

## Institut biostatistiky a analýz



# DIVIZE KLINICKÝCH STUDIÍ

**Pracoviště Divize klinických studií:**

**Jana Uhra 10**

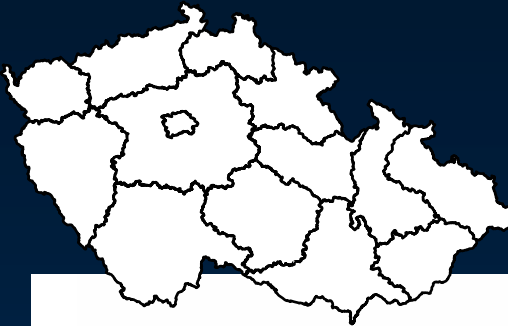


# Hlavní náplň činnosti Divize klinických studií

- Klinické studie
- Mamografický screening
- Analýza dat v medicíně

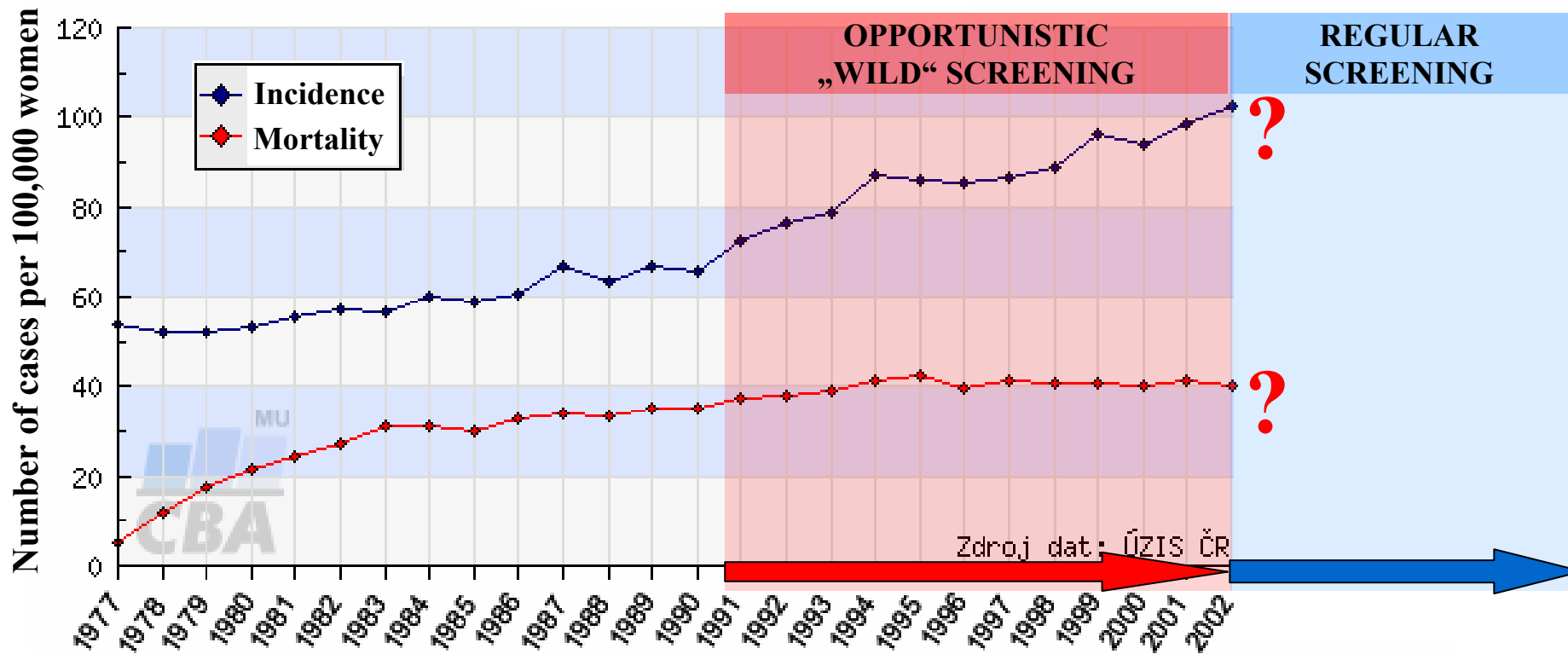
# BREAST CANCER SCREENING IN THE CZECH REPUBLIC

# BREAST CANCER: Basic epidemiology



*Valid data are available for more than 30 years  
Modeling of screening effect will be possible*

## BREAST CANCER



# MOŽNOSTI SNÍŽENÍ INCIDENCE A MORTALITY KARCINOMU PRSU

## ➤ PRIMÁRNÍ PREVENCE

- Minimalizace vlivu rizikových faktorů vzniku onemocnění
- V případě karcinomu prsu bohužel omezené možnosti

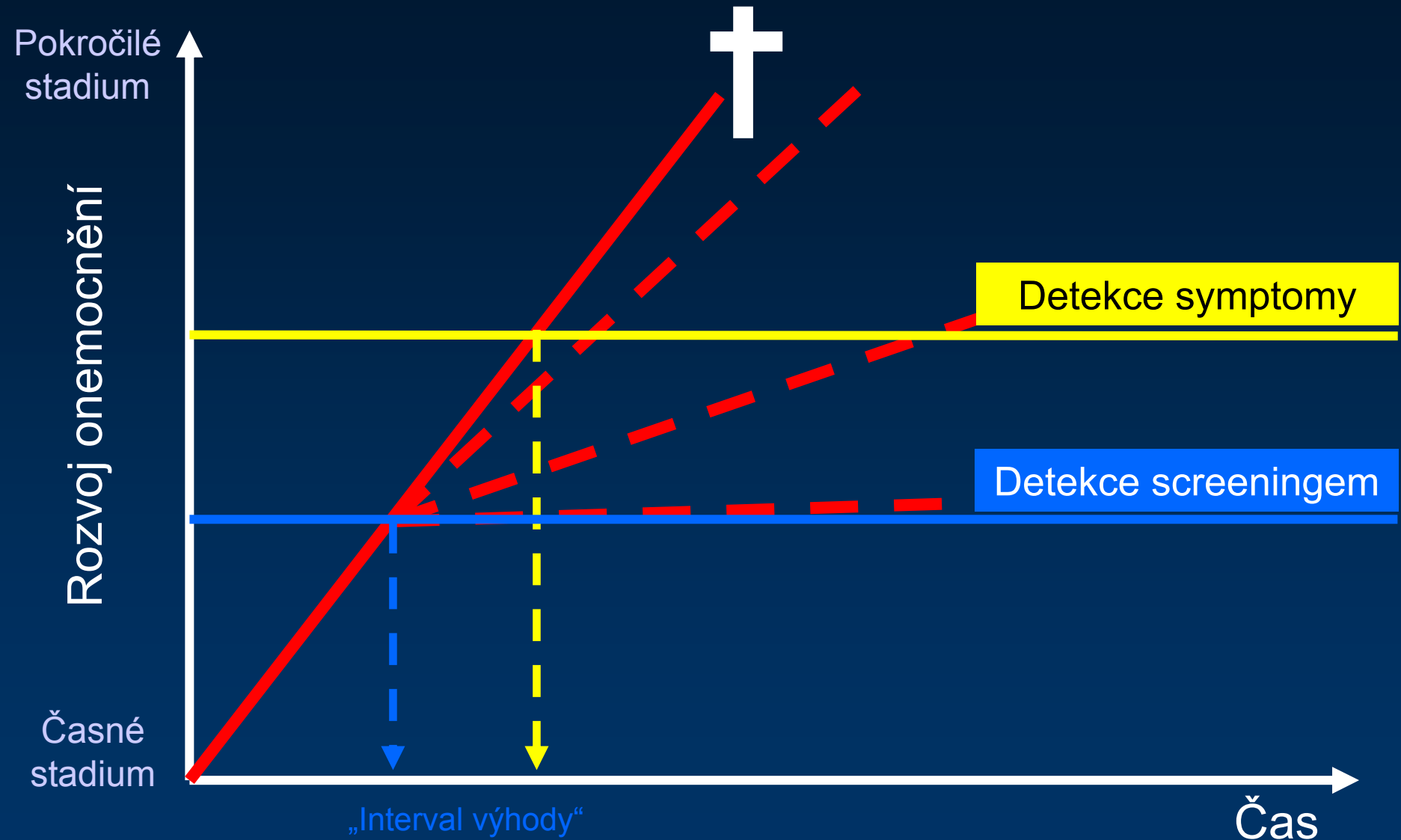
## ➤ ROZVOJ LÉČEBNÝCH METOD

- Prodloužení celkového přežití pacientek se zjištěným onemocněním
- Nepředstavuje nejrationálnější řešení

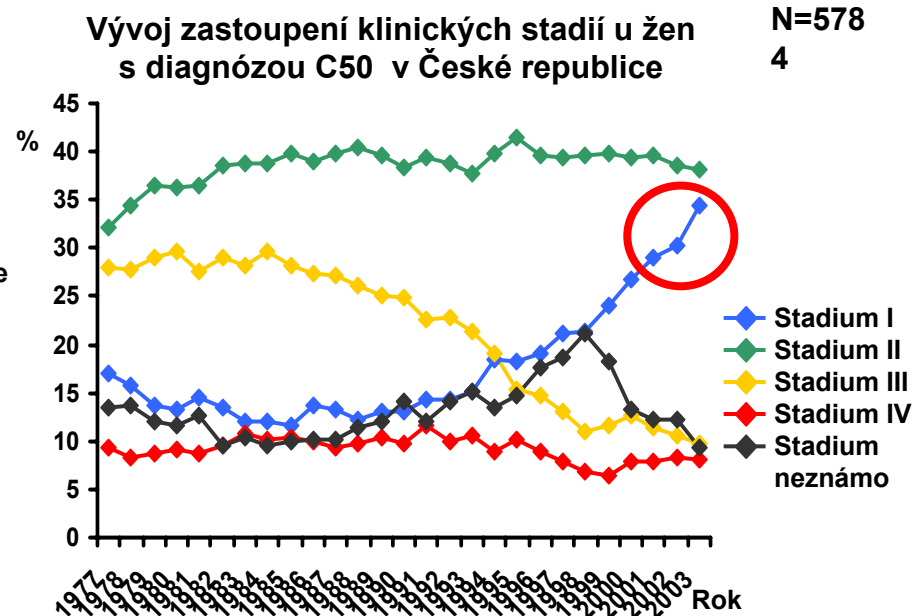
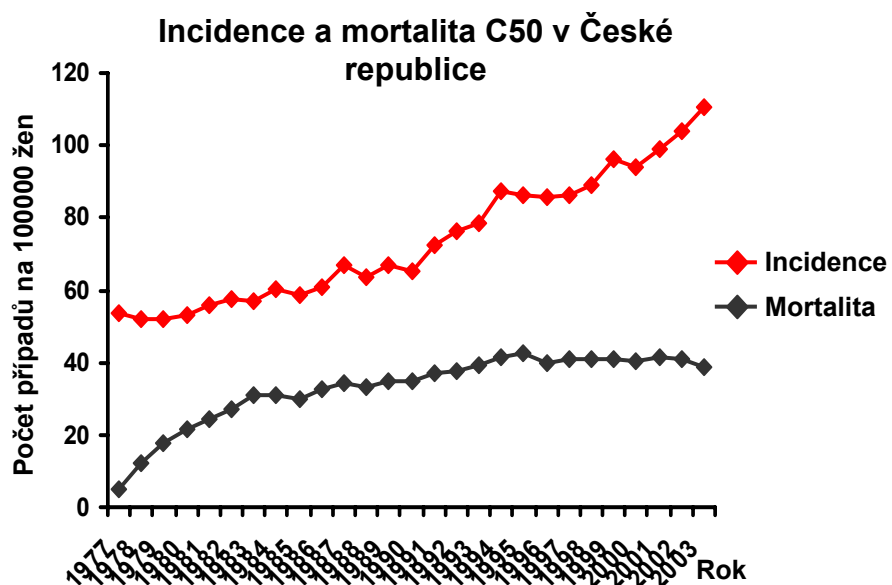
## ➤ SEKUNDÁRNÍ PREVENCE

- Rozvoj diagnostických metod a včasný záchyt onemocnění
- Efektivní, možné, racionální

# JAK FUNGUJE SCREENING?



# Česká republika



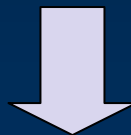


# ZAHRANIČNÍ DŮKAZY O ÚČINNOSTI SCREENINGU NA POKLES MORTALITY KARCINOMU PRSU

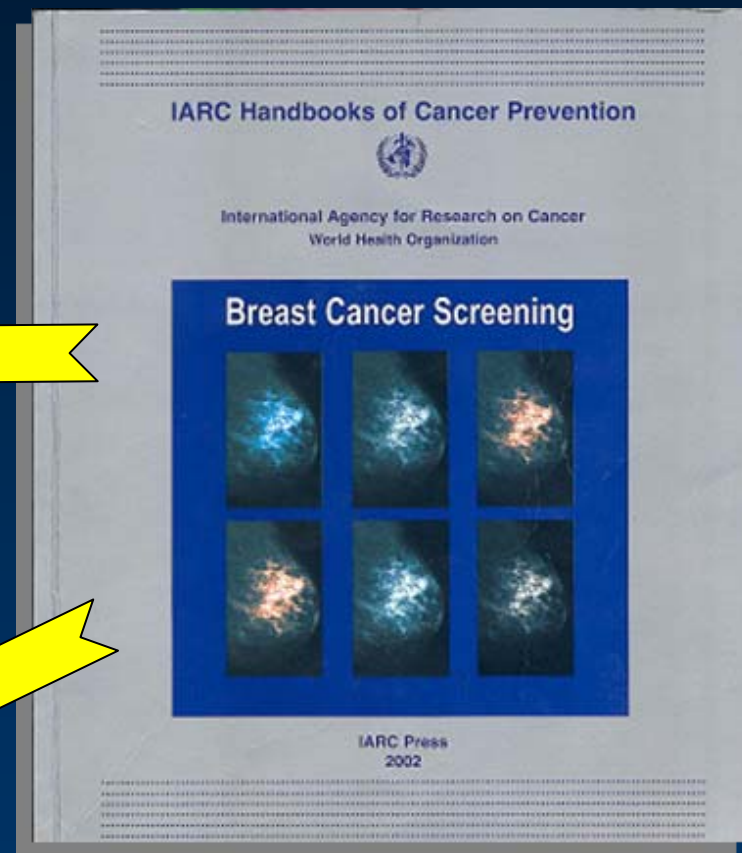
Randomizované klinické studie  
(USA, Švédsko, Kanada, Skotsko)



Zhodnocení výsledků mezinárodním panelem odborníků  
(International Agency for Research on Cancer)



Mezinárodní doporučení k zavedení screeningu ve všech zemích:  
Redukce mortality na karcinom prsu u žen ve screeningu je až 35%



# DATA MANAGEMENT SYSTEM

## A. Mandatory set of data collected by all screening centers

### Personal details:

- ⊖ Patient ID
- ⊖ Forename<sup>1</sup> and Surname<sup>1</sup>
- ⊖ Date of birth
- ⊖ Health insurance company
- ⊖ Address<sup>1</sup> and Town<sup>1</sup>
- ⊖ District

<sup>1</sup> not exported to the central database

### Imaging

- ⊖ Date of examination
- ⊖ Examination finding – BIRADS classification
- ⊖ Axillar lymph node status
- ⊖ Tabar classification
- ⊖ Consistency of double reading

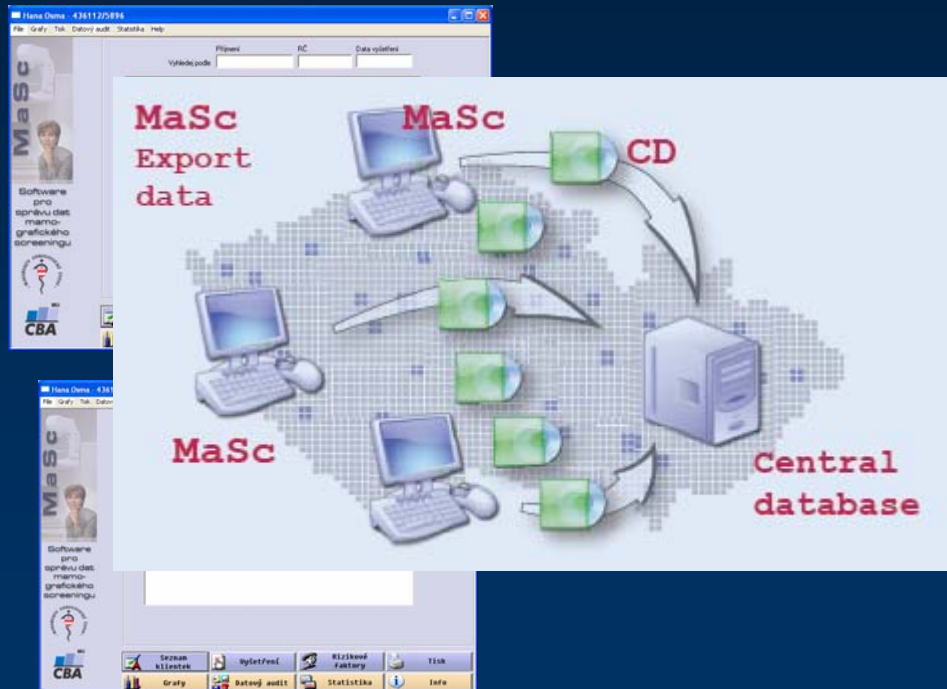
### Histology

- ⊖ Date of biopsy
- ⊖ Type of biopsy
  - FNAB
  - Core biopsy
  - Mammotomy
  - Surgery
- ⊖ Localisation technique
  - X-ray guided
  - Ultrasound guided
  - Palpation
- ⊖ Date of histology
- ⊖ Breast side
- ⊖ Main diagnosis
  - Benign
  - Suspicious of malignancy
  - Malignant
- ⊖ Histological type – ICD-O-2-morphology code
- ⊖ Topography classification (ICD-O-2)
- ⊖ Histological grade
- ⊖ ICD-10 classification
- ⊖ pTNM classification

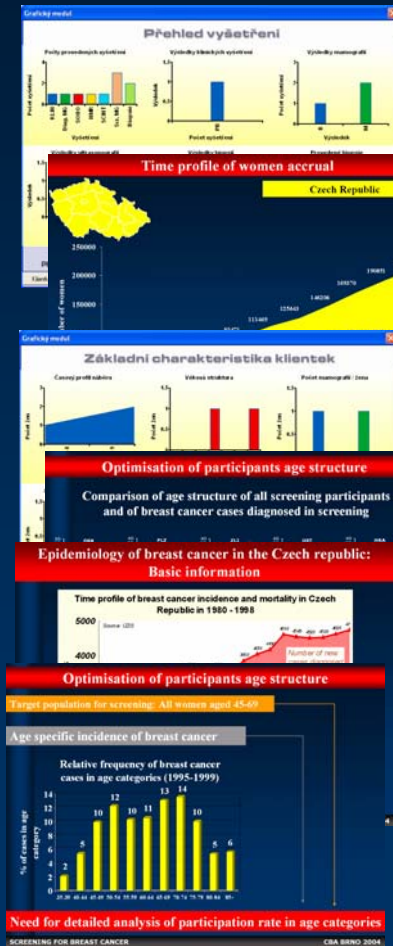
### Imaging size

- ⊖ Breast site
- ⊖ Lesion site
- ⊖ Disease extent
  - Localized
  - Multifocal
  - Multicentric
- ⊖ Lesion size

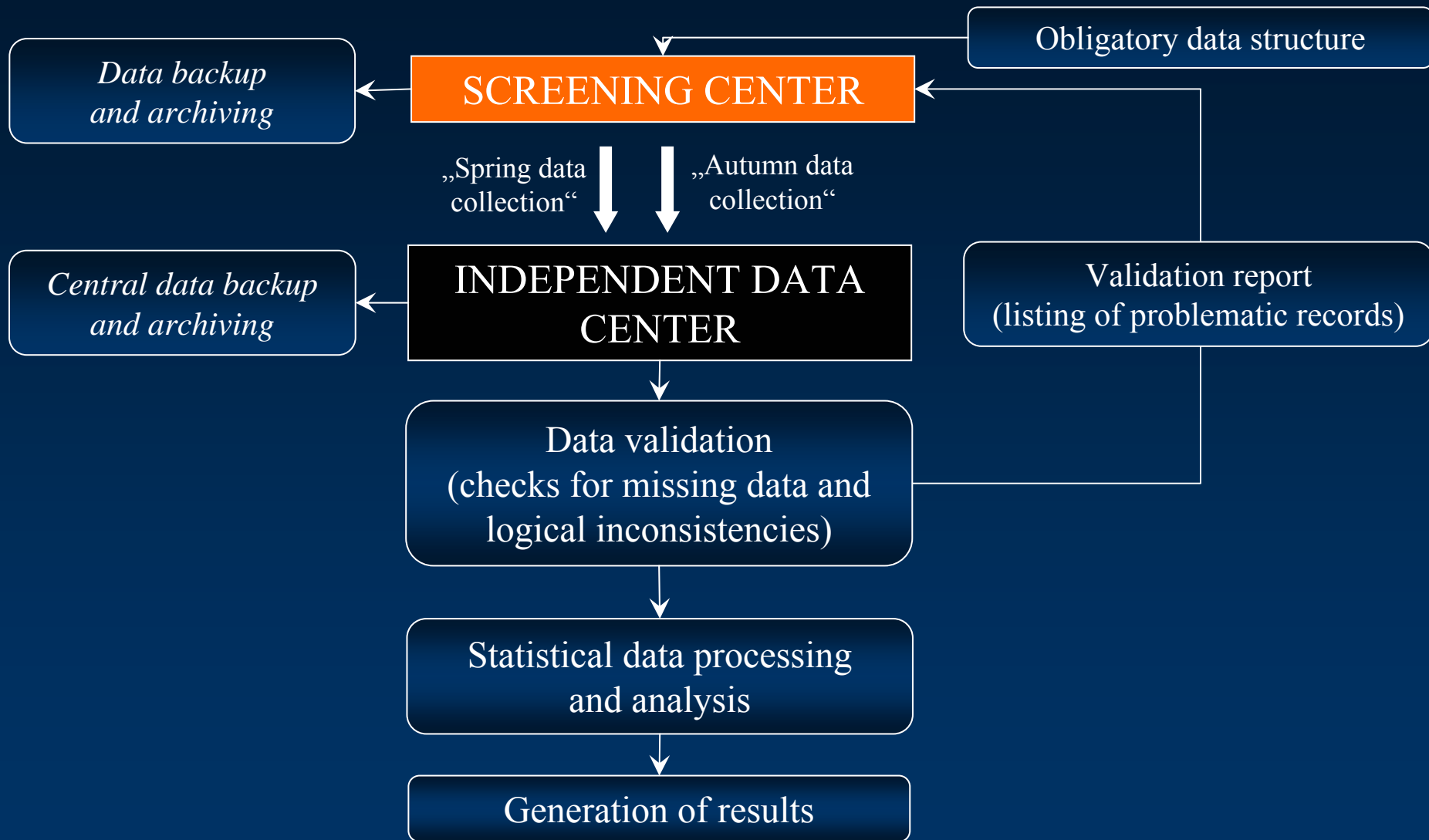
## B. Data transfer to the central database and validation



## C. Data analysis



# DATA FLOW-CHART DIAGRAM



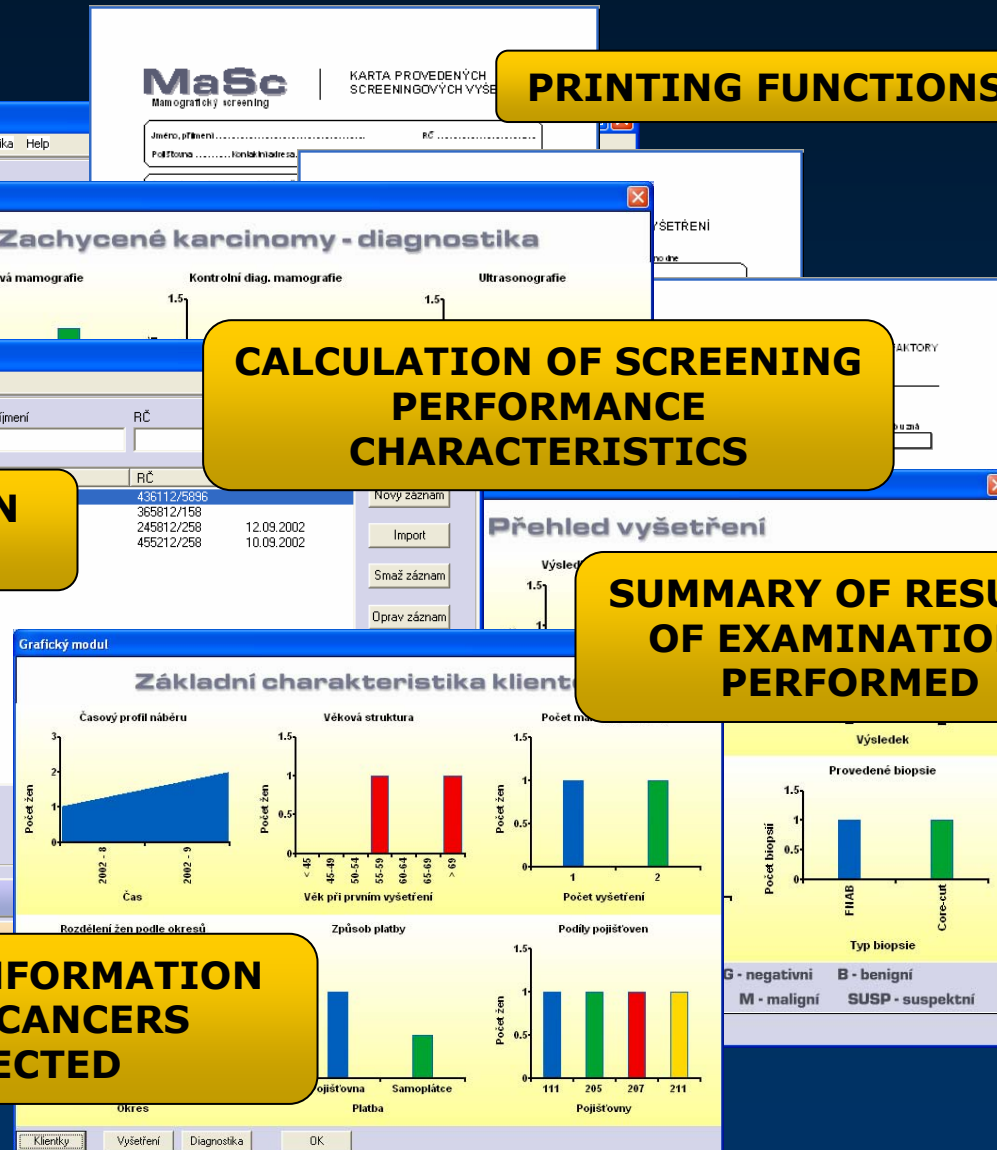
**PRINTING FUNCTIONS**

**CALCULATION OF SCREENING PERFORMANCE CHARACTERISTICS**

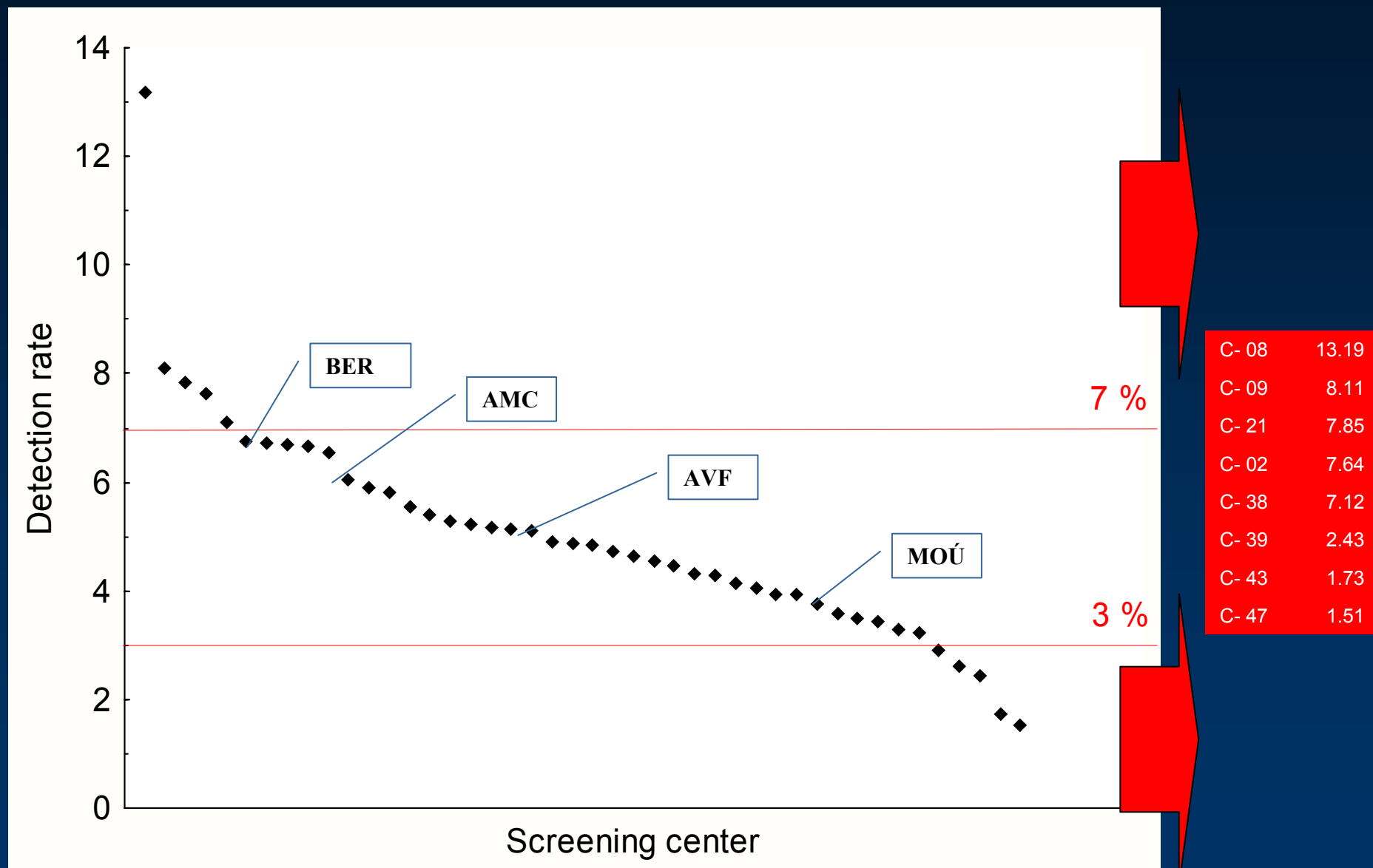
**NUMBER OF WOMEN SCREENED**

**SUMMARY OF RESULTS OF EXAMINATIONS PERFORMED**

**PROMPT INFORMATION ABOUT CANCERS DETECTED**



# MONITORING OF SCREENING PERFORMANCE AT SITE LEVEL





# KLINICKÉ STUDIE

# PROCES VÝVOJE A REGISTRACE NOVÝCH LÉČIV



Laboratorní vývoj



Preklinické testování



Klinické studie: Fáze I  
Fáze II  
Fáze III



Registrace a zavedení do praxe

Klinické studie: Fáze IV

10-15 LET

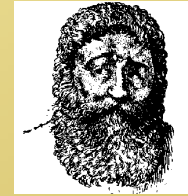
Klinické studie jsou experimenty prováděné na zdravých dobrovolnících a pacientech s cílem zjištění účinnosti a bezpečnosti nových léčebných postupů.



# Historie vývoje klinických studií jako experimentálního nástroje

~ 19. století

bez klinických studií, všechno „know-how“ sepsáno Galénem



1946

První randomizovaná klinická studie se Streptomycinem v léčbě tuberkulózy

1960

„Thalidomidová tragédie“

1969

FDA



SÚKL



Kvalitně provedené klinické studie jsou v současnosti jediným legitimním a legálním nástrojem k zavedení nových léčebných postupů



# Schéma standardního průběhu klinické studie

Vědecká hypotéza



Sběr dat

Analýza dat

Interpretace dat



Publikace výsledků

Registrace

Zavedení léčiv do praxe



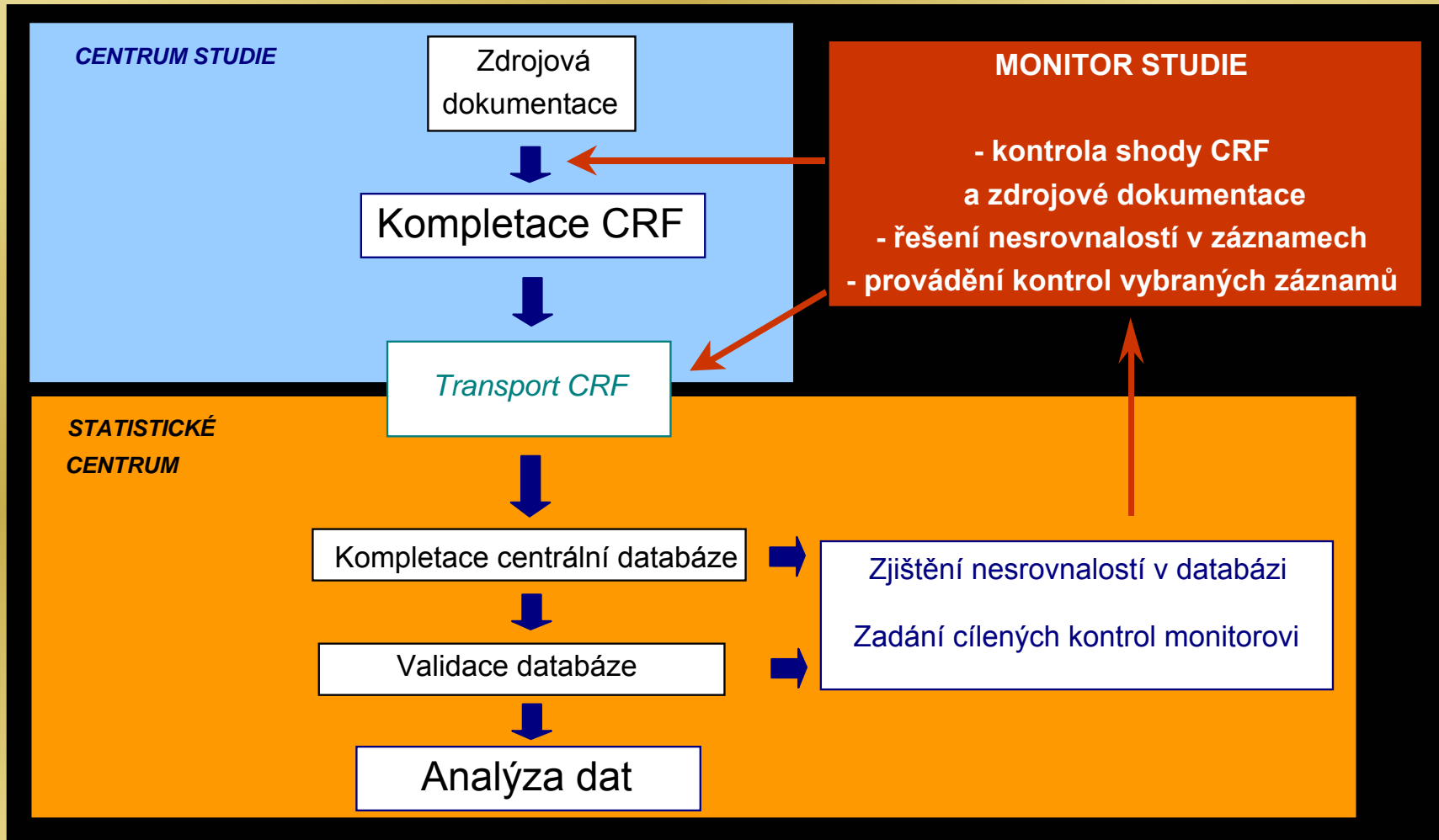
**Kritickým krokem každé klinické studie je kvalitní management dat a to z hlediska kvality, ceny a časové náročnosti. Klinické studie jsou tak kvalitní, jak kvalitní jsou jejich data.**

# Úloha statistika(y) v KH 1

- Interpretace publikovaných výsledků KH
- Design a optimalizace KH
- Vymezení experimentální hypotézy, definování cílů KH
- Výpočet počtu SH
- Průběžný statistický monitoring, interim analýzy, kontrola kvality dat
- Nastavení a/nebo zajištění managementu dat
- Souhrnná zpráva o KH, interpretace závěrů
- Analýza možných vlivů zkreslení

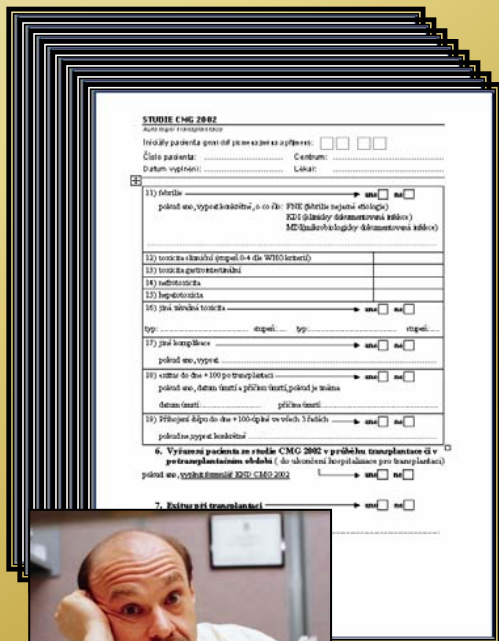
# MANAGEMENT DAT

# Organizační zajištění managementu dat klinické studie



V průběhu dosavadního vývoje metodiky klinických studií se ověřil jednotný model zpracování dat.

# Klasická forma managementu dat v klin. studiích



## KVALITA DAT

- dvojí přepis dat (zvýšení rizika chyby)
- neexistuje kontrola vstupních dat

## BEZPEČNOST

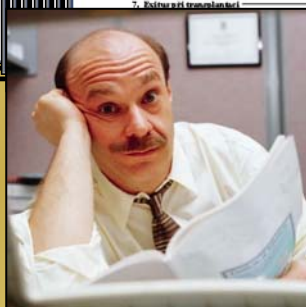
- existence tiskopisů umožňuje jejich ztrátu a zcizení
- specifické požadavky na archivaci

## ČASOVÁ NÁROČNOST

- dvojí-trojí přepis dat
- vysoký podíl zpětných oprav dat

## CENA

- tisk CRF
- intenzivní kontrola CRF monitorem
- transport CRF, on-site monitoring
- digitalizace dat („double data entry“)



**Klasický a dodnes nejpoužívanější systém managementu dat v klinických studiích je založen na tištěné formě dokumentace.**

# Moderní forma managementu dat v klin. studiích: eCRF

**EDC – Electronic Data Capture**



**RDE – Remote Data Entry**

**RSM – Remote Study Management  
(Monitoring)**

**Web-based model**

- využívá internetu a standardních webových prohlížečů

**Hybrid model**

- vývoj lokálních softwarových aplikací „na míru“ jednotlivým projektům

**Vývoj a rozšíření IT technologií umožňuje modernizaci data managementu klinických studií přechodem na elektronickou formu dokumentace.**

# Srovnání klasické a moderní (elektronické) formy dokumentace v klinických studiích

	Management dat	
	Klasický	Elektronický
Kvalita dat	<ul style="list-style-type: none"> <li>- dvojitý přepis dat – dvojitý riziko chyby</li> <li>- absence kontroly vstupních dat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- přímá kontrola vstupních dat</li> <li>- efektivní aplikace validačních technik</li> </ul>
Bezpečnost	<ul style="list-style-type: none"> <li>- absence dálkového přenosu dat</li> <li>- riziko ztráty a zcizení CRF při transportu a archivaci</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- nutno řešit bezpečnost dálkového přenosu dat</li> </ul>
Časová náročnost	<ul style="list-style-type: none"> <li>- dvojitý - trojitý přepis dat</li> <li>- vysoký podíl zpětných oprav dat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- minimalizace následných oprav dat</li> <li>- průběžná komplexní validace dat</li> </ul>
Cena	<ul style="list-style-type: none"> <li>- tisk CRF</li> <li>- vyšší náklady na monitoring</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- vývoj software pro správu dat</li> <li>- školení obsluhy</li> </ul>
Zkušenosti	<ul style="list-style-type: none"> <li>- vysoké, tradiční forma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- malé, moderní forma</li> </ul>

**Tradiční i moderní forma dokumentace v klinických studiích mají své klady i zápory. S ohledem na zvyšující se požadavky na kvalitu dat a rychlost jejich zpracování je otázka rozšíření elektronické dokumentace otázkou času.**

# Překážky rozšíření elektronické formy dokumentace



## LEGISLATIVNÍ

- nejasnosti v platných právních normách
- obava ze zneužití osobních údajů



## TECHNICKÉ

- neuspokojivé hardwarové vybavení  
zdrav. zařízení
- nedostatek kvalifikovaného  
a školeného personálu



## PŘEDSUDKY

- nedůvěra k novému, zkušenosti  
s klasickou formou



**Většinu rozšíření elektronické dokumentace v klinických studiích brání především současný stav legislativy a technického vybavení pracovišť.**



# Vývoj a testování systémů EDC v CBA

**Web-based model**

**Hybrid model**

**Spolupráce:**



**Mayo Clinic Rochester**  
**Yale University** 

Pokračování ve vývoji  
vlastních lokálních  
softwarových aplikací



**Testování systému TRIAL/DB**  
**autorů Nadkarni et al. (Yale University)**

# Struktura systému TRIAL/DB

