědomí, že správce daně zveřejňuje ode dne 1. 4. 2013 nespolehlivého plátce DPH v rejstříku nespolehlivých plátců DPH vedeném MF ČR a že IBA dle ZoDPH §109 odst. 3 ručí jako příjemce zdanitelného plnění k okamžiku jeho uskutečnění za nezaplacenou DPH z tohoto plnění.
7. Pokud v okamžiku uskutečnění zdanitelného plnění je nemocnice vedena v rejstříku nespolehlivých plátců DPH, anebo nastane některá z jiných skutečností rozhodných pro ručení IBA, je IBA oprávněn zaplatit nemocnici pouze cenu bez DPH a DPH odvést příslušnému správci daně dle platných právních předpisů. O provedené úhradě DPH správci daně bude IBA nemocnici informovat kopií oznámení pro správce daně dle §109 a) ZoDPH bez zbytečného odkladu.

V Brně dne

Institut biostatistiky a analýz, s.r.o.

Ing. Petr Brabec, Ph.D., jednatel

CREDIT – ČESKÝ REGISTR IBD PACIENTŮ NA BIOLOGICKÉ TERAPII

Protokol

Datum vydání: **13.06.2018**

Číslo protokolu: **IBA1062**

Autor: **xxxxxxxxxx**

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.

Obsah

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

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

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 Registry of IBD patients on biological Therapy)
Zkrácený název projektu		CREdIT
Očekávaná délka projektu (datum od-do)		neurčito
Číslo protokolu		IBA1062
Odborný garant	Jméno a příjmení	xxxxxxxxxxxx
	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	xxxxxxxxxxxxxxxx
	Data manažer	xxxxxxxxxxxxxxxx
	Analytik	xxxxxxxxxxxxxxxx
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 Řídicího 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 zpracování 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.

Správce 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 uložená 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 PhV 3 verze 3 SÚKL, (§ 3a odst. 2 ZoL), se jedná o neintervenci peregistrační 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

Centrům/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
infiximab	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	xxx	listopad - prosinec 2015
Schválení protokolu	xxx	prosinec 2015
Vytvoření a schválení inf. souhlasu	xxx	listopad 2015
Vytvoření CRF	xxx	listopad-prosinec 2015
Schválení MEK	xxx	leden 2015
Nahlášení projektu na SUKL	xxx	únor 2016
Vytvoření eCRF	xxx	prosinec – únor 2015/2016
Schválení eCRF	xxx	leden 2016
Školení center	xxx	březen 2016
Zahájení sběru dat	xxx	leden-duben 2016
Smluvní zajištění	xxx	listopad 2015 - březen 2016
Reporting	xxx	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 standardních 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/>

