

CEBO: (Center for Evidence Based Oncology)



Incidence Kostních příhod
u nÁdoRŮ prSu

PROJEKT IKARUS

Neintervenční epidemiologická studie

PROTOKOL PROJEKTU

Verze: 4.0

Datum: 26.09.2006

PROTOKOL PROJEKTU

- design a statistické zpracování dat -

<p>Název projektu:</p> <p>Zkratka projektu:</p> <p>Autoři protokolu:</p> <p>Klinický koordinátor:</p> <p>Koordinační a statistické centrum:</p>	<p>Analýza incidence kostních příhod u pacientů s nádory prsu</p> <p>IKARUS</p> <p>Fínek, J., Svobodník, A., Dušek L.</p> <p>Fínek, J.</p> <p>CEBO, IBA MU v Brně</p>
<p>Typ studie:</p> <p>Populace pacientů:</p> <p>Hypotéza studie:</p> <p>Počet pacientů:</p>	<p>Multicentrická, neintervenní, epidemiologická a explorativní. Prospektivní a retrospektivní část.</p> <p>Pacientky s pokročilým karcinomem prsu s metastatickým postižením skeletu diagnostikovaným v roce 2000 (retrospektivní část studie) a po zahájení projektu (prospektivní část studie).</p> <p><u>Retrospektivní část:</u> Explorativní studie s cílem zjištění incidence kostních příhod v definované skupině pacientek, deskripce zvyklostí prevence a léčby kostních příhod v letech 2000-2005 a analýza celkového přežití a přežití do progresu onemocnění. <u>Prospektivní část:</u> Analýza časových změn ve zvyklostech prevence a léčby kostních příhod, vztah mezi typem léčby a bolestí.</p> <p>Minimálně 650 pacientek v retrospektivní části. Minimálně 650 pacientek v prospektivní části. Celkem minimálně 1300 pacientek (900 v ČR a 400 v SR).</p>

A ÚVOD

Kostní příhody dnes představují z hlediska frekvence výskytu i celkového vlivu na kvalitu života pacientek s karcinomem prsu závažný zdravotní problém. V řadě provedených klinických studií byl prokázán pozitivní vliv bisfosfonátů na snížení rizika vzniku kostních příhod (tzv. SRE – skeletal related event) a bisfosfonáty se tedy ukázaly jako účinné v *prevenci* vzniku kostních příhod.

Jako kostní příhoda jsou v tomto projektu označovány následující stavy:

- patologická zlomenina
- kompresivní zlomenina obratle
- radiační léčba kostní metastázy
- chirurgická léčba kostní metastázy
- nádorem indukovaná hyperkalcemie



B CÍL PROJEKTU

Primárním cílem projektu je zjištění incidence kostních příhod u pacientek s metastatickým karcinomem prsu léčených v České a Slovenské republice.

Sekundárním cílem studie je:

- Analýza zvyklostí léčby kostních příhod
- Analýza zvyklostí používání bisfosfonátů v prevenci kostních příhod u metastatického postižení skeletu v podmínkách běžné klinické praxe
- Analýza compliance pacientů při léčbě bisfosfonáty
- Analýza časového intervalu od vzniku kostní metastázy do objevení se kostních příhod
- Analýza přežívání pacientek ve vztahu ke kostním příhodám

C DESIGN PROJEKTU

Retrospektivní i prospektivní část projektu bude zahájena současně.

Retrospektivní část

V každém centru projektu budou u 25 konsektivních pacientek s metastatickým karcinomem prsu diagnostikovaným od počátku roku 2000 retrospektivně zjištěny relevantní údaje týkající se výskytu a léčby kostních příhod. Data budou centrálně statisticky zpracována.

Prospektivní část

V každém centru budou prospektivně do sledování zařazovány konsektivní pacientky s karcinomem prsu (celkem 25 v centru), u kterých bude po iniciaci tohoto projektu diagnostikováno metastatické postižení skeletu. Průběžně budou zaznamenávány relevantní údaje týkající se výskytu a léčby kostních komplikací v šestiměsíčním intervalu. Data budou centrálně statisticky zpracována.

C.1 Populace pacientů

Retrospektivní část

Všechny pacientky s metastatickým karcinomem prsu s alespoň 5-ti letým follow-up, u nichž bylo metastatické postižení skeletu diagnostikované v roce 2000.

Prospektivní část

Všechny pacientky s pokročilým karcinomem prsu, u kterých bude diagnostikováno metastatické postižení skeletu po iniciaci tohoto projektu.

C.2 Zapojená centra

Ke spolupráci na projektu budou oslovena všechna Komplexní onkologická centra (KOC) v České republice a vybraná pracoviště ve Slovenské republice.

C.3 Shromažďované údaje

Seznam údajů zjišťovaných u pacientek zařazených do projektu je uveden v Tabulce 1.

Tabulka 1: Seznam údajů zjišťovaných o pacientkách v rámci projektu IKARUS

Skupina parametrů	Parametry
Základní identifikační údaje	Číslo centra Číslo pacienta Iniciály pacienta
Demografické údaje	Datum narození Datum stanovení diagnózy Stav menopauzy TNM klasifikace ER, PgR, HER
Údaje o léčbě	Adjuvantní chemoterapie Adjuvantní hormonální léčba
Údaje o přežití	Datum úmrtí nebo posledního kontaktu Datum relapsu
Kostní metastázy a příhody	Datum zjištění kostních metastáz Datum zjištění kostní příhody Výskyt hyperkalcemie Léčba kostní příhody
Bisfosfonáty	Název přípravku Čas zahájení léčby Důvod vysazení léčby Konkomitantní analgetická terapie

C.4 Testované produkty

Projekt IKARUS není cílen na testování žádného specifického přípravku, ale na analyzování dat z populace pacientů s pokročilým karcinomem prsu s kostními metastázami. K prevenci kostních událostí mohou být použity různé přípravky. Pokud kostní událost nastane, mohou být v její terapii použity odlišné techniky léčby. Do projektu IKARUS budou zahrnuti pacienti se všemi, v běžné praxi používanými způsoby léčby.

C.5 Management dat

Sběr dat bude umožněn dvojitou formou:

Elektronická forma

Parametrický elektronický dotazník s centrálním úložištěm dat ve statistickém centru s přístupem jednotlivých center prostřednictvím webového formuláře.

Elektronický CRF bude využívat TrialDB systém vyvinutý Yale University, Connecticut, USA. Digitalizace dat bude provedena prostřednictvím webových formulářů a zabezpečenou komunikací 128bit číslem. K CRF budou moci přistupovat pouze autorizované osoby po zadání jejich loginu a přístupového kódu.

Klasická forma

Tištěná forma CRF s centrální digitalizací školeným personálem přímo ve statistickém centru.

C.6 Hlášení nežádoucích příhod

Závaznost oznamovat všechny závažné nežádoucí příhody je vyžadována na základě požadavků společnosti Novartis u všech pacientů s vyplněným CRF a léčených přípravky Novartis.

V elektronickém CRF je několik položek týkajících se bezpečnosti celé terapie. Pro pacientu užívající přípravky Novartis je v systému nastavena kontrola případných závažných nežádoucích událostí a automatické posílání informací o těchto SAE do Novartisu. Automatická kontrola a odesílání případných SAE probíhá jednou za 24 hodin.

Pro všechny ostatní pacienty s vyplněným CRF, kteří užívají přípravky od jiných společností, jsou lékaři účastníci se projektu povinni oznámit spontánní reakce podle platných zákonů a nařízení

C.7 Schválení etickou komisí

Nevztahuje se (striktně neintervenci projekt)

C.8 Schválení zdravotním úřadem

Regulační autorita bude o projektu informována.

C.9 Ochrana osobních údajů

Všichni pacienti budou v tomto projektu identifikováni pomocí jedinečného ID. Osobní identifikace pacienta z tohoto ID nebude možná. Ověření zdrojových dat bude provedeno monitorem. Jedinečné ID konkrétního pacienta je známo pouze ošetřujícímu lékaři nebo akreditovaným zdravotnickým pracovníkům.

Osobní identifikační data vložená do tohoto projektu budou: datum narození, pohlaví a iniciály. Charakter identifikátorů osobních dat se řídí všemi relevantními legislativními požadavky, jak je potvrzeno zmocněncem (s ohledem na rozsah populace a přístup k ostatním datům mohou být tyto identifikační údaje považovány za nespecifické a jednotliví pacienti za neidentifikovatelné).

C.10 Uložení dat / management

Data budou uložena na serveru na Masarykově Univerzitě v Brně v Oracle 9i databázi.

C.11 Zajištění a kontrola kvality

Ve všech zúčastněných centrech projektu bude proveden nezávislý monitoring s cílem kontroly souhlasnosti údajů v CRF projektu a ve zdrojové dokumentaci. Monitor bude kontrolovat rovněž nežádoucí selekci pacientek zařazených do sledování.

C.12 Statistické zpracování dat

S ohledem na explorativní charakter projektu budou použity metody deskriptivní statistiky běžně používané v epidemiologických studiích. Primárním cílem projektu je zjištění frekvence výskytu kostních příhod v cílové populaci pacientů, odhad bude doplněn příslušným intervalem spolehlivosti. Pro analýzu přežití bude použita metoda dle Kaplan-Meiera. Statistické zpracování dat bude obsahovat korelační analýzu možných vztahů mezi shromažďovanými údaji.

Součástí závěrečné statistické zprávy bude deskriptivní vyhodnocení všech sledovaných parametrů u jednotlivých pacientů. Deskriptivní statistická analýza bude respektovat typ dat (spojitá, ordinální, binární) a rozložení hodnot (normální, log-



normální aj.). Budou vypočteny základní statistické parametry (průměr, medián, relativní podíl) a ukazatele spolehlivosti odhadu parametrů ve skupinách pacientů (SD, SE, interval spolehlivosti, percentily).

Při statistickém zpracování budou použita data všech pacientů zařazených do studie a nebude provedena žádná cílená selekce.