

# Smlouva o spolupráci na vytvoření databáze pro výzkumný projekt uzavřená mezi níže uvedenými stranami:

## **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: XXXXX

č. účtu: XXXXX

**(Dále také „IBA“)**

a

## **Masarykův onkologický ústav**

se sídlem: Žlutý kopec 543/7, 656 53 Brno-střed

zastoupen: prof. MUDr. Markem Svobodou, Ph.D., ředitelem

IČ: 00209805

DIČ: CZ00209805

bankovní spojení: XXXXX

č. účtu: XXXXX

**(Dále jen „Nemocnice“).**

## **PREAMBULE**

Strany této smlouvy uzavírají tuto smlouvu, na jejímž základě a za stanovených podmínek se IBA zavazuje vytvořit databázi sloužící ke vkládání a analýze dat vztahující se k dále specifikovanému projektu:

1. Název projektu: **Registr pacientů s karcinomem prsu léčených cílenou terapií**
2. Zkrácený název projektu: **BRESCA**

3. Účel projektu:

Primárním cílem studie je sběr klinických dat o pacientech s pokročilým karcinomem prsu léčených cílenou terapií. Sekundární cíle studie jsou hodnocení efektivity sledované léčby a použitých léčebných režimů, analýza přežití pacientů ve vztahu k sledovaným klinickým faktorům, hodnocení bezpečnosti sledované léčby a získání dat o biomarkerech souvisejících s resistencí na sledované léčiva.

Projekt je určen k vytvoření registru, kde bude parametricky zaznamenán diagnostický a terapeutický postup. Podrobněji viz **Příloha č.1** (Popis projektu - registr BRESCA ze dne 11. 8. 2020)

4. Osoba pověřená Nemocnicí:  
XXXXX, Klinika komplexní onkologické péče (KKOP), tel.: XXXXX, e-mail: [XXXXX](#)  
(osoba odpovědná za realizaci projektu v MOÚ a garant registru)
5. Kompetence pověřené osoby:  
Odborné vedení/garance projektu  
Návrh a schválení papírového CRF k realizaci elektronického registru  
Zajištění zadávání dat do registru  
Návrh základní hypotézy analýzy, kontrola a schválení sekundárních statistických výstupů
6. Harmonogram projektu:  
Etapa 1: Uzavření kontrakčního řízení, vytvoření struktury databáze (CRF), vytvoření registru v EDC systému (eCRF)  
Etapa 2: Programování kontrolních mechanismů pro kontrolu kvality při sběru dat, zahájení sběru dat, příprava načítacích syntaxů pro statistickou analýzu dat.
7. Kontaktní osoba za IBA:  
XXXXX (tel.: XXXXX, [XXXXX](#))

## I. PŘEDMĚT PLNĚNÍ

1. Klinika komplexní onkologické péče (KKOP) Nemocnice je iniciátorem projektu BRESKA (dále jen „Projekt“). Nemocnice má zájem na poskytnutí služeb IBA za účelem vytvoření databáze, která bude sloužit pro sběr dat v rámci Projektu. IBA se zavazuje níže určené služby poskytnout a Nemocnice se zavazuje za poskytnuté služby zaplatit sjednanou cenu, specifikovanou v čl. III. odst. 1.
2. Předmětem plnění dílčí smlouvy je vytvoření databáze pro sběr dat pro Projekt a statistické programování.

Vytvořením databáze a statistickým programováním ze strany IBA se myslí:

- Příprava databáze (eCRF) pro sběr dat v informačním sběrném datovém systému CLADE-IS, včetně nastavení validačních pravidel, statistická konzultace při návrhu CRF
- Programování kontrolních mechanismů pro kontrolu kvality při sběru dat
- Zaškolení Nemocnice a správa uživatelských účtů
- Statistické programování – příprava pro statistické zpracování dat
- Projektový management včetně kontrakčního řízení a podpory při schvalování projektu v rámci lokální etické komise MOÚ

## II.

## NAKLÁDÁNÍ S DATY

1. V rámci předmětu plnění dle této smlouvy, tj. - vytvoření databáze pro Projekt, nedojde k nakládání s daty Nemocnice.

### III. ZPŮSOB A VÝŠE FINANCOVÁNÍ

1. Nemocnice uhradí IBA cenu v celkové výši 478 400 Kč včetně DPH (slovy: čtyři sta sedmdesát osm tisíc čtyři sta korun českých) Celková částka bude rozdělena do dvou splátek po splnění všech služeb sjednaných pro dané etapy projektu:

Etapa	Datum ukončení etapy (datum DUZP)	Cena (v Kč včetně DPH)
Etapa 1	31.1.2021	XXXXX Kč
Etapa 2	31.3.2021	XXXXX Kč

2. Nárok IBA na odměnu za jednotlivé etapy vznikne vždy k datu ukončení dané etapy a bude uhrazen Nemocnicí na základě daňového dokladu (faktury) vystaveného IBA se splatností 30 dnů od data vystavení. Datem uskutečnění zdanitelného plnění u výše uvedených odměn je vždy poslední pracovní den v rámci dané etapy.
3. DPH bude uplatněna podle předpisů platných k datu uskutečnění zdanitelného plnění. Daňový doklad (faktura) bude splňovat veškeré náležitosti stanovené právními předpisy, zejména náležitosti dle § 29 zákona č. 235/2004 Sb., o dani z přidané hodnoty, ve znění pozdějších předpisů. IBA zašle fakturu v elektronické i v písemné podobě na adresu: [fakturace@mou.cz](mailto:fakturace@mou.cz).

### IV. DALŠÍ PODMÍNKY SPOLUPRÁCE NA DANÉM REGISTRU

1. Strany této smlouvy výslovně konstatují, že další podmínky spolupráce týkající se Projektu budou v souladu s čl. VII. odst. 2 Rámcové smlouvy o spolupráci na výzkumné činnosti v oblasti sběru a analýzy dat uzavřené mezi smluvními stranami dne 16. 4. 2019 stanoveny v Dílčí smlouvě.

### V. ZÁVĚREČNÁ USTANOVENÍ

1. Tato smlouva nabývá platnosti a účinnosti dnem jejího uveřejnění prostřednictvím registru smluv dle zákona č. 340/2015 Sb., o zvláštních podmínkách účinnosti některých smluv, uveřejňování těchto smluv a o registru smluv (zákon o registru smluv), ve znění pozdějších předpisů.
2. Práva a povinnosti smluvních stran neupravené touto smlouvou se řídí příslušnými právními předpisy České republiky, zejména Občanským zákoníkem v platném znění.

3. Tato smlouva je sjednána na dobu trvání projektu. Obě smluvní strany mají právo tuto smlouvu vypovědět. Výpověď musí být dána písemně, přičemž výpovědní doba činí 1 měsíc od doručení výpovědi.
4. Tato smlouva je vyhotovena ve dvou vyhotoveních, každá ze smluvních stran obdrží po jednom.
5. Veškeré změny této smlouvy mohou být učiněny pouze formou písemných a číslovaných dodatků v listinné podobě podepsaných oběma smluvními stranami.
6. Obě smluvní strany prohlašují, že si tuto smlouvu před jejím podpisem přečetly, s jejím obsahem souhlasí a na důkaz toho připojují svůj vlastnoruční podpis.

Přílohy:

**Příloha č.1                      Popis projektu - registr BRESCA ze dne 11. 8. 2020**

V Brně dne 18. 1. 2021

V Brně dne 21. 1. 2021

---

**Institut biostatistiky a analýz, s.r.o.**

Ing. Petr Brabec, Ph.D., jednatel

---

**Masarykův onkologický ústav**

prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D. ředitel

# Popis projektu BRESCA

## Popis problematiky

Metastatický karcinom prsu je i nadále nevléčitelné 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 progresi 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 progresi 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 léčení 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.

## Typ studie

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