VILP vysoce inovativní léčivé přípravky

IBA KZP

REGISTR AVASTIN (BEVACIZUMAB)

u pacientek s metastatickým, rekurentním nebo perzistentním karcinomem děložního čípku, u kterých není indikována léčba operační a/nebo radioterapie

PROJEKTOVÁ DOKUMENTACE

Verze ze dne: **18. 10. 2017**
Autor:
PhDr. Karel Hejduk (IBA MU)
Schválil:
Národní radou VILP schváleno dne 18. 10. 2017 ve smyslu připomínek zaimplementovaných v této verzi č. 1
Verze: **1.0**

ŘÍZENÍ DOKUMENTU

Záznam změn

Datum	Autor	Verze	Popis změny
25.9.2017	[redacted]	0.1	Příprava návrhu Projektové dokumentace a CRF
27.9.2017		0.2	Příprava statistické rozvahy
2.10.2017		0.3	Kontrola projektové dokumentace
2.10.2017		0.4	Kontrola projektové dokumentace
2.10.2017		0.5	Zapracovány připomínky ze strany ČOS a Roche
8.10.2017		0.6	Úprava statistické rozvahy
13.10.2017		0.7	Zapracovány připomínky ze strany NR VILP v režimu změn
18.10.2017		1.0	Schválení projektové dokumentace

Recenzenti

Jméno	Pozice, firma
[redacted]	

Princip

Tento dokument má dynamickou podstatu, to tedy znamená že na jeho tvorbě může pracovat několik autorů i recenzentů současně s tím, že každá změna je zaznamenána. Informace o vývoji jsou průběžně doplňovány. Hlavní výhodou je jednotnost a transparentnost, současně odpadá množství nekonzistentních formátů a dokumentů.

[redacted]

OBSAH

1. Základní vlastnosti projektu 5
1.1. Registr Avastin 5
1.2. Projektový management 5
1.3. Jazyk 5
1.4. Stručný interní popis projektu 5
1.5. Garanti projektu 6
1.6. SLA – požadavky na dostupnost služby 6
1.7. Sběr dat 6
1.8. Sledované terapeutické postupy 7
2. Spolupracující poskytovatelé zdravotních služeb (PZS) 7
3. Představení projektu 8
3.1. Úvod 8
3.2. Cíle projektu 9
3.3. Časový plán sledování 9
4. Informovaný souhlas, etická komise 10
4.1. Informovaný souhlas 10
4.2. Souhlas etické komise 10
5. Důvěrnost dat 10
5.1. Sbírané osobní údaje pacientů – anonymní data 10
5.2. Vlastnictví dat a pravidla využití dat 10
6. Ukládání dat / management 10
6.1. Požadavky na on-line výpočty parametrů 11
6.2. Požadavky na validaci dat 11
6.3. Požadavky na pravidelný reporting 11

6.4. Pacientský přístup 11

7. Grafika, propagace, materiály 11

7.1. Vstupní adresa do registru 11

7.2. Webový portál 11

7.3. Manuál 11

7.4. Leták, Logo 11

8. Analýza dat 12

8.1. Cílové parametry hodnocení 12

8.2. Metodika statistického zpracování 12

8.3. Statistická rozvaha nad velikostí souboru hodnocených pacientů 13

8.4. Návrh závěrečného hodnocení výsledků - rozvaha 14

9. Přístup k datům 15

9.1. Požadavky na přístup k datům 15

9.2. Požadavky na reporting 15

10. Harmonogram 15

11. Souhlas se zveřejněním projektové dokumentace 16

12. Doporučený způsob vykazování 16

13. Seznam použitých zkratek 16

[redacted]

PŘÍLOHY

1. **CRF – návrh protokolu na sběr dat - registr AVASTIN (bevacizumab)** v kombinaci s cisplatinou a paklitaxelem (popřípadě s topotekanem a paklitaxelem, u pacientek, kterým nemůže být podaná léčba cisplatinou) k léčbě pacientek s metastatickým, rekurentním nebo perzistentním karcinomem děložního čípku, u kterých není indikována léčba operační a/nebo radioterapie. Pokud je nutno přerušit nebo ukončit podávání jedné nebo více složek kombinovaného režimu, je možno pokračovat v léčbě bevacizumabem, pokud je podávání bevacizumabu samotného dobře snášeno. Léčba bevacizumabem se ukončuje při zjištění progrese či při netoleranci léčby bevacizumabem.

1. Základní vlastnosti projektu

1.1. Registr Avastin (bevacizumab) v systému sběru a vyhodnocení dat vysoce inovativního léčivého přípravku (VILP) podle úhradového omezení stanoveného SUKL v kombinaci s cisplatinou a paklitaxelem (popřípadě s topotekanem a paklitaxelem, u pacientek, kterým nemůže být podaná léčba cisplatinou) k léčbě pacientek s metastatickým, rekurentním nebo perzistentním karcinomem děložního čípku, u kterých není indikována léčba operační a/nebo radioterapie. Pokud je nutno přerušit nebo ukončit podávání jedné nebo více složek kombinovaného režimu, je možno pokračovat v léčbě bevacizumabem, pokud je podávání bevacizumabu samotného dobře snášeno. Léčba bevacizumabem se ukončuje při zjištění progrese či při netoleranci léčby bevacizumabem.

1.2. Projektový management

Instituce	Jméno	Kontakt
IBA LF MU	[redacted]	[redacted]@iba.muni.cz
KZP	[redacted]	[redacted]@kancelarzp.cz

1.3. Jazyk

Dokumentace	Systém pro sběr dat	Výsledky, analýzy, publikace
český	český	český

1.4. Stručný interní popis projektu

Projekt (sběr dat v registru) přináší řešení týkající shromažďování a hodnocení dat z reálné klinické praxe při používání tzv. Vysoce inovativního přípravku (VILP) **Avastin (bevacizumab)**, a to ve smyslu ust. § 39d zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění, ve znění pozdějších předpisů.

IBA LF MU se v rámci spolupráce s KZP zavazuje zejména k činnosti směřující k vytvoření a správě informačního systému pro sběr dat (TrialDB) o přípravku **Avastin (bevacizumab)**, tedy nástroje pro shromažďování a hodnocení dat z reálné klinické praxe a dále k managementu

sběru těchto dat a jejich zpracování do formy předem definovaného výstupu a to konkrétně z dat u pověřených poskytovatelů zdravotní péče vyjmenovaných níže v období **od října 2017** po nezbytně nutnou dobu vyžadovanou pro naplnění dikce zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění, ve znění pozdějších předpisů.

1.5. Garanti projektu

[redacted]

Financování projektu

Plátci zdravotní péče (PZP)

Roche s. r.o. – smlouva s Kanceláří zdravotního pojištění

1.6. SLA – požadavky na dostupnost služby

Standardní SLA, s definovanou dostupností 99,5%.

1.7. Sběr dat

Sběr dat zohledňuje požadavky podle §43 (viz níže) vyhlášky 376 z roku 2011, jež se týkají rozsahu údajů předávaných zdravotním pojišťovnám a držiteli o rozhodnutí o registraci VILP.

Citace § 43 vyhlášky: „Specializované pracoviště předává osobám podle § 39f odst. 2 zákona údaje podle § 42 odst. 1. Těmito údaji jsou vždy alespoň:

a) informace o pacientovi - věk, pohlaví, diagnóza, současný výskyt ostatních nemocí,
b) diagnostické údaje o průběhu a léčbě nemoci,
c) informace o předchozí léčbě,
d) identifikační údaje specializovaného pracoviště,
e) informace o léčbě vysoce inovativním přípravkem:

1. datum zahájení terapie,
2. název použitého vysoce inovativního přípravku a kód přidělený Ústavem,
3. vstupní hodnoty sledovaných parametrů v době zahájení terapie,
4. dávkování, změny v dávkování v průběhu terapie a důvody těchto změn,
5. nežádoucí účinky, závažnost a zhodnocení jejich dopadu na pokračování léčby,
6. datum ukončení terapie, důvod ukončení,
7. způsob a období následného sledování po ukončení terapie
8. následná terapie po ukončení léčby.

Bude se jednat o kontinuální retrospektivní sběr dat. Elektronicky on-line.
Za úplnost, správnost a včasné vyplnění dat podléhajících sběru odpovídá pověřený lékař specializovaného centra.

1.8. Sledované terapeutické postupy

Hlavní přípravek (sledovaný a hodnocený VILP): Avastin (bevacizumab)

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0028396	AVASTIN 25 MG/ML	25MG/ML INF CNC SOL 1X4ML
0028397	AVASTIN 25 MG/ML	25MG/ML INF CNC SOL 1X16ML

Ostatní přípravky, popř. **další terapeutické postupy** (neprobíhá hodnocení léčby těmito LP - sledováno informativně jako tzv. předchozí a následná terapie, komedikace)

Klíčová slova: VILP, NÁDOR, ČÍPEK, CERVIX, AVASTIN, BEVACIZUMAB

2. Spolupracující poskytovatelé zdravotních služeb (PZS)

Poskytovatel zdravotních služeb (viz tab. 1) se zavazuje poskytovat bezplatně klinická data o vykázaných zdravotních službách v minimálním rozsahu údajů o registraci VILP, definovaném v ust. § 43 vyhlášky č. 376/2011 Sb. a zohledněném v Protokolu o sběru dat, jež je přílohou č. 1 této projektové dokumentace, do TrialDB nejpozději do jednoho měsíce po měsíci, kdy byl soubor předán zdravotním pojišťovnám.

Tabulka 1: Seznam maximálně možného počtu poskytovatelů zdravotních služeb včetně pověřených odpovědných odborníků*

Název pracoviště	Označení (pro ID pacientů)
Fakultní nemocnice Motol	FNM
Masarykova nemocnice Ústí nad Labem	MNUL
Fakultní nemocnice Ostrava	FNOV
Fakultní nemocnice Plzeň	FNP
Fakultní nemocnice Brno - Bohunice	FNBB
Fakultní nemocnice Hradec Králové	FNHK
Fakultní nemocnice Olomouc	FNOL
Multiscan Pardubice	PCE
Všeobecná fakultní nemocnice v Praze	VFN
Nemocnice na Bulovce	NNB
Thomayerova nemocnice	TN
Krajská nemocnice Liberec	KNL
Krajská nemocnice T. Bati Zlín	KNZ
Masarykův onkologický ústav Brno	MOU
Fakultní nemocnice U sv. Anny	FUSA
Nemocnice České Budějovice a.s.	NCB
Nemocnice Jihlava o.p.	NJH
Radioterapie a.s. N. Jičín	NJI
Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha	FNKV
Nemocnice na Homolce	NNH

***seznam pracovišť uvedených v Projektové dokumentaci nezavazuje jednotlivé zdravotní pojišťovny k uzavření smluv o úhradě VILP v rámci tzv. dodatků ke smlouvám o úhradě centrové péče.**

3. Představení projektu

3.1. Úvod

Bevacizumab se váže na protein zvaný vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), klíčový mediátor vaskulogeneze a angiogeneze, a tím inhibuje vazbu VEGF na jeho receptory, receptor Flt-1 (VEGFR-1) a KDR (VEGFR-2) na povrchu endotelových buněk.

Neutralizace biologické aktivity vede k regresi nádorové cévní sítě, normalizuje přetrvávající cévní síť a brání vzniku nových nádorových cév, a tím inhibuje růst nádoru.

Rozhodnutím SUKL ze dne 24. srpna 2017 byla stanovena dočasná úhrada přípravku Avastin (bevacizumab) na 24 měsíců v níže uvedeném indikačním omezení v režimu VILP, což klade na základě dikce zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění, ve znění pozdějších předpisů zejména Vyhlášky č. 376 z roku 2011 povinnosti pro Specializovaná pracoviště, držitele registrace a zdravotní pojišťovny ve smyslu sběru a vyhodnocení dat konkrétního VILP.

SÚKL stanovuje podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:

S

P: bevacizumab je hrazen v kombinaci s cisplatinou a paklitaxelem (popřípadě s topotekanem a paklitaxelem, u pacientek, kterým nemůže být podaná léčba cisplatinou) k léčbě pacientek s metastatickým, rekurentním nebo perzistentním karcinomem děložního čípku, u kterých není indikována léčba operační a/nebo radioterapie. Pokud je nutno přerušit nebo ukončit podávání jedné nebo více složek kombinovaného režimu, je možno pokračovat v léčbě bevacizumabem, pokud je podávání bevacizumabu samotného dobře snášeno. Léčba bevacizumabem se ukončuje při zjištění progrese či při netoleranci léčby bevacizumabem.

3.2. Cíle projektu

Cílem vytvoření „Registru Avastin (bevacizumab)" k léčbě dospělých pacientek s metastatickým, rekurentním nebo perzistentním karcinomem děložního čípku, u kterých není indikována léčba operační a/nebo radioterapie za respektování podmínek úhrady stanovených SÚKL, je vytvoření databáze, její vedení (správa), sběr a následné zpracování dat o vysoce inovativním léčivém přípravku, jakožto nástroje pro shromažďování a hodnocení dat z reálné klinické praxe při používání VILP, a to ve smyslu ustanovení § 39d zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění, ve znění pozdějších předpisů.

3.3. Časový plán sledování

Sběr a vyhodnocení dat VILP Avastin (bevacizumab) bude probíhat v období od **října 2017** po nezbytně nutnou dobu vyžadovanou pro naplnění dikce zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění, ve znění pozdějších předpisů. Do registru budou doplněna data pacientek, které odpovídají indikačnímu omezení a jejichž léčba byla zahájena před spuštěním registru VILP.

Detailní plán sběru a vyhodnocení dat – viz Harmonogram (část 10).

4. Informovaný souhlas, etická komise

4.1. Informovaný souhlas

Informovaný souhlas při tomto typu sběru dat, retrospektivní, neintervenční sledování, není vyžadován. Dále je podle ustanovení §42 odst. 3 vyhlášky 376/2011 sb. potřeba zajistit, že „Pojištěnec musí být před léčbou vysoce inovativním přípravkem specializovaným pracovištěm náležitě poučen a informován. Provedení poučení se zaznamená do zdravotnické dokumentace vedené o pojištěnci; záznam podepíše lékař, který poučení provedl, a pojištěnec. Součástí poučení musí být především informace

a) o názvu vysoce inovativního přípravku,
b) o době trvání dočasné úhrady,
c) o dopadech uplynutí dočasné úhrady na další léčbu pacienta,
d) o výši nejvyšší ceny pro konečného spotřebitele,
e) o výši dočasné úhrady a
f) o tom, že se jedná o vysoce inovativní přípravek."

4.2. Souhlas etické komise

Souhlas etické komise obecně při tomto typu sběru dat, retrospektivní, neintervenční sledování, není vyžadován. Každé centrum postupuje dle interních pravidel každého poskytovatele zdravotních služeb zahrnutého ve sběru dat.

5. Důvěrnost dat

5.1. Sbírané osobní údaje pacientů – anonymní data

Pořadové číslo pacientky v konkrétním centru
Rok narození
Pohlaví

5.2. Vlastnictví dat a pravidla využití dat

Sbíraná data zůstávají ve vlastnictví zúčastněných poskytovatelů zdravotních služeb, využití dat bude řešeno v rámci smlouvy mezi poskytovatelem zdravotních služeb a KZP.

6. Ukládání dat / management

Data budou sbírána prostřednictvím informačního systému pro sběr dat o vysoce inovativních léčivých přípravcích (TrialDB). Jádrem systému je centrální úložiště anonymizovaných dat provozované v KZP a udržované IBA LF MU na základě smlouvy mezi těmito dvěma subjekty.

6.1. Požadavky na on-line výpočty parametrů

Součástí samostatného dokumentu (datamanagment plán, datavalidační plán)

6.2. Požadavky na validaci dat

Součástí samostatného dokumentu (datamanagment plán, datavalidační plán)

6.3. Požadavky na pravidelný reporting

Viz oddíl 8 Analýza dat a oddíl 9 Přístup k datům.

6.4. Pacientský přístup

Ne.

7. Grafika, propagace, materiály

7.1. Vstupní adresa do registru

http://vilp.kancelarzp.cz/

7.2. Webový portál

http://kancelarzp.cz

7.3. Manuál

Pro práci s informačním systémem bude připraven manuál. Manuály budou veřejně dostupné a budou distribuovány do všech center.

7.4. Leták, Logo

Ne

8. Analýza dat

8.1. Cílové parametry hodnocení

Pro výsledné hodnocení dat z registru AVASTIN CC (bevacizumab) byly stanoveny cílové parametry odpovídající již publikovaným v registrační studii GOG 240 (Tewari a kol., 2014, ClinicalTrials.gov NCT00803062). Bevacizumab je hrazen v kombinaci s cisplatinou a paklitaxelem (popřípadě s topotekanem a paklitaxelem, u pacientek, kterým nemůže být podaná léčba cisplatinou) k léčbě pacientek s metastatickým, rekurentním nebo perzistentním karcinomem děložního čípku, u kterých není indikována léčba operační a/nebo radioterapie. Pokud je nutno přerušit nebo ukončit podávání jedné nebo více složek kombinovaného režimu, je možno pokračovat v léčbě bevacizumabem, pokud je podávání bevacizumabu samotného dobře snášeno. Léčba bevacizumabem se ukončuje při zjištění progrese či při netoleranci léčby bevacizumabem.

1. **Primární cílový parametr hodnocení:**

- Přežití bez progrese onemocnění (PFS), definované jako čas od zahájení léčby do progrese onemocnění nebo úmrtí.

2. **Sekundární cílové parametry hodnocení:**

- Celkové přežití (OS) kalkulované jako časový interval od zahájení léčby do data úmrtí.
- Léčebná odpověď.
- Bezpečnost léčby – četnost a závažnost nežádoucích příhod.

8.2. Metodika statistického zpracování

Data budou sumarizována pomocí standardních popisných statistik a frekvenčních tabulek. Všechny sumární statistiky včetně vyhodnocení primárního a sekundárních cílů budou doplněny 95% intervaly spolehlivosti, které jsou standardním ukazatelem variability výsledných odhadů.

Závazným výstupem studie bude vyhodnocení primárního cílového parametru vzhledem k výsledkům publikovaným v registrační klinické studii. Pro srovnání přežití bez progrese onemocnění bude použit log-rank test pro jeden výběr na hladině významnosti testu

α=0,05. Nulovou hypotézou bude rovnost mediánů přežití bez progrese onemocnění (PFS) v populaci českých pacientů a v populaci pacientů v registrační studii. Jako referenční hodnota byla zvolena hodnota mediánu PFS 8,2 měsíce stanovená na vzorku n=227 pacientek léčených chemoterapií (cisplatinou a paclitaxelem či topotecanem a paclitaxelem) v kombinaci s bevacizumabem v registrační studii GOG 240 (Tewari a kol., 2014). Tato hodnota byla stanovena po 3,5 letech od náběru prvního pacienta do studie a 11 měsíců po ukončení náběru pacientů, medián délky sledování byl v té době 20.8 měsíců.

V registrační studii bylo primárním cílem celkové přežití pacientek. Z důvodu relativně dlouhého přežití (medián 17 měsíců) vzhledem k postupnému náběru pacientek a plánované délce sledování v registru VILP Avastin CC (18 měsíců v době první analýzy) bylo v registru VILP Avastin CC upřednostněno přežití bez progrese onemocnění (PFS) jako primární cíl.

V registrační studii byly hodnoceny jako samostatné rameno pacientky s chemoterapií cisplatinou a paclitaxelem v kombinaci s bevacizumabem (n=115) a pacientky s chemoterapií topotekanem a paclitaxelem v kombinaci s bevacizumabem (n=112). V publikaci GOG 240 (Tewari a kol., 2014) se neuvádí PFS pro tyto skupiny samostatně. Celkové přežití pacientek v těchto skupinách je však velmi podobné (17,5 měsíců a 16,2 měsíců).

Přestože zastoupení chemoterapie cisplatinou a topotexanem v českých podmínkách nelze předpokládat rovnoměrné jako v registrační studii, dle výsledků celkového přežití lze považovat zvolenou referenční hodnotu mediánu přežití bez progrese onemocnění 8,2 měsíce jako vhodný odhad.

8.3. Statistická rozvaha nad velikostí souboru hodnocených pacientů

Vzhledem k epidemiologii sledovaného onemocnění lze předpokládat, že do databáze AVASTIN CC (bevacizumab) v léčbě dospělých pacientek s metastatickým, rekurentním nebo perzistentním karcinomem děložního čípku, u kterých není indikována léčba operační a/nebo radioterapie, bude zařazeno 27 pacientek první rok a 54 pacientek druhý rok sledování. Za 1,5 roku, kdy proběhne první analýza dat, tak bude v registru zařazeno cca n=54 pacientek. Tento předpoklad byl spolu s avizovaným použitím log-rank testu podroben analýze síly testu (tzv. power analýze).

Výsledkem této analýzy je skutečnost, že při dosažitelné velikosti souboru n=54 pacientek, hladině významnosti testu α=0,05 a standardní síle testu 1-β=0,80 jsme schopni

jako statisticky významný identifikovat rozdíl v primárním cílovém parametru (mediánu přežití bez progrese onemocnění, PFS) ve výši 3,2 měsíce, což by jako výsledek odpovídalo hodnotě mediánu přežití bez progrese onemocnění u českých pacientek 5 měsíců (odpovídá identifikovatelnému HR=1,64). Menší rozdíl v mediánu přežití bez progrese onemocnění v podmínkách ČR a v populaci pacientů ve vybrané registrační studii nelze na základě předpokládané velikosti souboru českých pacientů a předpokládané doby sledování prokázat jako statisticky významný.

Uvedená velikost vzorku je předpokládána jako dosažitelná za období prvního roku a půl sledování pacientů. Řešením pro zvýšení síly testů je získání většího souboru pacientů a/nebo prodloužení sběru dat – za těchto okolností „rozlišovací síla" registru poroste.

Z uvedeného vyplývá následující:

- Při dosažitelném n=54 pacientů za 1,5 roku trvání studie je očekávaná síla výsledného testu relativně nízká, avšak bude možné posoudit vážné rozdíly mezi publikovanou registrační studií a klinickou praxí.
- Hlavními výstupy studie by měly být popisné statistiky doplněné 95% intervaly spolehlivosti a dále statistické testy prováděné na celém souboru pacientů, bez jeho další frakcionace.
- Předpokládaný soubor o rozsahu n=54 neumožní relevantní hodnocení indexových proměnných a ukazatelů používaných při hodnocení nákladové efektivity. Nicméně popisná kvantifikace nákladů na léčbu a detailní nákladová analýza budou možné.

8.4. Návrh závěrečného hodnocení výsledků - rozvaha

Analytický report projektu AVASTIN CC (bevacizumab) bude obsahovat zpracování dat projektu dle metodiky popsané v části 8.2. s důrazem na vyhodnocení primárního a sekundárních cílových parametrů hodnocení. Analytický report nebude obsahovat statistické srovnávací analýzy podsouborů celého souboru pacientů definovatelných na základě charakteristik pacientů – důvodem je nedostatečná síla testu vyplývající z očekávaného omezeného počtu pacientů v některých podskupinách. Popisné analýzy doplněné intervaly spolehlivosti možné budou.

Rozsah a termíny jednotlivých reportů budou dohodnuty podle požadavků všech zainteresovaných subjektů.

9. Přístup k datům

9.1. Požadavky na přístup k datům

Přístup k datům bude probíhat podle platné legislativy a na základě metodiky pro sběr a vyhodnocení VILP, která bude v souladu se „SMLOUVOU O ZAJIŠTĚNÍ SBĚRU DAT PRO ÚČELY DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI DLE § 39D ODST. 7 ZÁKONA Č. 48/1997 SB."

Příslušný dohodnutý kontakt z KZP, PZP, PZS, Roche [redacted])

9.2. Požadavky na reporting

Reporting bude probíhat podle platné legislativy a na základě metodiky pro sběr a vyhodnocení VILP, která bude v souladu se „SMLOUVOU O ZAJIŠTĚNÍ SBĚRU DAT PRO ÚČELY DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI DLE § 39D ODST. 7 ZÁKONA Č. 48/1997 SB."

Příslušný dohodnutý kontakt z KZP, PZP, PZS, Roche [redacted])

10. Harmonogram

Úkol	Kdo	Termín (Plán)
Vytvoření návrhu Projektové dokumentace	IBA LF MU ve spolupráci se zástupci KZP, ČOS a f. Roche	Do měsíce od vydání Rozhodnutí
Rada VILP - ustavení, projednání projektu, zápis	[redacted]	4.9.2017
Schválení Projektové dokumentace		18.9.2017
Vytvoření eCRF na sběr dat Avastin		Do měsíce od schválení PD
Smlouva KZP a Roche		Do měsíce od schválení PD
Smlouva KZP, IBA LF MU		Do měsíce od schválení PD
Smlouvy KZP, PZS		Průběžně od schválení PD
Začátek sběru dat u prvního PZS		Ihned po schválení KZP eCRF a související dokumentace dokládající plnění IBA LF MU

Provozní – dílčí reporty	[redacted]	Měsíčně do měsíce od spuštění eCRF
Analýza dat - první kompletní hodnotící report		Dodán nejméně 6měs. před ukončením dočasné úhrady

11. Souhlas se zveřejněním projektové dokumentace

Recenzenti vyjadřují souhlas s uveřejněním těch kapitol této projektové dokumentace, které nejsou označené jako důvěrné. K označení kapitol, které nebudou zveřejněny dojde na základě dohody mezi KZP a držitelem registrace.

12. Doporučený způsob vykazování

Poskytovatelé zdravotních služeb vykazující podle metodiky verze 6.2.22 budou využívat k identifikaci použití léčiva jako VILPu dokladu "Zvlášť účtované léčivé přípravky a ZP", kde u pole LZVL uvedou v souladu s metodikou písmeno "D" a do pole LVDG číslo diagnózy. Pro některé zdravotní pojišťovny je třeba použít i příslušný kód diagnostické skupiny v rámci ENP.

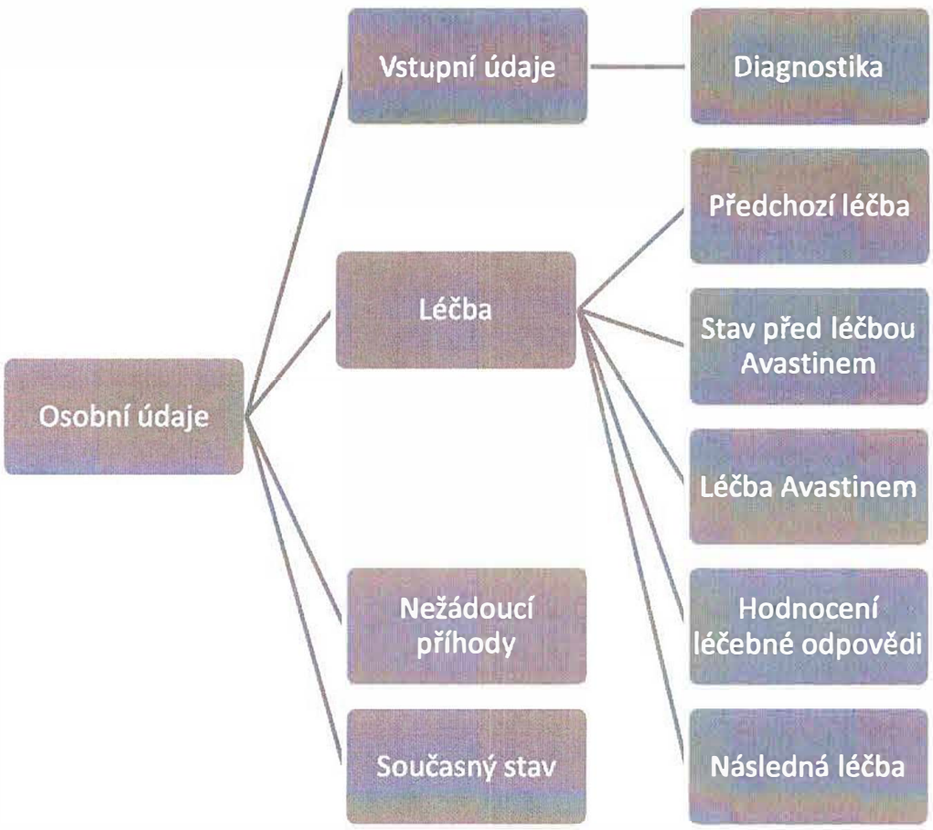
13. Seznam použitých zkratek

CRF ... Case Report Form- dotazník (protokol) používaný ve sběru dat
HR ... Hazard ratio (Poměr rizik)
IBA LF MU ... Institut biostatistiky a analýz Lékařské fakulty Masarykovy univerzity
MU ... Masarykova univerzita
KZP ... Kancelář zdravotního pojištění
NPM... nabytí právní moci
PZP ... Plátci zdravotní péče
PZS ... Poskytovatelé zdravotních služeb (zdravotnická zařízení)
TrialDB ... Systém na sběr dat
SLA ... Service level agreement
SÚKL ... Státní ústav pro kontrolu léčiv
SZP ... Svaz zdravotních pojišťoven
VILP ... Vysoce inovativní léčivý přípravek

VZP ... Všeobecná zdravotní pojišťovna

Příloha č. 1

Avastin (bevacizumab) u dg. CC



Osobní údaje

[formulář lze zadat jen jednou]

- ID pacienta [generováno databází]
- Rok narození [datum omezený na rok]
- Pohlaví [výběr]

- žena
- Centrum pacienta [automaticky dle přihlašovacích údajů]
- Lékař [automaticky dle přihlašovacích údajů]

Vstupní parametry a diagnostika

[formulář lze zadat jen jednou]

❖ **Diagnostika**

- Datum stanovení diagnózy nádoru [dd.mm.rrrr] (datum) *abs. min:"1.1.1900"*
- Věk v době diagnózy (roky) (celé číslo)
- MKN klasifikace
  - C53.0
  - C53.1
  - C53.8
  - C53.9
- FIGO klasifikace (výběr)
  - I
  - II
  - III
  - IV
- Histologický typ karcinomu (výběr)
  - Spinocelulární
  - adenokarcinom
  - Jiný typ
- Specifikujte jiný typ karcinomu (text) – *pokud výše jiné*

Léčba

[formulář lze zadat jen jednou]

❖ **Předchozí léčba**

- Operace (ano/ne)

- Specifikujte (text) – *pokud výše ano*
- Datum poslední chirurgické intervence související s diagnózou (dd.mm.rrrr) (datum) – *pokud výše ano*
- Radioterapie (ano/ne)
- Vyberte typ radioterapie (výběr) – *pokud výše ano*
  - Radioterapie samostatně
  - Chemoradioterapie
- Specifikujte (text) – *pokud výše ano*
- Datum poslední intervence (dd.mm.rrrr) (datum) – *pokud výše ano*

❖ **Stav před zahájením léčby přípravkem Avastin**

- Splňuje pacient všechna kritéria nutná pro léčbu přípravkem Avastin? (ano/ne)

  Bevacizumab je hrazen v kombinaci s cisplatinou a paklitaxelem (popřípadě s topotekanem a paklitaxelem, u pacientek, kterým nemůže být podaná léčba cisplatinou) k léčbě pacientek s metastatickým, rekurentním nebo perzistentním karcinomem děložního čípku, u kterých není indikována léčba operační a/nebo radioterapie. Pokud je nutno přerušit nebo ukončit podávání jedné nebo více složek kombinovaného režimu, je možno pokračovat v léčbě bevacizumabem, pokud je podávání bevacizumabu samotného dobře snášeno. Léčba bevacizumabem se ukončuje při zjištění progrese či při netoleranci léčby bevacizumabem.

- Pacient léčen v rámci úhrady VILP (ano/ne)
- Datum vyšetření před zahájením léčbou VILP Avastin (dd.mm.rrrr) (datum) *abs. min:"1.1.2000"*
- Performance Status (ECOG) (výběr)
  - 0
  - 1
  - 2
  - 3
  - 4
- Zdravotní pojišťovna (výběr)
  - 111 - Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky

- 201 - Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky
- 205 - Česká průmyslová zdravotní pojišťovna
- 207 - Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví
- 209 - Zaměstnanecká pojišťovna ŠKODA
- 211 - Zdravotní pojišťovna Ministerstva vnitra ČR
- 213 - Revírní bratrská pokladna, zdravotní pojišťovna
- Samoplátce
- Cizí státní příslušník

➢ Výška (cm) (číslo) *abs. min:0 abs. max:230 min:150 max:210*

➢ Váha (kg) (číslo) *abs. min:0 abs. max:250 min:40 max:150*

❖ **Metastázy v době zahájení léčby**

➢ Metastázy v době zahájení léčby Avastinem (ano/ne)

➢ Specifikujte (text) – *pokud výše ano*

❖ **Linie léčby**

➢ Linie léčby (výběr)

- 1. linie *bude-li vybrána jiná linie než 1: validace zahlásí „pacientka nesplňuje kritéria"*
- 2. linie
- 3. linie

➢ Datum zahájení této linie léčby (dd.mm.rrrr) (datum) *abs. min:"1.1.2000"*

❖ **Léčba Avastinem**

[skupinu otázek lze zadávat opakovaně – do řádků]

➢ Datum zahájení úseku léčby (dd.mm.rrrr) (datum) *abs. min:"1.1.2000"*

➢ Režim (výběr)

- 15 mg/kg i.v. á 3 týdny
- Jiný – *bude-li vybrán jiný režim: validace zahlásí „pacientka nesplňuje kritéria"*

➢ Specifikace jiného režimu (text)

➢ Změna dávky/přerušení/ukončení léčby (výběr)

- Změna dávky – *bude-li vybrána změna dávky: validace zahlásí „pacientka nesplňuje kritéria"*
- Přerušení léčby
- Ukončení léčby

➢ Datum změny dávky/přerušení/ukončení léčby (datum)

➢ Důvod změny dávky (výběr)
- Nežádoucí účinky
- Přání pacienta
- Jiný důvod

➢ Důvod přerušení léčby
- Nežádoucí účinky
- Přání pacienta
- Jiný důvod

➢ Důvod ukončení léčby
- Progrese onemocnění
- Nežádoucí účinky
- Odmítnutí pacientem
- Úmrtí
- Zhoršení stavu bez progrese
- Ztracen ze sledování
- Jiný důvod

➢ Specifikujte (text) *povolí se pokud výše jakákoliv možnost jiný důvod*

❖ **<u>Léčba paklitaxelem v kombinaci s Avastinem</u>**

➢ Podáván paklitaxel v kombinaci s Avastinem (ano/ne) – *pokud ne, tak vyskakovací okno „neodpovídá úhradovým kritériím"*

➢ Důvod nepodání paklitaxelu v kombinaci s Avastinem (text) – *pokud výše ne*

➢ Ukončení paklitaxelu (dd.mm.rrrr) (datum) – položka je vyžadována při ukončení léčby AVA

Systém bude vyžadovat alespoň jednou ano, tj. buď u cisplatiny, nebo u topotekanu – pokud nebude zaznamenáno, bude hláška „neodpovídá úhradovým kritériím"

- **Léčba cisplatinou v kombinaci s Avastinem**
  - Podávána cisplatina v kombinaci s Avastinem (ano/ne)
  - Ukončení cisplatiny (dd.mm.rrrr) (datum) – položka je vyžadována při ukončení léčby AVA a je-li výše ano
- **Léčba topotekanem v kombinaci s Avastinem**
  - Podáván topotekan v kombinaci s Avastinem (ano/ne)
  - Ukončení topotekanu (dd.mm.rrrr) (datum) – položka je vyžadována při ukončení léčby AVA a je-li výše ano
- **Významná komedikace během léčby Avastinem**
  - Komedikace během léčby Avastinem (ano/ne)
  - Specifikujte (text) – *pokud výše ano*
- **Hodnocení léčebné odpovědi**
  - Datum ukončení této linie léčby (dd.mm.rrrr) (datum) *abs. min:"1.1.2000" – kontrola datumu ve vztahu k datumům ukončení AVA, cisplatina, paklitaxel a topotekan*
  - Nejlepší dosažená odpověď v této linii (výběr)
    - CR
    - PR
    - SD
    - PD
    - nelze hodnotit (=není k dispozici měřitelné onemocnění)
    - Neznámo
  - Datum dosažení nejlepší odpovědi v této linii (datum) *abs. min:"1.1.2000"*
  - Progrese onemocnění v této linii léčby nebo po léčbě (ano/ne)
  - Datum progrese (dd.mm.rrrr) (datum) *abs. min:"1.1.2000"*
  - Došlo při léčbě k nežádoucí příhodě? (ano/ne)
  - Hospitalizace při léčbě Avastinem jiná než se souvislostí s NÚ (ano/ne) pozn.: hospitalizaci jakou součást NÚ zaznamenejte ve formuláři Nežádoucí příhoda
- **Jiná hospitalizace při léčbě Avastinem než v souvislosti s NÚ**

  [skupinu otázek lze zadávat opakovaně – do řádků]
  - Důvod hospitalizace (jiný než NÚ) (výběr)

- Komplikace nádorového onemocnění (10)
- Přidružené choroby (20)
- Jiný (99)

➢ Specifikujte (69345) (text)

➢ Typ hospitalizace (69346) (výběr)

- Standardní (10)
- JIP (20)
- Jiná (99)

➢ Délka hospitalizace (počet dní) (číslo) *abs. min:0*

❖ **Následná léčba po léčbě Avastinem**

➢ Chemoterapie (ano/ne)

➢ Specifikujte (text) – *pokud výše ano*

➢ Jiná medikace (ano/ne)

➢ Specifikujte (text) – *pokud výše ano*

Nežádoucí příhoda

[formulář lze zadat opakovaně]

❖ **Nežádoucí příhoda**

➢ K nežádoucí příhodě došlo při podávání Avastinu (ano/ne)

➢ Datum nástupu nežádoucí příhody [dd.mm.rrrr] (datum) *abs. min:"1.1.2000"*

➢ Odezněla nežádoucí příhoda (ano/ne)

➢ Datum odeznění nežádoucí příhody [dd.mm.rrrr] (datum) *abs. min:"1.1.2000" – povolí se pokud výše ano*

➢ Byla nežádoucí příhoda závažná? (ano/ne) - *pokud ano, povolí se checkbox otázky níže*

➢ Pacient zemřel (checkbox)

➢ Došlo k ohrožení života (checkbox)

➢ Přijat do nemocnice nebo hospitalizace prodloužena (checkbox)

➢ Došlo k trvalé invaliditě (checkbox)

➢ Teratogenní účinky (checkbox)

- Lékařsky významná událost (checkbox)
- Předpokládaná souvislost s podáváním cílené léčby (výběr)
  - Ne
  - Ano
  - Nelze vyloučit
- Typ nežádoucí příhody (výběr)
  - Krvácení
  - Hypertenze
  - Proteinurie
  - Tromboembolická příhoda
  - Perforace GIT
  - Píštěl
  - Jiné
- Specifikujte jinou nežádoucí příhodu (text) – *pokud výše jiná*
- Specifikujte umístění píštěle (text) – *pokud výše píštěl*
- Specifikujte jiné krvácení (GIT) (text) – *pokud výše jiné*
- Lokalizace perforace GIT (výběr) – *pokud výše perforace GIT*
  - Horní GIT
  - Dolní GIT
  - Zavedený stent v GIT
  - Jiné
- Specifikujte lokalizaci perforace GIT (47208) (text)
- Grading nežádoucí příhody (výběr)
  - 1 (1)
  - 2 (2)
  - 3 (3)
  - 4 (4)
  - 5 (5)

- **Léčba z důvodu nežádoucí příhody**
  - Významná léčba z důvodu nežádoucí příhody (ano/ne)
  - Specifikace léčby nežádoucí příhody (text)
  - Trvání léčby nežádoucí příhody od (dd.mm.rrrr) (datum) *abs. min:"1.1.2000"*
  - Trvání léčby nežádoucí příhody do (dd.mm.rrrr) (datum) *abs. min:"1.1.2000"*
- **Hospitalizace**
  - Hospitalizace na JIP (ano/ne)
  - Počet dnů na JIP (číslo) *abs. min:1*
  - Běžná hospitalizace (ano/ne)
  - Počet dnů hospitalizace (číslo) *abs. min:1*
  - Jiná hospitalizace (ano/ne)
  - Jiná hospitalizace - popis (text)
  - Počet dnů hospitalizace (číslo) *abs. min:1*
  - Hlášeno na SÚKL (ano/ne)
- **Poznámky**
  - Důležitá poznámka (text)

Současný stav

[formulář lze zadat jen jednou]

- **Současný stav**
  - Datum hodnocení (dd.mm.rrrr) (datum) *abs. min:"1.1.2000"*
  - K tomuto datu pacientka (výběr)
    - žije
    - zemřel
    - neznámo
- **Pacientka žije** - *povolí se pokud výše žije*
  - Stav (výběr)
    - Bez relapsu, eventuelně ve stabilizaci onemocnění
    - S progresí onemocnění

- **Pacientka zemřela**
  - Datum úmrtí (datum)
  - Příčina úmrtí (výběr)
    - Nádor a jeho komplikace
    - Komplikace protinádorové léčby Avastinem
    - Komplikace jiné protinádorové léčby
    - Bez souvislosti s karcinomem ovarií
    - Bez souvislosti s karcinomem ovarií - pacientka s aktivitou onemocnění
    - Jiná
  - Specifikujte (text) – *pokud výše jiná*
- **Neznámo**
  - Datum poslední informace o pacientovi (dd.mm.rrrr) (datum) *abs. min:"1.1.2000"*
  - Důvod lost follow-up (text)
- **Poznámka (vyplňte pokud to považujete za nezbytné)**
  - Poznámka (text)