

RENIS II

Protokol

Datum vydání: **2019-08-27**

Číslo protokolu: **IBA1168**

Autor: **Mgr. Magda Bařinová**

Verze: **1.0**

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: Doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.

Podpis:



Datum:



IBA, s.r.o:

Mgr. Magda Bařinová (Projektový manařer)

Podpis:



Datum:



Obsah

1. Základní informace o studii	5
2. Úvod.....	7
2.1. Typ studie	7
3. Cíle projektu	8
3.1. Primární cíle.....	8
3.2. Sekundární cíle	8
4. Design projektu	8
4.1. Počet a údaje o subjektech zapojených do studie	8
4.1.1. Inkluzní kritéria	8
4.1.2. Exkluzní kritéria.....	8
4.2. Zapojená centra/participující investigátoři	9
4.2.1. Odměny investigátorům	9
5. Expozice – Hodnocený léčivý přípravek	10
6. Metodologie	10
6.1. Iniciátor projektu	10
6.2. Data management	10
7. Statistické zpracování.....	11
7.1. Statistický analytický plán	11
7.2. Statistická metodika zpracování dat	11
7.3. Plán analýz.....	12
8. Regulační a legislativní požadavky.....	12
8.1. Legislativní požadavky	12
8.1.1. Ochrana osobních údajů.....	12
8.1.2. Další legislativní požadavky.....	14
8.2. Regulační požadavky.....	14
9. Farmakovigilance.....	14
10. Pojištění.....	14
11. Zaškolení center a zahájení sběru dat.....	15
12. Publikační pravidla	15
13. Harmonogram	16

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

Historie

Verze	Nahrazuje	Změny	Platné od	Revidoval
1.0	-	Vytvoření dokumentu	2019-08-27	

1. Základní informace o studii

Tabulka 1: Základní informace o studii

Základní informace o studii		
Celý název studie	Registr pacientů s karcinomem ledvin (I. – IV. stádium)	
Zkrácený název studie	RENIS II	
Očekávaná délka studie	5 let	
Číslo protokolu	IBA1168	
Odborný garant	Jméno a příjmení	Doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.
	Klinika/oddělení	Klinika komplexní onkologické péče (KKOP)
	Nemocnice	Masarykův onkologický ústav
	Stát	Česká republika
CRO	Institut biostatistiky a analýz, s.r.o. Poštovská 68/3 602 00 Brno IČ: 02784114	
	Projektový manažer	Mgr. Magda Bařinová
	Data manažer	Mgr. Markéta Lagová
	Analytik	Mgr. Lenka Čápková
Jazyk	Český	
Charakteristika populace pacientů	Pacienti s diagnózou karcinom ledvin.	
Protokol	Datum protokolu	2019-08-27
	Verze protokolu	1.0
	Počet dodatků a datum	0

Seznam použitých zkratk

CRO	Contract research organization
ČOS ČLS JEP	Česká onkologická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně
EDC	Elektronický systém pro sběr dat
EU	Evropská unie
GDPR	Obecné nařízení o ochraně osobních údajů
IBA	Institut biostatistiky a analýz
ICF	Informovaný souhlas
ID	Unikátní identifikační kód pacienta
IEC	Mezinárodní elektrotechnická komise
ISO	Mezinárodní organizace pro standardizaci
LEK	Lokální etická komise
LP	Léčivý přípravek
MEK	Multicentrická etická komise
NIS	Neintervenční studie
OÚ	Osobní údaj/e
SAP	Statistický analytický plán
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
RCC	Karcinom ledvin (Renal cell carcinoma)

Seznam tabulek

Tabulka 1: Základní informace o studii	5
Tabulka 2: Zvažovaná rizika v projektu	17

Seznam příloh

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

2. Úvod

Popis problematiky

Renální karcinom tvoří asi 1–3 % všech nádorových onemocnění. V České republice je incidence karcinomu ledviny celosvětově nejvyšší a vykazuje postupně narůstající trend. Renální karcinom je kurabilní pouze v případě provedení radikálního chirurgického výkonu. V operabilním stadiu jsou však diagnostikovány pouze dvě třetiny nemocných. Zbývající třetina jsou nemocní, kteří v době diagnózy mají onemocnění lokálně pokročilé či generalizované. Navíc, v závislosti na klinickém stadiu I–III, u pacientů po radikálním chirurgickém výkonu dochází ve 20–40 % k relapsu s rozvojem generalizovaného onemocnění.

Základem léčby generalizovaného onemocnění byla po téměř 15 let cytokinová terapie. Teprve nedávno zavedená cílená terapie vedla ke změně terapeutických schémat a k využití biologické léčby. Imunoterapie dnes slouží jako standard ke srovnání s novými léky.

Úvod k projektu

Projekt RENIS II má zastřešovat sledování pacientů s karcinomem ledvin (RCC). Půjde o multicentrický systém pro hodnocení průběhu a výsledků sledovaných pacientů, potažmo sledovaných léčivých přípravků a případné sekvence léčby. Na projektu budou participovat všechna centra onkologické péče evidující pacienty s RCC. Celý systém bude otevřený pro případný vstup dalších účastníků.

Registrace dat bude mít centrální metodické vedení a bude sledovat nejen vědecké cíle. Dohoda nejen o parametrickém hodnocení průběhu léčby umožní zavedení metodických standardů, kontrolu vstupních kritérií pro zahájení léčby a metodicky správné hodnocení léčebné odpovědi.

Průběžné hodnocení dat a zpětná vazba, která bude takto získávána pro lékaře a zdravotnický management, bude splňovat základní kritéria medicíny založené na důkazech. Všechna práva pacientů jsou plně zachována a centrální sběr dat bude probíhat bez identifikujících osobních údajů.

Výběr pacientů, kteří budou mít záznam v registru, je v kompetenci ošetřujícího lékaře. Indikace diagnostických a léčebných procedur, předepisování léčivých přípravků, monitoring a veškerá další léčebná rozhodnutí nebudou závislá na tomto projektu a zůstává za ně plně zodpovědný ošetřující lékař.

2.1. Typ studie

RENIS II představuje multicentrickou, neintervenční, observační, prospektivní studii pacientů s karcinomem ledvin (I. – IV. stádium).

3. Cíle projektu

3.1. Primární cíle

Primárním cílem studie je sledování celkového počtu pacientů s diagnózou RCC v České republice.

3.2. Sekundární cíle

Sekundární cíle studie jsou následující:

- Hodnocení efektivity sledované léčby a použitých léčebných režimů
- Analýza přežití pacientů ve vztahu k sledovaným klinickým faktorům
- Hodnocení bezpečnosti sledované léčby

4. Design projektu

4.1. Počet a údaje o subjektech zapojených do studie

Subjekty klinického hodnocení budou pacienti s diagnózou karcinom ledvin. Počet pacientů zařazených do studie nebyl předem stanoven ani omezen.

4.1.1. Inkluzní kritéria

Do studie budou zařazeni pacienti s potvrzenou diagnózou RCC a podepsaným informovaným souhlasem.

4.1.2. Exkluzní kritéria

Do studie nebudou zařazeni pacienti, kteří nedají informovaný souhlas s poskytnutím údajů ze své zdravotnické dokumentace do registru RENIS II.

4.2. Zapojená centra/participující investigátoři

Do registru RENIS II bude na začátku studie zapojeno 5 center onkologické péče, která aktivně evidují pacienty s RCC. Seznam zdravotnických zařízení a participujících investigátorů, kde bude studie iniciována, je uveden v Příloze 1 tohoto dokumentu. Kontaktní osoby v centrech se mohou v průběhu projektu měnit. Registr bude také otevřen náboru nových center. V tomto případě by se postupovalo následovně:

Zdravotnické zařízení se zájmem o zapojení do registru RENIS II vznesou požadavek na Institut biostatistiky a analýz s.r.o. (IBA) nebo na Českou onkologickou společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně (ČOS ČLS JEP). Po písemném schválení pracoviště ze strany ČOS bude IBA koordinovat další následné činnosti (viz níže):

- po dohodě s vedoucím centra obdrží seznam lékařů, případně datamanažerů s požadavkem na zřízení uživatelského přístupu do registru;
- provede zaškolení budoucích uživatelů registru s ohledem na seznámení se s protokolem, informovaným souhlasem a uživatelskou příručkou registru RENIS II, včetně proškolení uživatelů s prací v databázi RENIS II;
- po splnění výše uvedených podmínek budou vydány přístupové údaje k registru (login a heslo).

Tento postup se týká rovněž udělení uživatelského oprávnění novému zaměstnanci (lékař nebo datamanažer) již zapojeného centra, jehož žádost předkládá a schvaluje vedoucí centra.

4.2.1. Odměny investigátorům

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

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

Odměny investigátorů daného centra mohou být proplaceny až po schválení výplatového reportu vedoucím pracovníkem příslušného centra. Odměna jako kompenzace času za vyplněný eCRF bude probíhat ve více fázích, část odměny bude vyplacena na začátku za validně vyplněnou Vstupní kontrolu a následně bude odměna vyplácena za každý další validně vyplněný Kontrolní formulář.

Kromě platby za vyplněný eCRF může být dohodnuta paušální platba za spolupráci na vyplňování, která však odpovídá finančnímu stropu vycházejícího ze zkušenosti s objemem prací v daném centru.

5. Expozice – Hodnocený léčivý přípravek

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

6. Metodologie

6.1. Iniciátor projektu

Iniciátorem projektu je ČOS ČLS JEP.

6.2. Data management

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

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

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

Při vkládání dat pacienta do registru RENIS II se vyplní následující formuláře:

- a. Registrační formulář – hlavička pacienta
- b. Vstupní formuláře
 - Vstupní data vč. předchozí léčby

- c. Léčba pokročilého onemocnění
 - Léčba
- d. Současný stav

Při kontrolní návštěvě se aktualizují formuláře:

- a. Současný stav (při jakékoliv změně, minimálně 1x á 6měs.)
- b. Nežádoucí příhody (při výskytu NP, nebo změně evidované NP)

7. Statistické zpracování

7.1. Statistický analytický plán

Statistický analytický plán ani power analýza nebudou součástí analýzy dat.

7.2. Statistická metodika zpracování dat

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

S ohledem na charakter projektu jsou použity metody deskriptivní statistiky a analýzy přežití dle Kaplana-Meiera běžně používané v epidemiologických studiích. Primárním cílem projektu je ověření efektivity léčby vybranými léčivými přípravky.

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

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

Analýza se provádí standardně pomocí aktuální verze software IBM SPSS Statistics, Statistica, některé pokročilé statistické metody pak prostřednictvím jejich implementace v programu R.

7.3. Plán analýz

Statistické zpracování dat za účelem prezentace výsledků registru s výstupy ve formě vědeckých publikací zahrnujících zejména příspěvky do odborných časopisů a sborníků či odborné přednášky se bude provádět na základě požadavku odborné společnosti nebo lékaře, a to jak na národní, tak i na mezinárodní úrovni.

Průběžné statistické zprávy, které budou sloužit k ověření naplňování primárních a sekundárních cílů registru RENIS II, se budou provádět minimálně 1krát ročně a jejich výstupy se budou vztahovat na celý registr, případně na jednotlivé léčivé přípravky sledované v registru a budou představovat aktuální informace o účinnosti a bezpečnosti sledovaných léčivých přípravků.

8. Regulatorní a legislativní požadavky

8.1. Legislativní požadavky

8.1.1. Ochrana osobních údajů

Zpracování osobních údajů fyzických osob zapojených do registru bude probíhat v souladu s požadavky a ustanoveními zákona č. 110/2019 Sb., o zpracování osobních údajů, ve znění pozdějších předpisů, a v souladu s Nařízením Evropského parlamentu a Rady EU 2016/679 o ochraně fyzických osob v souvislosti se zpracováním osobních údajů a o volném pohybu těchto údajů (dále jen „GDPR“). Správce i zpracovatel OÚ jsou povinni dodržovat pravidla a povinnosti z GDPR vyplývající, především zajistit bezpečnost zpracování OÚ zavedením dostatečných organizačních a technických opatření, stejně jako nastavit procesy pro uplatnění práv subjektů údajů.

Ať už v rámci studie dochází ke zpracování osobních, pseudonymních či anonymních údajů, vždy se jedná o zpracování chráněných informací. Společnost IBA má proto zavedený systém řízení bezpečnosti informací ISMS dle mezinárodní normy ISO/IEC 27001. Tímto jsou 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 určujícím účel a prostředky zpracování v rámci studie 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 studie (přesná definice účelu/účelů zpracování je uvedena ve vzorovém ICF, který je přílohou tohoto protokolu) odpovídá IBA, respektive ošetřující lékař (investigátor)/ poskytovatel zdravotních služeb (centrum) v závislosti na podmínkách uzavřené

smlouvy. Pacient bez podepsaného informovaného souhlasu **nesmí** být do daného projektu, registru či studie zařazen. Informaci o udělení informovaného souhlasu subjektem hodnocení je taktéž nutno potvrdit v samotném registru (EDC systému), bez potvrzení pacienta do registru nelze zadat.

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

8.1.1.2 Zpracování osobních údajů investigátorů

V rámci studie dochází ke 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 studie je IBA.

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

8.1.1.3 Zajištění ochrany osobních údajů

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

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

8.1.1.4 Popis archivace/likvidace dat po skončení projektu

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

8.1.1.5 Subjekty, s nimiž budou data sdílána

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

8.1.2. Další legislativní požadavky

Nejsou.

8.2. Regulatorní požadavky

Projekt RENIS II, včetně informovaného souhlasu, bude předložen multicentrické etické komisi ke schválení. Zahájení projektu bude oznámeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv, jako neintervenci poretistrační studie (Jiný typ studie).

9. Farmakovigilance

Primární záznam o nežádoucí příhodě (NP) bude provádět zdravotnický pracovník (lékař, sestra) do definovaného eCRF (formulář Nežádoucí příhoda) v registru RENIS II.

Ve vybraných případech může být 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. Je-li vyžadováno ohledně správy nežádoucích příhod evidovaných v registru RENIS II rekonciliační řízení týkající se kontroly počtu a kompletnosti nahlášených NP, je možno toto nastavit v pravidelných časových úsecích.

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

Vzhledem k povaze projektu klinického registru RENIS II jako neintervenci studie není pojištění vyžadováno.

Ochrana pacientů: Klinický registr RENIS II bude mít charakter observační neintervenci studie. Zařazení pacienta s diagnózou karcinom ledvin do registru RENIS II bude založeno jednak na rozhodnutí ošetřujícího lékaře a jednak na dobrovolném souhlasu daného pacienta. Evidence pacienta v registru nebude mít žádný vliv na následný, standardní průběh jeho léčby stanovené ošetřujícím lékařem, která musí probíhat dle zásad běžné klinické praxe. Evidovanému pacientovi nebudou prováděna žádná laboratorní ani diagnostická vyšetření mimo rámec běžné klinické praxe a rovněž nebudou nasazovány nové, nevyzkoušené, léky.

11. Zaškolení center a zahájení sběru dat

Mezi zapojeným lékařem/datamanažerem a IBA, s.r.o. bude uzavřen smluvní vztah, na základě kterého obdrží investigátor Protokol, Informovaný souhlas pacienta a Uživatelský manuál, který obsahuje instrukce pro zadávání údajů do klinického registru RENIS II. Uživatelský manuál bude dostupný v elektronické podobě. Investigátor bude proškolen ohledně registru RENIS II zaměstnanci IBA. Následně investigátor obdrží přístupové údaje do tohoto registru. Uživatelé registračního řešení budou mít garantovanou úroveň poskytovaných služeb, a to především dostupnost, reakce na dotaz atd. Součástí služby bude informační linka Helpdesk, která je k dispozici uživatelům ohledně technických dotazů.

12. Publikační pravidla

Zástupci jednotlivých center mohou svobodně dávat podněty k provedení určitých analýz, vědeckých nebo prezentačních výstupů. Žádosti musí být předloženy garantovi registru, který se k nim vyjádří.

Veškeré datové výstupy a jejich zveřejnění ve formě odborného článku či odborné přednášky na domácí i zahraniční odborné akci budou podléhat schválení garanta registru.

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

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

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

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

Deskriptivní analytické reporty. Zobrazují klinické údaje zadané do registru. Analytické reporty obsahují sumární data i data individualizovaná na centra. Sumární analytický výstup pro dané centrum se může lišit po dohodě zástupce daného centra s IBA. Deskriptivní analytické reporty jsou tvořeny dle následujících pravidel:

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

samostatné dohody mezi IBA a příslušným partnerem. Schválení ceny a uvolnění struktury reportu podléhá schválení garanta registru.

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

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

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

Zástupce centra může požádat o analytický výstup z dat vlastního centra nebo soubor dat vlastního centra. Veškeré tyto specifické analýzy budou prováděny po dohodě s IBA vč. návrhu nákladů a termínu dodání. K tomuto typu analýzy není nutné vyjádření garanta registru.

13. Harmonogram

13.1. Harmonogram sběru dat

Pacienta vhodného k zařazení do registru RENIS II zaeviduje ošetřující lékař na kartě Nový pacient a zahájí sledování pacienta vyplněním Vstupních formulářů a formulářů pro záznam léčby pacienta. Současně se vyplní i aktuální stav pacienta k datu poslední kontroly.

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

V případě ukončení sledování pacienta (smrt, ztráta follow-up apod.) se aktualizuje formulář současný stav. Tento formulář se také aktualizuje minimálně 1x za 6 měsíců i při nezměnění stavu.

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

13.2. Harmonogram projektu

Zahájení sběr dat je plánováno v roce 2019. Ukončení projektu bude probíhat s ohledem na zahájení sběru dat. Předpokládaná délka studie je stanovena na 5 let, proto předběžné ukončení projektu je plánováno na rok 2024.

14. Kontrola a jištění kvality

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

15. Řízení rizik

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

V rámci studie jsou zvažována následující rizika.

Tabulka 2: Zvažovaná rizika v projektu

Riziko	Zhodnocení rizika a návrh na opatření ke zmírnění rizika
Technická rizika. EDC systém nespĺňuje 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. (u dlouhodobějších projektů). V případě nového nařízení či nové legislativní úpravy, nastavení projektu bude aktualizováno tak, aby projekt splňoval všechny nové legislativní podmínky.
Rozpočet projektu. Průběh projektu a jeho délka závisí na financování projektu.	Střední až vysoké riziko. Rozpočet na projekt je definovaný a odsouhlasený na první rok projektu a je aktualizovaný na roční bázi. Protože jde o projekt dlouhodobý, prakticky z nedefinovaných termínem ukončením, narůstá riziko zajištění financování projektu z roku na rok, a to zejména z důvodu neočekávaného nárůstu variabilních nákladů na projekt nebo z důvodu výjimečných požadavků zadavatelů projektu v průběhu. V případě rapidního nárůstu financí na projekt, bude zvažováno ukončení projektu.
Harmonogram projektu. Změna harmonogramu projektu v jeho průběhu.	Střední riziko. Některá z definovaných fází projektu bude probíhat déle, než plánováno. Např. zpoždění zahájení náboru pacientů z důvodu prodloužení regulatorní a schvalovací fáze projektu nebo z důvodu trvání zasmluvnění center. Nebo prodloužení fáze náboru projektu z důvodu pomalejší iniciace center apod. Návrhem opatření může být pobídka center k vyšší aktivitě newslettery, popř. i následná změna harmonogramu studie a protokolu.
Kvalita. Závisí na dostupnosti zdrojů a kvalifikaci týmu.	Střední riziko. Cíle projektu nejsou splněny. Důležité správné nastavení projektu v začátku odborným týmem dle interních směrnic IBA.