



Česká hematologická
společnost ČLS JEP

CARtool

Klinický registr hemato-onkologických pacientů léčených CAR-T buněčnou terapií

PROTOKOL

Datum vydání: **1.2.2021**
Číslo protokolu: **IBA1178**
Autor: **MUDr. František Folber, Ph.D., Ing. Zlata Křístková**
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:** MUDr. František Folber, Ph.D. (ČHS ČLS JEP)

Podpis:  **Datum:** 22.1.2021
53BE8B7B64744B8

**Zadavatel
projektu:** Český lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, z.s. („ČLS JEP“), organizační
složka Česká hematologická společnost

Předseda: Prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.

Podpis:  **Datum:** 22.1.2021
5672B7D0EE4E4A4...

IBA, s.r.o: Ing. Zlata Křístková (Projektový manažer)

Podpis:  **Datum:** 22.1.2021
FD138FE549E2411...

IBA, s.r.o: Ing. Petr Brabec, Ph.D. (Jednatel)

Podpis:  **Datum:** 22.1.2021
9AC8ABFA08244CD...

Obsah

Podpisová stránka	1
Obsah	2
Historie	3
1. Základní informace o projektu	4
1.1. Seznam použitých zkratk	4
1.2. Seznam tabulek	6
1.3. Seznam obrázků/grafů	6
1.4. Seznam příloh	6
2. Úvod.....	7
2.1. Typ projektu.....	9
3. Cíle projektu	9
3.1. Primární cíle.....	9
3.2. Sekundární cíle	9
4. Design projektu	9
4.1. Počet a údaje o pacientech zapojených do projektu	9
4.1.1. Inkluzní kritéria	10
4.1.2. Exkluzní kritéria.....	10
4.2. Zapojená centra/participující investigátoři.....	10
5. Expozice - Hodnocený léčivý přípravek.....	11
6. Metodologie	11
6.1. Iniciátor projektu	11
6.2. Data management.....	11
6.2.1. Základní popis EDC systému	11
6.2.2. Přidělování ID pacientům	13
6.2.3. eCRF databáze (fáze, formuláře, četnost zadávání, charakteristika sbíraných dat)	13
6.2.4. Kontrola kvality dat.....	14
6.2.5. Generování exportu dat z registru EBMT	15
6.2.6. Reporting.....	15
7. Statistické zpracování.....	15
7.1. Statistický analytický plán	15
7.2. Statistická metodika zpracování dat	15
7.3. Plán analýz.....	16

8. Regulatorní a legislativní požadavky	16
8.1. Legislativní požadavky	16
8.1.1. Ochrana osobních údajů	16
8.1.2. Zpracování OÚ pacientů	16
8.1.3. Zpracování osobních údajů investigátorů	17
8.1.4. Zajištění ochrany osobních údajů	17
8.1.5. Popis archivace/likvidace dat po skončení projektu	17
8.1.6. Subjekty, s nimiž budou data sdílena	17
8.2. Regulatorní požadavky	17
9. Farmakovigilance.....	17
10. Zaškolení center a zahájení sběru dat.....	18
11. Přístup k datům a publikační pravidla	18
12. Harmonogram	18
12.1. Harmonogram sběru dat.....	18
12.2. Harmonogram projektu	18
13. Kontrola a jistění kvality	19
14. Řízení rizik	19
15. Reference.....	20
16. Přílohy	21
16.1. Příloha A Informovaný souhlas pacienta	21
16.2. Příloha B Struktura registru CARtool (CRF)	21
16.3. Příloha C Manuál k exportu dat z registru EBMT	21

Historie

Verze	Nahrazuje	Změny	Platné od	revidoval
1.0		Vznik dokumentu		Folber, Křístková

1. Základní informace o projektu

Tabulka 1 Základní údaje o projektu

Základní informace o projektu		
Celý název projektu	Klinický registr pacientů s hemato-onkologickým onemocněním léčených buněčnou terapií CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cell)	
Zkrácený název projektu	CARTool	
Očekávaná délka projektu (datum od-do)	Od 1.3.2021 do neurčito (ongoing projekt)	
Číslo protokolu	IBA1178	
Zadavatel projektu	Název Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, z.s. Česká hematologická společnost (organizační složka)	
	Sídlo Sokolská 490/31, 120 00 Praha 2 IČO: 00444359, DIČ: CZ00444359	
	Kontaktní osoba Prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc. (předseda ČHS ČLS JEP) Prof. MUDr. Štěpán Svačina, MBA, DrSc. (předseda ČLS JEP, z.s.)	
Odborný garant	Jméno a příjmení MUDr. František Folber, Ph.D.	
	Klinika/oddělení Interní hematologická a onkologická klinika	
	Nemocnice Fakultní nemocnice Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno-Bohunice	
	Stát Česká republika	
CRO	Institut biostatistiky a analýz, s.r.o. Poštovská 68/3, 602 00 Brno IČO: 02784114 DIČ: CZ02784114	
	Projektový manažer	Ing. Zlata Křístková
	Data manažer	Ing. David Pavlík Mgr. Viktorie Seňová
	Analytik	RNDr. Michal Svoboda
Jazyk	Český, anglický	
Charakteristika populace pacientů	Pacienti s hemato-onkologickým onemocněním (lymfomy, akutní lymfoblastická leukémie u dětských pacientů a pacientů do 25ti let věku)	
Protokol	Datum protokolu	1.2.2021
	Verze protokolu	1.0

1.1. Seznam použitých zkratk

ASTCT	Americká společnost pro transplantaci a buněčnou terapii
ALL	Akutní lymfoblastická leukémie
B-ALL	Akutní lymfoblastická leukémie z B buněk

Protokol

Verze: **1.0**

Platné od: **1.2.2021**

4/21

CAR-T	Chimeric Antigen Receptor T-cell
CD	Cluster of Differentiation
CIBMRT	Center for International Blood and Marrow Transplant Research
CIC	Centre Identification Code
CR	Complete Remission
CRF	Case Report Form
CRO	Contract research organization
CRS	Cytokine Release Syndrom
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4
ČHS	Česká hematologická společnost
ČLS JEP	Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně
DLBCL	Diffuse Large B-Cell Lymphoma
EBMT	European <i>Society for</i> Blood and Marrow Transplantation
EDC	Elektronický systém pro sběr dat
EFS	Event-Free Survival
EMA	European Medicines Agency
EU	Evropská unie
FDA	Food and Drug Administration
GDPR	Obecné nařízení o ochraně osobních údajů
IBA	Institut biostatistiky a analýz
ICF	Informovaný souhlas
ID	Unikátní identifikační kód pacienta
IEC	Mezinárodní elektrotechnická komise
IFN	InterFeroN
IL	InterLeukin
ISO	Mezinárodní organizace pro standardizaci
LEK	Lokální etická komise
LP	Léčivý přípravek
MEK	Multicentrická etická komise
NHL	Non-Hodginkovy lymfomy
NTX	Neurotoxické nežádoucí účinky
OÚ	Osobní údaj/e
ORR	Overall Response Rate
OS	Overall Survival
PD-1	Programed cell Death 1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PFS	Progression-Free Survival
PK	Periferní Krev
PR	Partial Remission
SAP	Statistický analytický plán
SÚKL	Státní Ústav pro kontrolu léčiv
TNF	Tumor Necrosis Factor
UPN	Unique Patient Number

1.2. Seznam tabulek

Tabulka 1 Základní údaje o projektu.....	4
Tabulka 2 Seznam zapojených center a kontaktní osoby	10
Tabulka 3 Harmonogram projektu.....	18
Tabulka 4 Seznam rizik projektu	19

1.3. Seznam obrázků/grafů

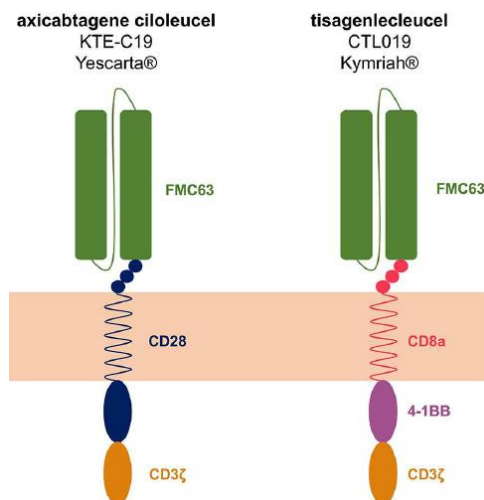
1.4. Seznam příloh

- Příloha A Informovaný souhlas pacienta
- Příloha B Struktura registru CARtool (CRF)
- Příloha C Manuál k exportu dat z registru EBMT

2. Úvod

Cílem projektu je sběr a vyhodnocení údajů z reálné klinické praxe, které mají souvislost s podáním CAR-T buněčné terapie u pacientů s určitými hematologickými malignitami, kteří čelí špatné prognóze onemocnění. Léčba pomocí CAR-T buněk je v současné době indikována u dospělých pacientů s některými typy non-Hodgkinova lymfomu, vč. agresivního, relabujícího nebo refrakterního difuzního velkobuněčného B-lymfomu, primárního mediastinálního B-lymfomu, high-grade B-lymfomu, transformovaného folikulárního lymfomu a lymfomu z buněk pláště; a dále u dětských pacientů a pacientů do 25ti let s akutní lymfoblastickou leukémií (B-ALL), kteří nereagují na definovaný počet linií standardní terapie.

Principem CAR-T imunoterapie je zjednodušeně řečeno genetická modifikace T-lymfocytů tak, aby potencovaly a zlepšily přirozenou imunitní odpověď organismu vůči specifickému nádorovému antigenu. Prvním krokem je leukaferéza, extrakce T-lymfocytů z léčeného pacienta. T-lymfocyty jsou následně geneticky upraveny a začnou na svém buněčném povrchu exprimovat chimérický antigenní receptor (CAR). Po kultivaci dostatečného počtu CAR-T lymfocytů jsou infuzně podány zpět pacientovi. Vnější doména CAR receptoru je strukturně navržena tak, aby rozpoznávala konkrétní molekulu (cílový antigen) na nádorové buňce. Jakmile dojde k uvedené interakci, aktivuje se vnitřní signální doména molekuly, která stimuluje T-lymfocyt k útoku na nádorovou buňku. V případě hematologických malignit spojených s B-buněčnou aplázií se kandidátem pro cílový antigen stala molekula CD19, která je selektivně exprimovaná na povrchu B-buněk. Existuje několik generací CAR-T produktů, které obsahují další vnitřní kostimulační domény s cílem posílit imunitní odpověď proti plánovanému cíli. V současnosti byly ze strany FDA a EMA schváleny dva odlišné anti-CD19 CAR-T buněčné přípravky, axicabtagene ciloleucel (axi-cel) a tisagenlecleucel, které patří ke CAR-T druhé generace s kostimulační vnitřní doménou CD28 nebo 4-1BB (viz obr. 1). Axicabtagene ciloleucel byl primárně vyvinut v National Cancer Institute a o tisagenlecleucel se zasloužila University of Pennsylvania.



Obrázek 1 Axicabtagene ciloleucel (axi-cel nebo KTE-C19) a tisagenlecleucel (tisa-cel nebo CTL019). Strukturně oba CAR-T buněčné přípravky sdílejí identickou vnější doménu pro rozpoznání cílového antigenu (FMC63-scFv) a signální (CD3ζ) domény, ale kostimulační, vnitřní domény se liší: CD28 pro axi-cel a 4-1BB pro tisa-cel.

Na zhodnocení účinnosti léčby obou buněčných produktů bylo zaměřeno několik desítek klinických studií, z nichž uvedeme ty nejdůležitější. První mezinárodní klinickou studií byla ELIANA (CCTL019-B2202), ve které se sledovalo podání tisagenlecleucel u dětských a mladých pacientů s R/R B-ALL a tato studie vedla ke schválení tohoto buněčného preparátu FDA. Pacienti dosáhli po podání tisa-cel ORR v 81% s CR 60% (medián follow-upu byl 13,1 měsíců). Po 12 měsících bylo dosaženo EFS u 50% pacientů a OS u 76% pacientů (1). ZUMA-1 byla multicentrická klinická studie testující účinek axicabtagene ciloleucel u agresivní B-NHL, přičemž výsledkem studie bylo dosažení ORR u 83% pacientů, z toho 58%

pacientů se dostalo do kompletní remise. Mediánu celkového přežití nebylo dosaženo, po 24 měsících přežívalo 50,5% pacientů (2,3). JULIET (CCTL019-C2201) byla studie s nasazením tisagenlecleucelu u pacientů s R/R DLBCL. Léčebné výsledky prezentovaly: ORR 52% pacientů, z toho CR 40% a PR 12% pacientů (medián follow-upu 14 měsíců). Po 12 měsících po podání stále žilo 40% pacientů (4).

Stále ovšem existuje část pacientů, která na CAR-T terapii neodpovídá nebo později zrelabuje. Jedním z důvodů může být nedostatečná expanze CAR-T lymfocytů in vivo nebo jejich časná eliminace z organismu pacienta. Dalším důvodem může být ztráta cílového antigenu na povrchu nádorové buňky, kdy dojde k selektivní výhodě nádorového klonu, který díky alternativnímu splicingu exprimuje na svém buněčném povrchu strukturálně pozměněnou molekulu CD19, kterou CAR-T lymfocyt nedokáže účinně rozpoznat. Ve vývoji dalších generací CAR-T se proto předpokládá zacílení na několik různých molekul – cílových antigenů - pro konkrétní typ nádoru tak, aby CAR T lymfocyty mohly účinně rozpoznat i ty rakovinné buňky, které nesou mutovaný, cílový antigen. Dalším řešením pro zvýšení účinnosti CAR-T terapie je výzkum kombinace CAR-T s odlišnými typy imunoterapie. Např. kombinace CAR-T s tzv. checkpoint inhibitory, které působí na proteiny CTLA-4/B7-1/B7-2 nebo PD-1/PD-L1, u nichž dochází v případě nádorové buňky často k deregulaci a při jejich zablokování se obnovuje normální imunitní reakce a narůstá protinádorový efekt T-lymfocytů.

Další neoddelitelnou součástí léčby CAR-T jsou nežádoucí účinky, které mohou být závažné a pacienty i obtížně snášené. Syndrom uvolnění cytokinů (CRS) je závažná skupina vedlejších účinků a běžně se vyskytuje u pacientů během několika dní po podání CAR-T. Jde o systémový zánětlivý stav, který je způsobený přímou aktivací a expanzí T-buněk po interakci s cílovým antigenem, resp. nádorovými buňkami, a uvolněním cytokinů jako je *TNF- α* a *IFN- γ* . Dále dochází po aktivaci makrofágů k uvolnění interleukinů IL-6 a IL-1, které jsou klíčové pro rozvoj CRS. V důsledku těchto dějů je nutné pečlivě sledovat příznaky CRS, které zahrnují horečku, nízký krevní tlak a potíže s dýcháním.

Kromě CRS mohou pacienti pociťovat neurotoxicke symptomy (NTX); jde o soubor příznaků, který se může projevovat jako delirium, encefalopatie nebo letargie. Jelikož k němu dochází během nebo častěji po CRS, považuje se neurotoxicita za zcela samostatnou sadu vedlejších účinků. Je důležité včas tyto toxicity rozpoznat a zasáhnout dle standardních postupů, protože většina těchto toxicit je reverzibilní.

Hodnocení a klasifikace výše uvedených, nejzávažnějších nežádoucích účinků CAR-T buněčné terapie, CRS a NTX, se lišilo napříč jak klinickými studiemi, tak i výzkumnými institucemi a bylo obtížné porovnat bezpečnost různých CAR-T produktů a vyvinout standardní postup, jak tyto nežádoucí účinky zvládnout v běžné klinické praxi. Proto byl Americkou společností pro transplantaci a buněčnou terapii (ASTCT) navržen klasifikační systém, který objektivně a přesně kategorizuje závažnost uvedených toxicit (5). Navzdory závažným vedlejším účinkům a několika úmrtím v klinických studiích existuje přesvědčení, že CAR-T terapie stojí za riziko pro pacienty, kteří nereagují na žádnou jinou dostupnou léčbu. Nemalé úsilí je proto směřováno k omezení rizika a závažnosti nežádoucích účinků. Zkoumá se vliv rozsahu nádorového postižení a/nebo množství podaných CAR-T na rozvoj a tíži závažných toxicit léčby.

Dosud získané poznatky týkající se účinnosti a bezpečnosti CAR-T terapie vycházejí z klinických studií, které nemají a z logiky věci nemohou mít takový dosah, aby se vyrovnaly poznatkům z reálné klinické praxe. Výsledky klinických studií jsou vcelku pozitivní, protože se zdá, že odpovědi pozorované u B-ALL a B-NHL ve většině případů přetrvávají, ale doba sledování zůstává relativně omezená. Proto je nesmírně důležité shromažďovat údaje související s léčbou CAR-T ve formě klinických registrů. V USA je sběr dat ohledně buněčné terapie realizován v registru náležejícím pod CIBMRT (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) a výsledky jsou referovány směrem k FDA. V Evropě EMA v rámci postregistrační studie bezpečnosti schválené CAR-T terapie apelovala ve spolupráci s EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplant) na potřebu sběru dat v této terapeutické oblasti v rámci klinických registrů, EBMT registr nevyjímaje (6,7,8,9,10).

Je potřeba zmínit i další důležité hledisko a tím je cenová dostupnost této terapie, zejména v kontextu veřejné zdravotní péče. Je faktem, že náklady na léčbu preparáty CAR-T jsou mimořádně vysoké, řádově v milionech korun, s ohledem na cenu produktu a na náklady související s podpůrnou péčí. Vzhledem k vysoké nákladovosti léčby a k jejímu odůvodnění, jsou údaje o trvání remise, dlouhodobém přežití pacientů a nákladů na případnou další léčbu více než aktuální.

2.1. Typ projektu

Neintervenční, multicentrický, retrospektivně longitudinální sběr dat = klinický registr, v rámci jehož budou sbírána data o pacientech s hematologickým onemocněním, kteří podstoupili CAR-T buněčnou terapii.

Klinický registr je systematický a většinou dlouhodobý sběr dat (klinických a jiných) o definovaném souboru jednotlivců, kteří jsou sledováni v průběhu času. Registr je buďto zaměřen na diagnózu a/nebo na léčbu, přičemž léčba nemusí být nutně pouze léčba lékem (sledují se všechny expozice). Registr slouží k vyhodnocení péče tak, jak je poskytována; sledovaná péče není doporučena studijním protokolem. Registr shromažďuje data velmi komplexním způsobem a výsledkem jsou výstupy, které lze zobecnit pro širokou škálu pacientů, a slouží k vědeckým a klinickým účelům.

3. Cíle projektu

Cílem projektu CARTool je vedení reprezentativní databáze s hodnotnými vědeckými a klinickými daty, která přispěje ke zlepšení informovanosti o dosažených výsledcích buněčné terapie CAR-T a následně i k těsnější spolupráci center v rámci uvedené léčby. Analýzy základních klinických a bezpečnostních dat mohou přinést podklady pro pravidelnou diskusi v rámci České hematologické společnosti o průběhu, účinnosti a bezpečnosti uvedeného terapeutického přístupu u indikovaných hemato-onkologických onemocnění.

Sběr dat není zaměřen jen na údaje týkající se podání CAR-T terapie a na následné hodnocení léčebné odpovědi, případně toxicity léčby, ale snahou je zachytit u pacienta celkový vývoj léčby od stanovení diagnózy po podání CAR-T, včetně základního hodnocení účinnosti nasazených léčebných režimů. Registr bude rovněž sledovat stav pacienta v období po CAR-T terapii.

3.1. Primární cíle

1. Hodnocení účinnosti CAR-T buněčné terapie na základě léčebné odpovědi (ORR, CR) a přežití pacientů (OS, PFS).
2. Hodnocení výskytu a závažnosti nežádoucích účinků CAR-T buněčné terapie.
3. Posouzení vlivu předchozí léčby, komorbidit a stavu onemocnění na parametry hodnocené v cílech 1 a 2.
4. Sledování expanze a perzistence CAR-T v periferní krvi pacienta a hodnocení souvislosti s léčebnou odpovědí a toxicitou.
5. Sledování vybraných cytokinů po podání CAR-T a hodnocení souvislosti s toxicitou.

3.2. Sekundární cíle

6. Sledování počtu odléčených pacientů pro přehled o aktuální situaci a diskusi s plátcí zdravotní péče.
7. Hodnocení poměru rizika a přínosů při posuzování indikace a pro optimalizaci procesu výběru pacientů k léčbě pomocí CAR-T buněčné terapie.

4. Design projektu

4.1. Počet a údaje o pacientech zapojených do projektu

V registru jsou evidováni pacienti s diagnózami, pro které je schváleno podání CAR-T buněčné terapie v České republice. Jde zkrátka o tato hemato-onkologická onemocnění:

- Non-Hodgkinovy lymfomy
- Akutní lymfoblastická leukemie

4.1.1. Inkluzní kritéria

- Pacient, kterému byla podána CAR-T terapie
- pacient evidovaný v EBMT registru
- podepsaný informovaný souhlas s poskytnutím údajů do registru CARtool

4.1.2. Exkluzní kritéria

- odmítnutí poskytnutí informovaného souhlasu o poskytnutí údajů do registru CARtool

4.2. Zapojená centra/participující investigátoři

Tabulka 2 Seznam zapojených center a kontaktní osoby

Pracoviště	Adresa	Vedoucí centra	Kontaktní osoby
Fakultní nemocnice Brno Interní hematologická a onkologická klinika	Jihlavská 340/20 Brno, Bohunice 625 00	Prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc. mayer.jiri@fnbrno.cz	MUDr. František Folber, Ph.D. folber.frantisek@fnbrno.cz
ÚHKT Praha	U Nemocnice 2094, Praha, Nové Město 128 20	Prof. MUDr. Petr Cetkovský, Ph.D., MBA petr.Cetkovsky@uhkt.cz	MUDr. Robert Pytlík, Ph.D. robert.pytlik@uhkt.cz
Všeobecná Nemocnice Praha I. interní klinika - hematologie	U nemocnice 2 Praha 2, Nové Město 121 08	Prof. MUDr. Marek Trněný, CSc. marek.trneny@vfn.cz	MUDr. Jan Kořen jan.koren@vfn.cz
Fakultní nemocnice v Motole Klinika dětské hematologie a onkologie	V Úvalu 84 150 06 Praha 5	Prof. MUDr. Jan Starý, DrSc. jan.stary@fnmotol.cz	MUDr. Lucie Šrámková, Ph.D. lucie.sramkova@fnmotol.cz
Fakultní nemocnice Hradec Králové IV. Interní hematologická klinika	Sokolská 581 Hradec Králové 500 05	Prof. MUDr. Pavel Žák, Ph.D. pavel.zak@fnhk.cz	MUDr. Alice Sýkorová, Ph.D. alice.sykorova@fnhk.cz
Fakultní nemocnice Olomouc Hemato-onkologická klinika	I. P. Pavlova 185/6 Olomouc 779 00	Prof. MUDr. Tomáš Papajík, CSc. tomas.papajik@fnol.cz	Doc. MUDr. Tomáš Szotkowski, Ph.D. tomas.szotkowski@fnol.cz
Fakultní nemocnice Plzeň Hematoonkologická klinika	Alej Svobody 80 Plzeň-Lochotín 305 99	MUDr. Pavel Jindra, Ph.D. jindra@fnplzen.cz	MUDr. Pavel Jindra, Ph.D. jindra@fnplzen.cz

5. Expozice - Hodnocený léčivý přípravek

Projekt nepředepisuje nebo nedoporučuje žádné léky ani zdravotnické prostředky, nevyžaduje žádná lékařská vyšetření nad rámec běžné klinické praxe. Nejedná se o klinické hodnocení léčiv, ale o neintervenci klinický registr pacientů s retrospektivním sběrem dat. Charakter sledování pacientů je čistě výzkumný a epidemiologický, je zaměřen na léčbu pacientů pomocí CAR-T buněčné terapie.

6. Metodologie

6.1. Iniciátor projektu

Zadavatelem a iniciátorem projektu je Česká lékařská společnost J.E. Purkyně (**ČLS JEP**), resp. její organizační složka Česká hematologická společnost (**ČHS**). ČLS JEP je dobrovolné nezávislé sdružení fyzických osob – lékařů, farmaceutů a ostatních pracovníků ve zdravotnictví a příbuzných oborech, příp. osob právnických, které podporuje vědeckovýzkumnou činnost v oblasti zdravotnictví, napomáhá ve vytváření podmínek pro seznamování odborné i laické veřejnosti s jejími výsledky a zasazuje se o jejich uplatňování v praxi. Institut biostatistiky a analýz, s.r.o. (**IBA**) je spin-off společnost Masarykovy univerzity Brno, zaměřená na organizační, technické a odborné zajištění vědeckých projektů typu klinických registrů umožňujících sběr a analýzu zdravotnických dat. Česká hematologická společnost má zájem na sběru dat souvisejících s CAR-T buněčné terapie v ČR. Protože ČLS JEP nedisponuje potřebnými administrativními a technickými kapacitami pro potřebnou činnost, oslovila IBA s nabídkou spolupráce a zplnomocnila IBA ve věci zřízení a správy **registru CARtool**.

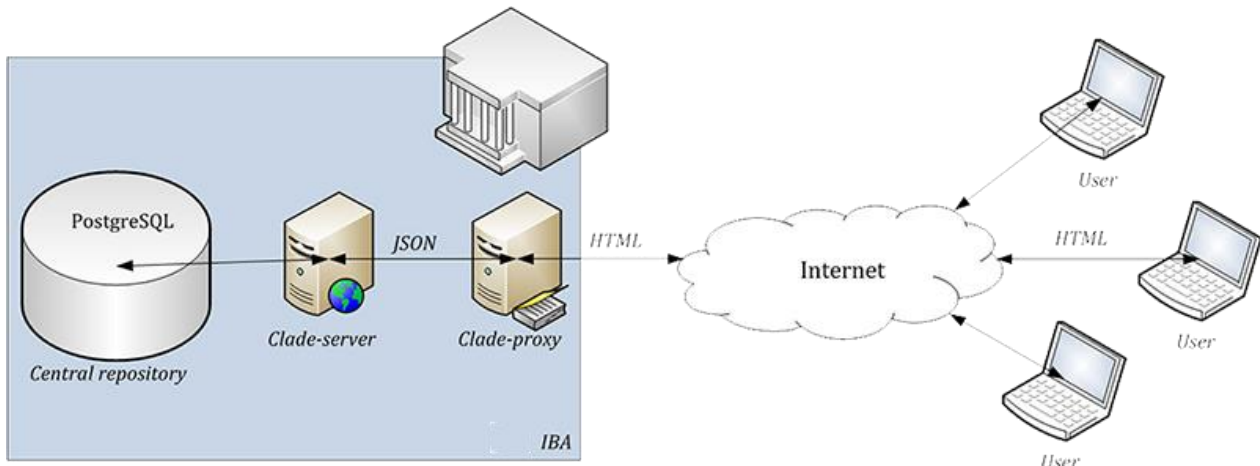
Bližší informace týkající se činnosti ČHS ČLS JEP naleznete zde: <http://www.hematology.cz/>

6.2. Data management

Data registru CARtool jsou uložena v elektronické databázi založené na systému CLADE-IS. Tento systém byl navržen pro účely sběru velkých objemů dat v klinických studiích a registrech a je plně přizpůsoben struktuře a požadavkům tohoto projektu. Online aplikace registru je dostupná uživatelům přes jakýkoliv internetový prohlížeč (Opera, Mozilla, Chrome, Edge), ideálně pro poslední platné dvě verze daného prohlížeče.

6.2.1. Základní popis EDC systému

- Elektronický systém sběru dat je uživatelsky velmi přívětivý a jednoduchý. Data jsou zadávána prostřednictvím webových formulářů, jejichž struktura je analogická papírovým formulářům (klasická CRF).
- Data lze do registru vkládat z jakéhokoliv počítače připojeného k internetu a vybaveného běžným internetovým prohlížečem, který podporuje chráněnou komunikaci mezi uživatelem a databází (HTTPS protokol, SSL – Secure Socket Layer encryption).
- Není nutné do počítače uživatele instalovat jakýkoliv další program.
- Do registru mají přístup pouze autorizované osoby s použitím přiděleného uživatelského jména a hesla.
- Data v registru jsou pseudoanonymizována a záznamy o pacientech jsou vedeny pod identifikačními kódy, které vylučují možnost zpětné identifikace pacienta. Systém v tomto smyslu splňuje všechna platná pravidla a požadavky na ochranu osobních dat.
- Veškerý přenos dat je šifrovaný, aby bylo zabráněno možnému zneužití během přenosu.
- Všechna zasláná data jsou sbírána a bezpečně uložena na centrálním serveru.



Bezpečnost dat

Do registru mají přístup pouze autorizované osoby po zadání přiděleného uživatelského jména a hesla. Jednou z klíčových položek administrace uživatelských účtů je definice uživatelských práv. Jednotlivým uživatelům tak lze přiřadit různé úrovně autorizace a tím i přístup k vybraným funkcím systému.

Kromě toho po uplynutí určité doby, kdy je uživatel neaktivní, dojde k automatickému odhlášení ze systému. Díky této funkci je zabráněno zneužití počítače, pokud se uživatel zapomene odhlásit. Centrální správu uživatelských účtů poskytuje Helpdesk IBA.

Data jsou validována na straně klienta i serveru. Jakékoliv zaznamenané problémy jsou systémem ihned nahlášený. Data jsou zálohována každých 24 hodin a všechny zálohy jsou chráněny proti neúmyslnému přepsání. Aktuální kopie obsahu registru je vždy k dispozici tak, aby v případě nežádoucí události bylo možné službu v krátké době obnovit. Systém také sleduje a chronologicky zaznamenává veškeré změny v datech v registru.

Bezpečnost IT infrastruktury IBA je zajištěna na dvou nezávislých úrovních: 1) bezpečnost dat jako takových, 2) bezpečnost serverů.

1. Bezpečnost dat:

- Firewally. Datová komunikace probíhá za respektování pravidel centrálního systému firewallů v jednotlivých lokacích. Každý server má svůj vlastní firewall.
- Šifrovaná komunikace přes protokol HTTPS. Veškeré vkládání dat je šifrováno přes protokol HTTPS s platnými a důvěryhodnými certifikáty.
- Pravidelné zálohování do vzdálených datových center. Data z databází jsou pravidelně zálohována na jiném místě pro případ potřeby či nutnosti obnovy.
- Pohotovostní databáze. Data jsou v reálném čase zrcadlena v identické databázi, která leží fyzicky na jiném místě. Pokud není primární databáze dostupná, lze manuálně přepnout systém do databáze sekundární.
- Redundance serverů. Pro weby i databáze je neustále k dispozici jejich online kopie.

2. Fyzická bezpečnost

- Místnosti se servery jsou zabezpečeny elektronickým bezpečnostním systémem.
- Přístup k serverům je možný pouze s čipovou kartou
- Servery jsou chráněny alarmem, detektory požáru, teploty, pohybu a rozbití skla.
- Nonstop monitoring. Jakákoliv mimořádná událost je ihned ohlášena zodpovědné osobě přes SMS.

Všechna data zadávaná do systému CLADE-IS procházejí několika stupni validace. Všechny tyto kroky jsou naprogramovány přímo v systému a jsou vyvíjeny zároveň s tvorbou databáze. CLADE nabízí komplexní způsob nastavení validací dat, širší nabídku výstupů z databáze v podobě enrollment reportů, SQL custom reportů a rovněž nástroj Reportér, který umožní centru práci s jeho daty na sofistikovanější úrovni.

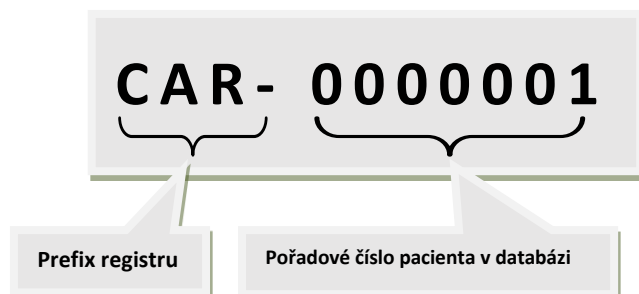
Data jsou ukládána a zálohována na serveru IBA spinoff Masarykovy univerzity v Brně v databázi Oracle 11g.

Do databáze mají přístup pouze oprávnění uživatelé (lékař/datamanager centra) po zadání vlastního loginu a hesla a tyto osoby mohou vyplňovat do eCRF veškeré údaje. Všichni účastníci projektu v rámci jednoho centra mají právo vidět/editovat pouze data pacientů v daném centru. Počet zařazených pacientů je neomezený.

6.2.2. Přidělování ID pacientům

Údaje v databázi jsou pseudoanonymizované, tzn. pacienti jsou vedeni pod automaticky generovanými kódy (ID), které neumožňují jejich osobní identifikaci. ID generuje systém automaticky.

Příklad pro pacienta vloženého do databáze CARtool:



6.2.3. eCRF databáze (fáze, formuláře, četnost zadávání, charakteristika sbíraných dat)

Soubor dat sbíraných v registru CARtool je rozdělen na dvě části: **povinnou a rozšířenou**, která není povinná, nicméně obsahuje údaje, které jsou nezbytné pro kompletní dosažení všech cílů projektu. Po obsahové stránce jsou obě tyto části prezentovány jednotlivými formuláři, které jsou začleněny pod **třemi fázemi**:

- Léčba před CAR-T (rozšířená část)
- CAR-T terapie (povinná část)
- Follow-up (rozšířená část)

Enrollment pacienta do registru:

Po splnění inkluzních kritérií se při založení Nového pacienta do registru zakládá formulář Osobní údaje pacienta, který eviduje datum narození, iniciály, pohlaví a zdravotní pojišťovnu. Dalším důležitým parametrem je kód pacienta (UPN), pod kterým je evidován v registru EBMT, a který je spolu s kódem centra (CIC) klíčový pro import dat z registru EBMT do registru CARtool.

Fáze Léčba před CAR-T (rozšířená část)

Formulář Předchozí léčba před podáním CAR-T (rozšířená část):

- Evidují se tato data: datum diagnózy, údaje týkající se časové osy podání CAR-T terapie (indikace CAR-T, aferéza T-lymfocytů, datum podání CAR-T); stručný přehled podstoupené léčby před podáním CAR-T, včetně hodnocení stavu onemocnění; počet aferéz a jejich výtěžnost; bridging vč. statutu onemocnění před a po.

Fáze CAR-T terapie (povinná část)

Formuláře EBMT - Registrace - Den 0 a EBMT - Follow-up:

Vzhledem k faktu, že pacienti s CAR-T terapií musí být jednotlivými centry akreditovanými pro uvedenou léčbu povinně zadávání do registru EBMT, v této fázi databáze se využívá možnosti importovat již evidované údaje z EBMT databáze do registru CARtool.

Pro uskutečnění a pro správnost importu dat je nutné splnit následující:

- Pacient musí být před importem dat založen v registru CARtool (viz Enrollment pacienta do registru) kvůli vygenerování ID pacienta a záznamu jeho kódů z EBMT registru
- ID pacienta v CARtoolu se při importu jeho dat propojí přes jeho UPN kód a podle CIC kódu centra, ve kterém je léčen; následně se jeho data z datového exportu EBMT zkopírují do datového setu registru CARtool
- Odpovědnost za vygenerování datového exportu z EBMT registru a jeho poskytnutí IBA ponese odpovědná osoba za dané centrum – viz. Kapitola 4.2)

Časový harmonogram registrace a sledování pacienta v EBMT registru

Formulář EBMT - Registrace - Den 0:

- Pacient by měl být registrován v EBMT registru co nejdříve po podání CAR-T terapie, minim. **do 1 týdne** po podání

Formulář EBMT - Follow-up:

- typy kontrol v EBMT registru (follow-upů): 100 dní, 6 měsíců, 1 rok, 2 roky, dále každý rok (časové intervaly se počítají od data podání CAR-T terapie)

Pravidelné poskytování exportu dat z EBMT pro IBA za účelem importu do CARtool:

Každé centrum poskytne IBA **každé dva měsíce** kompletní export dat všech svých pacientů z registru EBMT, kteří podstoupili CAR-T terapii. Postup pro generování datového exportu z EBMT ve správném formátu je popsán v kapitole 6.2.5. IBA provede import poskytnutých dat do registru CARtool.

EBMT - Registrace - Den 0

- Evidují se tato data: datum diagnózy, diagnóza, režim podání, ECOG, preparát + výrobce, přípravný režim (lék + dávka), stav onemocnění před podáním CAR-T

EBMT - Follow-up:

- Typ a datum kontroly, nejlepší dosažená léčebná odpověď + datum; toxicita léčby + grade + trvání nežádoucích účinků; výskyt a typ sekundárních malignit; aktuální stav pacienta (status, stav onemocnění); perzistence CAR-T (výskyt + metoda detekce)

Fáze Léčba před CAR-T (rozšířená část)

Formulář Předchozí léčba před podáním CAR-T (rozšířená část):

- Evidují se následující údaje: datum poslední kontroly na pracovišti, aktuální stav pacienta, vyšetření cytokinů (datum odběru, typ cytokinu + hodnota), vyšetření perzistence CAR-T (datum odběru, metoda a množství CAR-T v PK); následná léčba po CAR-T (typ léčby, léčebný režim + počet cyklů, stav onemocnění před a po dané linii léčby)

6.2.4. Kontrola kvality dat

Kontrola kvality dat probíhá na základě analýzy konzistence hodnot a zpětná vazba vůči zadavatelům údajů (lékař/datamanažer) je jištěna na několika úrovních prostřednictvím:

- generování zpětných upozornění zadavatelům dat automaticky v průběhu zadávání dat do eCRF (např. nesmyslně zadané hodnoty mimo stanovené rozsahy);
- automatická validace formuláře při uložení do Kompletního stavu. Pokud např. chybí vyplněná povinná položka, systém generuje chybové hlášení a formulář přepne do Rozpracovaného stavu;
- kontrola konzistence dat mezi formuláři pomocí tzv. queries (např. posloupnosti časových údajů), vyplnění/nevyplnění požadovaných formulářů, a jiné;
- funkce vyhledávání nevalidních formulářů centra a konkrétního zadavatele

- 1 měsíc před termínem výplat bude rozeslán Data review, kontrola kvality dat, která ověří kompletnost a správnost dat před jejich proplacením a upozorní na chyby. Výplatový export se bude realizovat 2-krát ročně.

6.2.5. Generování exportu dat z registru EBMT

Je popsáno v Příloze C a bude k dispozici na dashboardu registru.

6.2.6. Reporting

Pro potřeby ČHS ČLS JEP budou generovány pravidelné reporty na měsíční bázi, které budou zohledňovat počty odléčených pacientů za jednotlivá centra a časová období, včetně údajů o diagnóze, zdravotní pojišťovně a podaném buněčném přípravku. Příjemci reportů budou kontaktní osoby a vedoucí center.

7. Statistické zpracování

Data budou centrálně statisticky zpracována, analyzována a vyhodnocována Institutem biostatistiky a analýz, s.r.o., Poštovská 3, 602 00 Brno, spinoff společností Masarykovy univerzity 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 prezentace ve formátu pptx nebo v pdf.

Počet pacientů v registru není omezen, jedná se o kontinuální retrospektivní zaznamenávání dat pacientů.

7.2. Statistická metodika zpracování dat

S ohledem na charakter projektu budou použity metody deskriptivní statistiky běžně používané v epidemiologických studiích. Součástí analytického reportu 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.). Spojité parametry budou popisovány průměrem se směrodatnou odchylkou (SD) a mediánem s minimem a maximem či 5. a 95. percentilem, kategoriální parametry pomocí absolutních a relativních četností.

Pro testování proměnných odpovídajících cílům projektu 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, a to Fisherův exaktní test nebo Pearsonův chí-kvadrát test. Vztah spojitých proměnných bude ověřován Pearsonovým či Spearmanovým korelačním koeficientem. Pro stanovení statistické významnosti bude použita standardní hladina $\alpha=0,05$, která bude při mnohonásobném testování adekvátně korigována.

K odhadu celkového přežití pacientů a přežití bez progresu se bude používat metoda analýzy přežití dle Kaplan-Meiera, srovnání křivek přežití se bude provádět log-rank testem. Vliv charakteristik pacientů a jejich onemocnění na přežití pacientů bude analyzován pomocí Coxova modelu proporcionálních rizik.

Chybějící data nebudou nahrazována či imputována. Při statistickém zpracování budou použita data všech pacientů zařazených do registru splňující vstupní kritéria. Výjimkou jsou případy, kdy ze stanovených cílů zpracování vyplývá nutnost vyřazení části pacientů s nevalidními údaji. Kritéria pro vyřazení pacientů budou v takových případech diskutována individuálně a jejich detailní popis a odůvodnění bude vždy součástí daného statistického zpracování.

Analýza bude prováděna standardně v programech R a IBM SPSS.

7.3. Plán analýz

Kompletní nebo dílčí analýzy dat registru CARtool budou poskytovány na žádost, která bude směřována na odborného garanta CARtool. Pravidla nakládání s daty v registru – viz kapitola 12 Přístup k datům a publikační pravidla.

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.

8.1.2. Zpracování OÚ pacientů

Správce osobních údajů, který určuje účel a prostředky zpracování údajů pacientů v tomto registru, je **Česká lékařská společnost J.E. Purkyně, z.s.**, IČ: 00444359, se sídlem Sokolská 490/31, Nové Město, 120 00 Praha, zapsán ve spolkovém rejstříku vedeném Městským soudem v Praze, oddíl L, vložka 1190 (dále jen „ČLS JEP“)

IBA je provozovatelem registru a zpracovatelem evidovaných osobních údajů. V rámci vedení registru IBA dodržuje taková technická a organizační opatření, aby byla zajištěna nejvyšší úroveň bezpečnosti, dostupnost a integrita dat (bližší informace – viz kap. 6.2.1 *Základní popis EDC systému – Bezpečnost dat*).

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 zpracování je uvedena ve vzorovém ICF, který je přílohou tohoto protokolu) odpovídá ošetřující lékař (investigátor) poskytovatele zdravotních služeb (centrum), se kterým je uzavřena smlouva specifikující podmínky účasti centra v registru a zadávání dat do registru. Žijící pacient bez podepsaného informovaného souhlasu **nesmí** být do daného registru zařazen. Informaci o udělení informovaného souhlasu pacientem je taktéž nutno potvrdit v samotném registru.

Pokud se pacient rozhodne participovat v registru, bude lékař zadávat jeho osobní a zdravotní údaje jejich přepisem ze zdravotnické dokumentace pacienta do elektronického systému registru, a to pod unikátním číselným kódem (ID). Pouze ošetřující lékař tak bude schopen pacienta v registru dále identifikovat na základě tohoto unikátního kódu (ID), a to výlučně užitím klíče, který mu umožňuje přiřadit unikátní číselný kód (ID) k fyzické osobě pacienta. Tento klíč má pouze ošetřující lékař, klíč se nemůže dostat do dispozice ani správci osobních údajů, ani žádnému zpracovateli údajů přistupujícímu do registru nebo jiné další třetí straně a nikdo kromě ošetřujícího lékaře tak nebude schopen pacienta identifikovat. Rozsah údajů evidovaných v registru neumožňuje jednoznačnou identifikaci pacienta a další zpracování osobních údajů pacienta probíhá v pseudonymní podobě. Tzn. pacienta nelze identifikovat bez použití dodatečných informací. Do role zpracovatele OÚ respektive pseudonymních údajů se tak dostává i IBA. Pacienti jsou o předání svých

údajů IBA v pseudonymní podobě informování v rámci informovaného souhlasu. IBA je povinen přijmout dostatečná bezpečnostní opatření zajišťující maximální bezpečnost prováděných zpracování.

Pacient může svá práva uplatnit u ošetřujícího lékaře. Lékař je seznámen s pravidly pro zpracování OÚ pacienta formou závazné směrnice, poskytnuté správcem OÚ jednajícím prostřednictvím IBA.

8.1.3. 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.

Správcem OÚ investigátorů v rámci registru je IBA. Investigátoři jsou o zpracování svých OÚ stejně jako o svých právech patřičně informováni.

8.1.4. Zajištění ochrany osobních údajů

Pro zajištění maximální bezpečnosti sbíraných dat v registru CARtool, IBA zavedl 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

8.1.5. 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.

8.1.6. Subjekty, s nimiž budou data sdílena

Sekundární data budou k dispozici jiným centrům, mohou být publikována, nebo se souhlasem odborného garanta projektu postoupeny třetím stranám. Primární data mohou být zcela výlučně a ve zcela anonymizované podobě poskytnuta na žádost odborného garanta a po souhlasu zapojených center třetím stranám za účelem slučování dat k dalším výzkumným projektům v rámci mezinárodní vědecké spolupráce.

8.2. Regulatorní požadavky

Dle nařízení PhV 3 verze 3 SÚKL, (§ 3a odst. 2 ZoL), se jedná o neintervenci sběr dat a jako taková podléhá hlášení na SÚKL jako tzv. jiný typ studie v případě, že se v registru sbírají údaje o nežádoucích příhodách.

Projekt bude registrován na SÚKL, jako Jiný typ studie.

Vzhledem k podmínkám rámcových smluv o spolupráci na výzkumné činnosti v oblasti sběru a analýzy dat mezi centry v České republice a IBA, které se týkají schválení sběru dat lokální etickou komisí podle interních předpisů nemocnice, IBA poskytne součinnost a zajistí posouzení příslušné etické komise. Nicméně, IBA zajistí rovněž posouzení projektu u multicentrické etické komise.

9. Farmakovigilance

V rámci projektu není plánované farmakovigilanční hlášení.

10. Zaškolení center a zahájení sběru dat

Mezi investigátorem/poskytovatelem zdravotních služeb a IBA, s.r.o. je uzavřen smluvní vztah, na základě kterého obdrží investigátor Protokol, Informovaný souhlas pacienta a Uživatelský manuál, který obsahuje instrukce pro zadávání údajů do klinického registru CARtool. Uživatelský manuál je dostupný v elektronické podobě a investigátor je proškolen ohledně registru CARtool zaměstnanci IBA buď prezenčně, nebo online formou. Následně investigátor obdrží přístupové údaje do registru ATTRA. Uživatelé registru mají garantovanou úroveň poskytovaných služeb, a to především dostupnost, reakce na dotaz atd. Součástí služby je informační linka Helpdesk, která je k dispozici uživatelům buď telefonicky v pracovních dnech (8-16hod) nebo formou chatu mimo uvedenou dobu v pracovních dnech.

Školení investigátorů na problematiku ochrany osobních údajů v rámci projektu proběhne v rámci zaškolení do registru. V registru je pro uživatele k dispozici Směrnice o zpracování osobních údajů.

11. Přístup k datům a publikační pravidla

Podněty pro sekundární analytické zpracování dat pro vědecké nebo prezentační výstupy nebo pro zajištění financování registru CARtool mohou svobodně podávat kontaktní osoby nebo vedoucí zapojených center, výbor ČHS ČLS JEP, členové transplantační sekce ČHS ČLS JEP nebo jiné třetí strany. Žadatel nebo iniciátor konkrétního výstupu předloží písemně či emailem odbornému garantovi žádost, která bude obsahovat hypotézu a cíle analýzy.

Odborný garant se k žádosti vyjádří a podstoupí ji předsedovi ČHS. K požadavku na statistický výstup z CARtool se následně vyjádří Výbor ČHS a v případě schválení **předsedou ČHS** bude žadatel informován informován prostřednictvím odborného garanta o podmínkách poskytnutí výstupu. Zpracovaný finální statistický výstup podléhá před poskytnutím žadateli schválení garantů registru.

Vlastní zpracování a publikování výstupů se řídí běžnými pravidly (odborná oponentura, schválení všemi spoluautory, apod.). V případě, že se IBA bude autorsky podílet na výstupu z registru (zpracování analýz, komentáře a konzultace analytiků), bude uveden dle obecně platných publikačních pravidel mezi spoluautory výstupu.

Na základě pověření ČLS JEP, zadavatele projektu a vlastníka registru, je IBA oprávněn zpracovávat data registru za účelem zajištění financování registru, přičemž struktura výstupu podléhá schválení odborného garanta registru a předsedy ČHS ČLS JEP.

12. Harmonogram

12.1. Harmonogram sběru dat

Časový harmonogram kontrol (follow-upů) v povinné části registru (importovaná data z EBMT): 100 dní, 6 měsíců, 1 rok, 2 roky, dále každý rok (časové intervaly se počítají od data podání CAR-T terapie).

Časový harmonogram kontrol (follow-upů) v rozšířené části registru: 6měsíců, 12M, 18M, 24M, 30M, 36M, dále každý půl rok

12.2. Harmonogram projektu

Sběr údajů bude zahájen v prvním pololetí 2021. Ukončení projektu není nastaveno, jedná se o kontinuální sběr údajů v čase.

Tabulka 3 Harmonogram projektu

Fáze projektu	Období
---------------	--------

Zahájení sběru dat	první pololetí 2021
Interval sběru dat	Kontinuální, do úmrtí pacienta nebo do ztráty kontaktu
Předpokládané ukončení projektu	Nestanoveno

13. Kontrola a jištění kvality

V projektu neprobíhá monitoring zapojených center. Kontrola dat je nastavena pomocí EDC systému (viz kap. 6.2.4), není zajištěna kontrola se zdrojovou dokumentací. Institut biostatistiky a analýz, s.r.o., 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). IBA s.r.o. má v rámci svého udržování systému kvality nastaveny interní audity dokumentace registru CARtool, které probíhají s pravidelnou frekvencí.

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.

Tabulka 4 Seznam rizik projektu

Riziko	Zhodnocení rizika a návrh na opatření ke zmírnění rizika
Technická rizika. EDC systém nespĺňuje všechny požadavky projektu.	Velmi 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. Projekt je závislý na vyhledávání zdrojů financování ze strany zadavatele projektu. Rozpočet na projekt je definovaný a odsouhlasený na první rok projektu a bude aktualizovaný na roční bázi. Protože jde o projekt dlouhodobý, prakticky s nedefinovaným termínem ukončením, narůstá riziko zajištění financování projektu z roku na rok, a to zejména z důvodu neočekávaného nárůstu variabilních nákladů na projekt (odměna za zadaná data) nebo z důvodu výjimečných požadavků zadavatele projektu vůči IBA v průběhu. V případě rapidního nárůstu finančních požadavků na projekt, bude zvažováno ukončení projektu.
Harmonogram projektu. Změna harmonogramu projektu v jeho průběhu.	Střední riziko. Některé z definovaných fází projektu mohou probíhat déle než je plánováno. Např. zpoždění zahájení enrollmentu pacientů z důvodu trvání zaslavnění center jménem ČLS JEP. Řešením bude využití stávajících smluv o spolupráci na výzkumné činnosti v oblasti sběru a analýzy dat mezi IBA a

	nemocnicemi a jejich rozšíření o participaci na projektu CARtool, ve kterém IBA zastupuje ČLS JEP.
Harmonogram sběru dat. Časová prodleva ohledně importu dat z registru EBMT.	Střední riziko. Může dojít ke zpoždění poskytování exportu dat pacientů zadaných v registru EBMT ze strany center. Řešením by byly validace v podobě queries na chybějící follow-upy pacienta z EBMT, které by navíc mohly být součástí pravidelného Data Review.

15. Reference

1. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-Cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* (2018) 378:439–48. doi: 10.1056/NEJMoa1709866
2. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* (2017) 377:2531–44.
3. Locke FL, Neelapu SS, Bartlett NL, Siddiqi T, Chavez JC, Hosing CM, et al. Phase 1 results of ZUMA-1: a multicenter study of KTE-C19 anti-CD19 CAR T cell therapy in refractory aggressive lymphoma. *Mol. Ther.* (2017) 25:285–95.
4. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-Cell lymphoma. *N Engl J Med.* (2019) 380:45–56.
5. Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* (2019) 25:625–38.
6. Cerrano M., Ruella M., Perales M., Vitale C., Bruno B., et al. The Advent of CAR T-Cell Therapy for Lymphoproliferative Neoplasms: Integrating Research Into Clinical Practice. *Front. Immunol.*, 11, 2020, 888.
7. Feins S, Kong W, Williams EF, Milone MC, Fraietta JA. An introduction to chimeric antigen receptor (CAR) T-cell immunotherapy for human cancer. *Am J Hematol.* 2019 May;94(S1):S3-S9
8. Mohanty R, Chowdhury CR, Arega S, Sen P, Ganguly P, Ganguly N. CAR T cell therapy: A new era for cancer treatment (Review). *Oncol Rep.* 2019 Dec;42(6):2183-2195
9. Rafiq S, Hackett CS, Brentjens RJ. Engineering strategies to overcome the current roadblocks in CAR T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020 Mar;17(3):147-167
10. Vercellino L, Di Blasi R, Kanoun S, Tessoulin B, Rossi C, D'Aveni-Piney M, Obéric L, Bodet-Milin C, Bories P, Olivier P, Lafon I, Berriolo-Riedinger A, Galli E, Bernard S, Rubio MT, Bossard C, Meignin V, Merlet P, Feugier P, Le Gouill S, Ysebaert L, Casasnovas O, Meignan M, Chevret S, Thieblemont C. Predictive factors of early progression after CAR T-cell therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2020 Nov 24;4(22):5607-5615

16. Přílohy

16.1. Příloha A Informovaný souhlas pacienta

16.2. Příloha B Struktura registru CARtool (CRF)

16.3. Příloha C Manuál k exportu dat z registru EBMT