

INTENT - FAQ

Themen

1. Patienteneinschluss/ Aufklärung/ Ein- und Ausschlusskriterien/ Screening

- 1.1 Mündliche Aufklärung
- 1.2 Aufklärung nicht deutschsprachiger Eltern
- 1.3 Schriftliche Einwilligungserklärung
- 1.4 Aufklärung und Einwilligung - Dokumentation
- 1.5 Ein- und Ausschlusskriterien/ eGFR – Prüfung und Dokumentation
- 1.6 Einschluss – sonstige Dokumente/ Aufgaben
- 1.7 Pat.-ID Nummer
- 1.8 Screening – Timeline

2. Randomisierung/ Start Studienintervention

- 2.1 Randomisierungsverfahren – Eingabe und Dokumentation
- 2.2 Randomisierung nicht möglich - Was tun?
- 2.3 Was muss nach der Randomisierung beachtet werden?
- 2.4 Berechnung der Studienmedikation über eCRF
- 2.5 Behandlungsbeginn

3. Visite 1

- 3.1 Zeitpunkt/ Timelines
- 3.2 Blutabnahme, Echokardiografie, 24h-RR, Augenärztliche Untersuchung

4. Visite 2- 4

- 4.1 Zeitpunkt Visiten/ Visitenplaner
- 4.2 Dokumentation Visiten
- 4.3 MPA-Spiegel/ MMF-Dosis
- 4.4 Ausschleichen Prednison
- 4.5 Relapse
- 4.6 Studienspezifische Untersuchungen

5. Visite 5- 8

- 5.1 Zeitpunkt Follow-up Visiten
- 5.2 Was muss beachtet werden? Studienspezifische Untersuchungen

6. Tagebuch und Patientenfragebögen

- 6.1 Tagebuchvorlage Investigator Site File/ISF- warum?



Stand – 02/2017

- 6.2 Vorlage fehlt im ISF
- 6.3 Fragebögen: Wer? / Zeitpunkt Erhebung
- 6.4 Was ist zu beachten? Versand und Ablage
- 6.5 Wechsel der Altersgruppe nach 4. bzw. 8. Geburtstag

7. AE/ SAE

- 7.1 Was ist ein AE
- 7.2 Bis zu welchem Zeitpunkt ist ein AE zu dokumentieren?
- 7.3 Ist ein Relapse ein AE?
- 7.4 Was ist ein SAE? Meldung

8. Prüfmedikation

- 8.1 Bestellung
- 8.2 Lagerungen, Nachweis der Lagerung
- 8.3 Dokumentation, Ausgabe und Rückgabe
- 8.4 Vernichtung
- 8.5 Unterbrechung der Gabe

9. Quelldaten - Dokumentation Patientenakte

- 9.1 Was ist eine Quelldokument
- 9.2 Was muss in der Akte dokumentiert werden?
- 9.3 Worksheets

10. eCRF

- 10.1 Zugang eCRF/ Antrag/ Anmeldung/ Hilfe
- 10.2 Löschung von „überflüssigen“ Zeilen bei AE, Concomitant Medication

11. ISF

- 11.1 Wechsel Prüfer oder Stellvertreter
- 11.2 Neues Mitglied der Prüfgruppe
- 11.3 Ablage neuer Dokumente, wie z.B. Einwilligungserklärung

12. Allgemeines

- 12.1 Definitionen: Tag der Remission, Relapse, Behandlung Relapse, Berechnung KOF etc.
- 12.2 Vitamin-Gabe/ Dokumentation des Mangels bei Studieneinschluss
- 12.3 Informationsmaterial
- 12.4 Dokumentation von alternierenden Medikamenten/ nicht Prednison

1. Patienteneinschluss/ Aufklärung/ Ein- und Ausschlusskriterien/ Screening

1.1 Wann sollte die mündliche Aufklärung erfolgen, wer muss aufgeklärt werden?

Eine **mündliche Aufklärung** muss gemäß BGB §630f **vor Einholung der Einwilligungserklärung** erfolgen. Die Einholung der schriftlichen Einwilligung kann unmittelbar nach dem Aufklärungsgespräch erfolgen, sofern beide Eltern anwesend sind, keine offenen Fragen bestehen und die Eltern keine Bedenkenzeit wünschen.

Die mündliche Aufklärung und Information kann auch schon beim Erstkontakt/ Start der Initialtherapie erfolgen. Hierzu kann entweder die Patienten- bzw. Elterninformation oder der Patientenflyer ausgegeben werden.

Kinder sollten entsprechend ihrer Reife informiert werden. Von älteren Kindern kann auch eine schriftliche Einwilligung eingeholt werden (Einschätzung des Prüfers). Bitte notieren Sie in der Akte neben der Aufklärung der Eltern auch Ihre Einschätzung zur Reife des Kindes. Äußert ein Kind seine Ablehnung, so ist dies ein Ausschlusskriterium.

1.2 Aufklärung nicht deutschsprachiger Eltern

Die Patienteninformation- -und Einverständniserklärung der INTENT-Studie liegt in Deutsch, Englisch und Türkisch vor. Sollten Sie Bedarf haben, können Sie die Übersetzung mit Ihrem Briefkopf beim Projektmanagement/ Frau. Dr. M. Nonn-Anastasiadis anfordern, Kontaktdaten siehe ISF.

Zur Aufklärung der Eltern muss, sofern die Eltern tatsächlich kein Deutsch verstehen, ein Dolmetscher hinzugezogen werden. Bitte beachten Sie, dass im weiteren Verlauf der Studie die Fragebögen ausgefüllt werden müssen, die Dokumentation im Tagebuch erfolgen muss und auch eine Kommunikation bzgl. Compliance sowie unerwünschte Ereignisse mit den Eltern erforderlich ist. Bitte prüfen Sie vorab, ob dies trotz Sprachbarriere gewährleistet ist.

1.3 Schriftliche Einwilligungserklärung

Vor Einschluss in die INTENT-Studie muss von allen Sorgeberechtigten eine schriftliche Einwilligungserklärung vorliegen. Bitte beachten Sie, dass **jeder seine Unterschrift selbst datiert** (häufiger Mangel). Zuletzt sollte der aufklärende Prüfarzt unterschreiben. Diskrepanzen im Datum (zwischen den Eltern selbst und/ oder Prüfarzt) sollten am besten auf der Einwilligungserklärung und in der Patientenakte kurz erklärt werden. Ab August 2016 ist für Eltern die Version 5.0 gültig. Für Patienten im Experimentellen Arm, die vor diesem Datum eingeschlossen wurden, muss zusätzlich die Version 5 von beiden Eltern unterschrieben werden. Hinweise zum Verfahren (insbesondere wenn ein Elternteil bei der Einwilligung nicht anwesend ist) und zur Vermeidung von Fehlern finden Sie auch im ISF Kapitel 5.

	<p>Kinder, die nach Ihrer Einschätzung, reif genug sind, das Wesen der Studie zu verstehen und schreiben können, sollten ebenfalls eine schriftliche Einwilligung unterschreiben, wenn möglich mit Datum. Bitte notieren Sie in der Akte neben der Aufklärung der Eltern auch Ihre Einschätzung zur Reife des Kindes.</p>
<p>1.4</p>	<p>Was muss bzgl. der Aufklärung und Einwilligung in der Pat.-Akte dokumentiert werden?</p> <p>Gemäß BGB§630f muss der Aufklärungsprozess anhand der Pat.-Akte nachvollzogen werden können. Dokumentieren Sie bitte wer, wann, wen aufgeklärt hat. Sollte ein Elternteil per Telefon aufgeklärt worden sein, ist dies ebenfalls in der Pat.-Akte zu dokumentieren. Daneben sollte eine Kopie der Einwilligungserklärung abgelegt werden.</p> <p>Bitte notieren Sie in der Akte neben der Aufklärung der Eltern auch Ihre Einschätzung zur Reife des Kindes. Gemäß der Vorgabe der Ethikkommission sollte auch das Kind, sofern es nach Ihrer Einschätzung reif genug ist, ebenfalls eine Einwilligungserklärung unterschreiben. Äußert ein Kind seine Ablehnung, so ist dies ein Ausschlusskriterium.</p>
<p>1.5</p>	<p>Wie werden die Ein- und Ausschlusskriterien in der Patientenakte dokumentiert?</p> <p>Vor Randomisierung sollten, wenn das Präscreening schon etwas zurückliegt, die Ein- und Ausschlusskriterien noch einmal geprüft werden. Blutwerte dürfen max. 28 Tage alt sein.</p> <p>Bitte dokumentieren Sie in der Pat.-Akte, dass der Patient alle Einschlusskriterien erfüllt hat und kein Ausschlusskriterium zutrifft. Alternativ kann dies auch auf dem Worksheet V1 dokumentiert werden, die Worksheets sollten, wenn sie als Quelldokumentation genutzt werden, vom Prüfarzt unterschrieben werden. „Quelldokument“ ist ein Dokument auf dem die Daten <u>das erste Mal</u> schriftlich niedergeschrieben wurden. Bitte passen Sie die Worksheets ggf. an Ihre Bedürfnisse an.</p> <p>Die eGFR sollte, falls sie nicht im Laborbefund aufgeführt wird, in der Pat.-Akte handschriftlich dokumentiert werden.</p> <p>Die Eltern sind im Umgang mit der Prüfmedikation, der Verwendung der Albustix und dem Ausfüllen des Tagebuchs zu schulen.</p>
<p>1.6</p>	<p>Was ist sonst noch bei Einschluss eines Patienten zu beachten?</p> <p>Folgende Dokumente sollten ausgehändigt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Versicherungsunterlagen • Intent Tagebuch (pseudonymisiert) • Studienaussweis • Kopie der Patienteninformation und Einwilligungserklärung • Ggf. Prüfmedikation • Albustix <p>Der Studienaussweis sollte bei allen Untersuchungen/ Behandlungen außerhalb des Prüfzentrums gezeigt werden, damit der behandelnde Arzt ggf. mit dem Prüfzentrum in Kontakt treten kann. Die Eltern sollten aufgefordert werden,</p>

	Behandlungen außerhalb des Prüfzentrums umgehend zu melden (AE).
1.7	<p>Woher erhalte ich die Pat-ID Nummer?</p> <p>Alle gescreenten Patienten sollen der Reihenfolge nach/ Datum der Vorstellung in der Klinik in die Screeningliste eingetragen werden. Dort erhalten die Patienten eine 3- stellige Nummer (fortlaufende Nummer und bis zu 3 Stellen eine „0“ voranstellen. Diese Nummer behält jeder Patient bei. Wenn ein Patient nicht eingeschlossen wird, wird diese Nummer nicht noch einmal vergeben. Der Nummer der Screeningliste wird die zweistellige Zentrumsnummer vorangestellt und wird zur Pat.-ID Nummer.</p> <p>Beim Randomisieren muss nur die Screeningnummer eingegeben werden.</p>
1.8	<p>Screening- Timeline, was gibt es zu beachten?</p> <p>Die Remission ist gemäß Definition des Prüfplans der dritte, aufeinanderfolgende eiweißfreie Tag, d.h. der 3. Tag muss innerhalb der 28 Tage nach Beginn der Standardtherapie liegen. Die Blutwerte dürfen bei Einschluss nicht älter als 28 Tage sein.</p> <p>Zwischen der Remission und dem Start der Behandlung dürfen gemäß Protokoll nicht mehr als 5 Tage liegen. Vor der Randomisierung muss die Einwilligungserklärung von allen Sorgeberechtigten schriftlich vorliegen.</p>
2. Randomisierung/ Start Studienintervention	
2.1	<p>Wie wird randomisiert und was muss beim Randomisieren eingegeben werden?</p> <p>Die Randomisierung der INTENT-Patienten erfolgt über die Webseite „Randomizer.at“. Auf der INTENT-Homepage und im ISF/ Kapitel 5 finden Sie eine Anleitung zur Nutzung und Eingabe bei der Randomisation. Neben der Eingabe der Screening-Nr. (unter Pat.-ID Nr.) und dem Geburtsjahr (unter „Comments“) ist nur noch die Altersgruppe anzukreuzen. Das Ergebnis wird sofort angezeigt und per E-Mail bestätigt. Bitte legen Sie diese E-Mail sowohl in der Pat.-Akte als auch im ISF/ Kapitel 5 ab.</p> <p>Ein Randomizer-Account kann über den Monitor einfach per E-Mail beantragt werden.</p>
2.2	<p>Die Randomisierung ist nicht möglich. Was nun?</p> <p>Entweder haben Sie (noch) keinen Zugang, Ihr Benutzername oder Ihr Passwort ist ungültig oder es liegt eine andere Störung vor.</p> <p>Bitte melden Sie sich beim Datenmanagement (Kontakt Herr Stermann, Tel. 06221 56 37235, E-Mail: stermann@imbi.uni-heidelberg.de), siehe auch ISF Kapitel 1.</p> <p>Falls Sie Ihr Passwort vergessen haben, können Sie über den Help-Button ein neues Passwort anfordern.</p>

<p>2.3</p>	<p>Randomisierung- was dann?</p> <p>Nach der Randomisierung erfolgt die Behandlung gemäß Randomisierungsergebnis. Falls noch nicht geschehen, tragen Sie den Patienten im Screeninglog und anschließend in der Patientenidentifizierungsliste ein.</p> <p>Eltern und Patient sollten die Fragebögen ausfüllen.</p> <p>Im Falle einer Randomisierung in den experimentellen Arm muss die Cellcept-Lösung hergestellt und den Eltern mit dem INTENT-Tagebuch und den Albustix ausgehändigt werden.</p> <p>Der Termin für die Visite 2 muss mit den Eltern vereinbart werden, hierzu kann der Visitenplaner genutzt werden.</p>
<p>2.4</p>	<p>Berechnung der Studienmedikation mittels eCRF</p> <p>Bitte wie folgt vorgehen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Neuen Patienten anlegen, Deckblatt ausfüllen (Screeningnummer/ ohne vorangestellte „0“ und Geburtsjahr) 2. Auf der Seite "Screening" das Feld "Dates" ausfüllen 3. Auf der Seite "Randomization" die Gruppe/ Randomisierungsergebnis ankreuzen (Navigation über linke Spalte) 4. Seite „Visite1“ öffnen und „Physical Examination“ öffnen, unten Gewicht und Größe eingeben. Zurück zur Übersicht (Feld "Outline" li. Spalte oben, Pat.-Nr. anklicken) und 5. Seite "Pharmacy" öffnen, Datum "First Day of Study Treatment" ausfüllen. Einzel- und Gesamttagesdosis und Anzahl der zu bestellenden Flaschen werden angezeigt. <p>Weitere Angaben zum Decortin über die Seite "Study intervention".</p>
<p>2.5</p>	<p>Wann sollte die 1. Gabe der Studienmedikation erfolgen?</p> <p>Mit der Behandlung = 1. Gabe der Prüfmedikation sollte am Morgen/ Tag nach der Randomisierung begonnen werden. Zwischen dem Tag der Remission (= 3. Tag infolge eiweißfreier Urin) und der Randomisierung sollten nicht mehr als 5 Tage liegen. Bei Randomisierung am 5. Tag ist die erste Gabe auch am 6. Tag möglich.</p>
<p>3. Visite 1</p>	
<p>3.1</p>	<p>Wann sollte die Visite 1 stattfinden?</p> <p>Am zweckmäßigsten führt man die Visite 1 unmittelbar nach der Randomisierung durch. Die studienspezifischen Untersuchungen sind gemäß dem Schema im Prüfplan durchzuführen.</p>

<p>3.2</p>	<p>Welche Besonderheiten gibt es für die Visite 1?</p> <p>Bei Visite 1 werden neben den Blutwerten, einer körperlichen Untersuchung, und dem Urinstatus folgende Untersuchungen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Augenärztliche Untersuchung • Echokardiografie • 24h RR • Fragebögen zur Lebensqualität • Blutwerte dürfen max. 28 Tage alt sein <p style="text-align: right;">} 21 Tage vor bis 7 Tage nach } Visite 1 möglich, Worksheets und } Vorlagen über die INTENT-HP</p>
<p>4. Visiten 2- 4</p>	
<p>4.1</p>	<p>Wann sollen die Visiten durchgeführt werden?</p> <p>Die Berechnung der Visiten erfolgt nach dem Zeitpunkt der Visite 1 (nur Visite 2) bzw. dem Start der Standardtherapie (Visite 3 und 4 und alle weiteren). Alle Visiten können anhand des Visitenplaners berechnet werden (Zustellung per E-Mail durch Monitor nach Randomisierung).</p>
<p>4.2</p>	<p>Wie können die Visiten dokumentiert werden?</p> <p>Sie können die Visiten in der Pat.-Akte dokumentieren und/ oder die Worksheets nutzen. Die Worksheets bieten die Möglichkeit der lückenlosen Dokumentation und Überprüfung aller notwendigen Untersuchungen. Die Worksheets sollten, wenn sie als Quelldokumentation genutzt werden, vom Prüfarzt unterschrieben werden. Siehe auch 9.1.</p> <p>Neben dem Datum der Visiten sollten alle Untersuchungsergebnisse dokumentiert werden. Bitte notieren Sie auch Untersuchungsergebnisse ohne Befund, damit ersichtlich ist, dass die Untersuchung durchgeführt und in Ordnung war.</p> <p>Daneben sollten die Daten im Tagebuch geprüft und für die Ablage in der Pat.-Akte eingesammelt werden. Insbesondere die Ergebnisse des Albustix und die Einhaltung der Dosierung der Prüfmedikation sollten sorgfältig kontrolliert werden. Bitte befragen Sie die Eltern nach unerwünschten Ereignissen und übertragen Sie AEs und Relapse in das eCRF.</p>
<p>4.3</p>	<p>MPA-Spiegel/ MMF-Dosis</p> <p>Hierfür werden an den Visiten 2 und 3 Proben für das Zentrallabor erhoben und gemäß Anleitung „verarbeitet“.</p> <p>Die Analyse erfolgt aus rein wissenschaftlichem Interesse und wird retrospektiv ausgewertet. Es ist nicht vorgesehen, die Dosierung des Cellcepts aufgrund der MPA-Spiegel-Messung anzupassen. Sie werden daher nicht über die Ergebnisse der Bestimmung des MPA-Spiegels informiert. Eine Anpassung der Dosierung des Cellcepts soll nur erfolgen, wenn Toxizitäten auftreten, eine Anpassung nach oben, aufgrund eines niedrigen Spiegels ist eine Prüfplanverletzung.</p>

4.4	<p>Ist das Ausschleichen des Prednisons erlaubt?</p> <p>Nein, dies stellt eine Prüfplanverletzung dar. Sollte es trotzdem durchgeführt worden sein, so muss jede Reduzierung auf der Seite „Study intervention“ dokumentiert werden.</p>
4.5	<p>Was ist bei einem Relapse zu tun.</p> <p>Im eCRF wird explizit nach dem Auftreten eines Relapses gefragt. Bitte folgen Sie dem Eingabepfad und dokumentieren Sie die den Relapse selbst, wie auch dessen Behandlung (auf Verlinkung im eCRF achten, siehe Anleitung im Anhang). Bei Auftreten eines Relapse kann gemäß Prüfplan bis zu 10 Tagen abgewartet werden, ob eine Spontanheilung eintritt bevor die GPN-Standardtherapie zur Behandlung des Relapse gestartet wird (siehe Protokoll-Anhang).</p> <p>Tritt ein Relapse während der Studienintervention auf, so ist die Gabe des Studienmedikaments zu stoppen und mit der Relapse-Behandlung nach GPN-Schema (siehe Definition im Appendix zum Prüfplan) zu beginnen. Sollte der Patient mit Cellcept Suspension® behandelt worden sein, so kann die Therapie mit Cellcept nach Behandlung des Relapse wieder aufgenommen werden, dies ist jedoch keine Studienintervention, sondern freie Entscheidung des verantwortlichen Prüfarztes.</p> <p>Siehe auch 7.1.</p>
4.6	<p>Welche studienspez. Untersuchungen fallen bei den Visiten an?</p> <p>Neben der körperlichen Untersuchung fallen an:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPA-Spiegel bei Pat. im experimentellen Arm (Visite 2 und 3) • Urin (alle Visiten) • Blutabnahme (alle Visiten bis auf Visite 4) • Fragebögen (nur Visite 1) <p>Siehe auch Schema im Prüfplan oder Kittelkarte.</p>
<h2>5. Visiten 5-8</h2>	
5.1	<p>Wann werden die Visiten 5- 8 durchgeführt?</p> <p>Die Berechnung erfolgt anhand des Starts der Standardtherapie/ Tag 1 und kann mit dem Visitenplaner berechnet werden.</p>
5.2	<p>Welche Untersuchungen müssen durchgeführt werden?</p> <p>Neben der körperlichen Untersuchung sind folgende Untersuchungen durchzuführen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Augenärztliche Untersuchung • Echokardiografie • 24h RR <p style="margin-left: 400px;">} 28 Tage vor bis 28 Tage nach Visite 5 und 8 möglich, Worksheets und Vorlagen über die INTENT-HP</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Fragebögen zur Lebensqualität (Visite 5 und 8) • Urin (alle Visiten) • Blutabnahme (alle Visiten bis auf Visite 7) <p>Siehe auch Schema im Prüfplan oder Kittelkarte.</p>
<h2>6. Tagebuch und Patientenfragebögen</h2>	
<p>6.1</p>	<p>Warum muss die Vorlage aus dem ISF genutzt werden?</p> <p>Um den primären Endpunkt der Studie auch ohne Monitoring vor Ort prüfen zu können, wurde das Tagebuch pseudonymisiert, d.h. anhand der Kennzeichnung auf dem Tagebuch können außerhalb des Zentrums keine Rückschlüsse auf die Identität des Patienten geschlossen werden (Vorgabe ICH-GCP). Das Monitoring kann dann „offsite“ durchgeführt werden, dies spart Reisekosten für den Monitor und ermöglicht eine zusätzliche Prüfung. Der Monitor wird daher in gewissen Abständen Kopien des Tagebuchs in den Zentren anfordern. Deshalb ist es wichtig, dass Sie die Originale bei den Visiten einsammeln und in der Pat.-Akte ablegen. Die Eltern sollen das Tagebuch möglichst vollständig ausfüllen.</p> <p>Fehltage im Kindergarten aufgrund von Urlaub sind keine Fehltage im Sinne der Studiauswertung und nicht zu berücksichtigen bei der Abfrage im eCRF. Das Ausfüllen einer Seite pro Monat hat sich bewährt.</p>
<p>6.2</p>	<p>Die Vorlagen fehlen im ISF, woher bekomme ich neue Vorlagen?</p> <p>Die Vorlagen können beim Monitor angefordert werden.</p>
<p>6.3</p>	<p>Wer muss die Fragebögen ausfüllen und zu welchen Zeitpunkten?</p> <p>Fragebögen gibt es für Kinder und Eltern. Die Fragebögen sind erst auszufüllen, wenn das Kind 4 Jahre alt ist. Für Kinder (und Eltern) ab 8 Jahren gibt es eigene Fragebögen.</p> <p>Die Fragebögen sollen bei Visite 1, 5 und 8 ausgefüllt werden. Eltern können ihren Kindern natürlich beim Ausfüllen behilflich sein. Die Fragebögen liegen im ISF ab und können auch von der INTENT-Homepage (HP) heruntergeladen werden.</p> <p>!! Bitte beachten Sie, dass die Benennung der Fragebögen nicht einheitlich ist. Vergewissern Sie sich vor der Ausgabe, dass die korrekte Altersklasse gewählt wurde.</p> <p>Fragebögen für Kinder von 4 bis 8 Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eltern: „Fragebogen für Eltern von Kindern (4-7 Jahre) mit einer chronischen Erkrankung“ • Kinder: „Fragebogen für Kinder mit einer chronischen Erkrankung“ <p>Fragebögen für Kinder ab Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eltern: „Fragebogen für Eltern von Kindern mit einer chronischen Erkrankung“

	<ul style="list-style-type: none"> Kinder: „Fragebogen für Jugendliche mit einer chronischen Erkrankung“
6.4	<p>Was muss ich mit den ausgefüllten Fragebögen machen?</p> <p>Die Fragebögen bitte in Kopie im ISF ablegen und im Original an das Datenmanagement, z.H. Herrn Stermann schicken. Kontaktdaten siehe ISF.</p>
6.5	<p>Was ist zu beachten, wenn ein Kind die „Altersgruppe“ wechselt?</p> <p>Wird ein Kind im Laufe der Studie 4 Jahre alt, sollen ab diesem Zeitpunkt die Fragebögen ab 4 Jahren ausgefüllt werden (für Kinder bis zum 4. Lebensjahr müssen keine Fragebögen ausgefüllt werden). Gleiches gilt für die Vollendung des 8. Lebensjahres.</p> <p>!! Die Fragebögen werden gerne verwechselt, bitte genau prüfen.</p>
<h2>7. AE/ SAE</h2>	
7.1	<p>Was ist ein AE?</p> <p>Ein AE/ Unerwünschtes Ereignis ist jedes nachteilige Vorkommnis, das einer betroffenen Person widerfährt, der ein Prüfpräparat verabreicht wurde, und das nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht. Auch bekannte Nebenwirkungen zählen zu den AEs. AEs müssen in der Pat.-Akte mit Start- und Ende-Datum, Kausalität, Schweregrad und Ausgang dokumentiert werden.</p> <p>!! Alle AEs sind hinsichtlich Ihrer Kausalität zu Prednison bzw. Cellcept® zu prüfen und in der Pat-Akte zu dokumentieren.</p> <p>Ein Relapse stellt ebenfalls ein AE dar, wird aber nicht in der AE-Übersicht im eingetragen, siehe 7.3.</p>
7.2	<p>Bis zu welchem Zeitpunkt ist ein AE zu dokumentieren?</p> <p>AEs sind ab der 1. Gabe der <u>Studienmedikation</u> bis zur Visite 4, d.h. 6 Monate nach Tag 1= 1. Tag der Initialbehandlung zu erfassen und zu dokumentieren. Danach müssen keine AEs mehr dokumentiert werden.</p>
7.3	<p>Ist ein Relapse ein AE?</p> <p>Im eigentlichen Sinn ist ein Relapse ein „unerwünschtes Ereignis“ und wird im Prüfplan auch nicht davon ausgenommen. Da der Relapse selbst im eCRF ausführlich dokumentiert wird, muss er nicht noch zusätzlich in der AE-Übersicht dokumentiert werden. Erfolgt jedoch eine stat. Aufnahme zur Behandlung eines Relapse bis zur Visite 4 (6 Monate nach Tag 1), handelt es sich um ein SAE und muss gemeldet werden, s. 7.44.</p>
7.4	<p>Was ist ein SAE und wie muss es gemeldet werden?</p> <p>Ein SAE ist jedes AE, das folgende Kriterien erfüllt:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • zum Tode führt • akut lebensbedrohlich ist • eine stationäre Behandlung notwendig macht oder verlängert • zu dauerhafter oder signifikanter Behinderung führt • aus einem anderen Grund medizinisch relevant ist <p>Ein SAE muss umgehend nach Bekanntwerden/ innerhalb von 24h per Meldebogen an die PV-Abteilung im KKS gemeldet werden (Fax 06221 / 56 33725), siehe ISF/ Kapitel 14.</p>
<h2>8. Prüfmedikation Cellcept Suspension®</h2>	
<p>8.1</p>	<p>Wie bestelle ich neue Prüfmedikation?</p> <p>Die Prüfmedikation wird in der Heidelberger Apotheke per Fax bestellt. Auf dem Bestellformular muss die genaue Lieferadresse angegeben werden. Die Bestellung bitte möglichst bis Mittwoch abschicken, es erfolgt kein Versand über das Wochenende. Bitte bestellen Sie so viele Flaschen, dass Sie immer einen Vorrat von 2 Flaschen haben. Die Anzahl der benötigten Flaschen und die Dosierung kann im eCRF über die Seite „Pharmacy“ erfolgen. Siehe auch Punkt 2.4.</p> <p>Der Eingang der Prüfmedikation ist im Log „Eingang und Ausgabe Cellcept/ Drug Accountability Log 1“, ISF/ Kapitel 13 zu dokumentieren, Lieferschein und Anforderung bitte im ISF ablegen. Bestellscheine liegen im ISF ab.</p>
<p>8.2</p>	<p>Wie ist Cellcept® zu lagern? Wie ist die ordnungsgemäße Lagerung nachzuweisen?</p> <p>Cellcept® darf nicht über 30°C gelagert werden. Am ehesten kann dies gewährleistet werden, wenn die Prüfmedikation in einem Kühlschrank gelagert wird. Aber auch die Lagerung in einem normalen Schrank ist möglich. Die Lagerung muss in beiden Fällen per Temperaturkontrolle dokumentiert werden, Vorlagen siehe ISF. Ein Min/Max-Thermometer kann zur Verfügung gestellt werden.</p> <p>Die Eltern sollten auf die Lagerungsbedingungen, insbesondere im Sommer hingewiesen werden.</p> <p>!! Cellcept® hat eine relativ kurze Haltbarkeit (2 Jahre).</p>
<p>8.3</p>	<p>Was ist bzgl. der Ausgabe bzw. Rücknahme zu dokumentieren?</p> <p>Die Herstellung der Suspension erfolgt im Zentrum. Bitte beachten Sie die Anleitung im ISF/ Kapitel 13. Die Ausgabe an die Eltern wird im Log „Eingang und Ausgabe Cellcept/ Drug Accountability Log 1“, ISF/ Kapitel 13 dokumentiert. Es ist sinnvoll die Flaschen mit der Pat.-Nr. zu beschriften. Bitte geben Sie möglichst immer nur eine Flasche an die Eltern aus und bitten Sie sie die Gabe im Tagebuch zu dokumentieren.</p>
<p>8.4</p>	<p>Wie werden angebrochene Flaschen entsorgt?</p> <p>Nach Ende der Studienintervention mit Cellcept®, spätestens zu Visite 4 sollen</p>

	<p>alle leeren Flaschen in das Prüfzentrum zurückgebracht werden. Bitte weisen Sie die Eltern bei der Ausgabe darauf hin. Bei Rückgabe sollte anhand der Menge in den Flaschen die Compliance der Eltern geprüft werden.</p> <p>Die Rücknahme wird im Log „Rücknahme und Vernichtung Cellcept®/ Drug Accountability Log 2“, ISF/ Kapitel 13 dokumentiert, die Flaschen können sofort im Prüfzentrum vernichtet werden und müssen nicht bis zum Monitoring aufbewahrt werden.</p>
8.5	<p>Was ist zu tun? Wie soll eine Unterbrechung dokumentiert werden?</p> <p>Kommt es zu einer Unterbrechung um mehr als 3 Tage sollte Rücksprache mit der Studienleitung gehalten werden.</p> <p>Die Unterbrechung mit Angabe des Grundes in der Pat.-Akte dokumentieren. Im eCRF wird jede Unterbrechung und Dosisänderung auf der Seite „Study Intervention“ unter „Dose changes“ eingetragen.</p>
<h2>9. Quelldokumentation</h2>	
9.1	<p>Was ist eine Quelldokumentation?</p> <p>Als Quelldokumentation bezeichnet man die <u>erste</u> schriftliche Dokumentation von studienspezifischen Belangen. Sie kann in der Akte, auf Notizzetteln oder auch auf den Worksheets erfolgen. Die Worksheets passen Sie bitte ggf. an Ihre Bedürfnisse an, um eine Doppeldokumentation von Daten in den Quelldokumenten zu vermeiden. Bitte vergessen Sie nicht Ihre Einträge zu datieren und zu kürzeln bzw. zu unterschreiben.</p> <p>!! Alle Befunde müssen in der Pat.-Akte abgelegt und von einem Prüfarzt zeitnah geprüft und zum Nachweis mit Datum abgezeichnet werden. Laborwerte, die außerhalb der Norm liegen müssen „befundet“ werden: „cs“ für klinisch signifikant, „ncs“ für nicht klinisch signifikant.</p> <p>Interne Briefe sollten, wenn sie nicht unterschrieben sind, von demjenigen der sie ausdrückt, abgezeichnet werden, um damit die Gültig- und Vollständigkeit zu bestätigen.</p>
9.2	<p>Was muss in der Pat.-Akte dokumentiert werden?</p> <p>Mindestens das, was in das eCRF eingetragen wird, muss anhand der Quelldokumentation nachvollziehbar sein. Dies gilt insbesondere für den Aufklärungs- und Einwilligungsprozess, die Ein- und Ausschlusskriterien, AEs/SAEs und den primären Endpunkt.</p>
9.3	<p>Wie können die Worksheets genutzt werden?</p> <p>Die Worksheets können sowohl als reine Checkliste, als auch zur Dokumentation von studienspez. Belangen genutzt werden. Die Worksheets finden Sie im ISF/ Kapitel 8. Sollten Sie die Worksheets zur Dokumentation nutzen, vergessen Sie bitte nicht Ihre Einträge zu datieren und zu kürzeln bzw. zu unterschreiben. S. auch 9.1</p>

10. eCRF

10.1 Wie erhalte ich einen Zugang? Was ist erforderlich?

Ein Zugang muss über die Clincase-Support-Homepage beantragt werden, Zugangsdaten siehe ISF, Kapitel 7 „Information zur Einrichtung und zum Betrieb des eCRF/ Clincase“.

Der Antrag wird online gestellt. Danach erhalten Sie eine E-Mail mit der Vertraulichkeitserklärung. Diese bitte ausdrucken, unterschreiben und zusammen mit dem Personal- und Delegationlog/ ISF, Kapitel 1 und der eCRF-Trainingsliste, ISF/ Kapitel 7 an den Clincase-Support schicken. Im Personal- und Delegationslog muss der Antragsteller eingetragen und vom Prüfer per Unterschrift autorisiert werden. Im eCRF Trainingslog muss das Training des Antragsstellers dokumentiert werden. Beide Dokumente sind essentiell für die Einrichtung eines Zugangs.

Die Zustellung der Zugangsdaten erfolgt per E-Mail.

10.2 Wie kann ich eine „überflüssige Zeile“ im eCRF löschen bzw. deaktivieren?

Siehe Anleitung im Anhang. Auf dem gleichen Weg können diese Zeilen auch wieder aktiviert werden.

11. ISF

11.1 Was ist beim Wechsel des Prüfers oder Stellvertreters zu tun?

Ein Wechsel des Prüfers oder Stellvertreters muss vorab von der Ethikkommission genehmigt werden. Der Antrag wird vom KKS gestellt. Bitte setzen Sie sich daher umgehend mit dem KKS in Verbindung, wenn ein Wechsel geplant wird.

Frau Sybille Kollak, KKS Heidelberg:

Tel.: 06221- 56 37134 oder E-Mail: Sybille.Kollak@med.uni-heidelberg.de

Folgende Dokumente bzw. Informationen werden für die Einreichung bei der EK gebraucht (bitte vorab per E-Mail senden):

- **Namen und Kontaktdaten**, Angabe der geplanten Funktion (Prüfer oder Stellvertreter) sowie angedachter Zeitraum des Wechsels
- Aktueller, unterzeichneter und datierter **Lebenslauf** (mit Studienerfahrung) inkl. GCP-Zertifikat (möglichst nicht älter als 2 Jahre, ggf. Nachweis eines Auffrisch-Kurses) von den wechselnden Personen
- aktuell ausgefülltes **Financial Disclosure Form** von den wechselnden Personen
- aktualisierte **Prüfstellenbeschreibung** (Formular „Qualifikations-

	nachweis für Prüfer, Stellvertreter, Mitglieder der Prüfgruppe und Prüfstelle“) mit aktuellem Datum und Unterschriften
11.2	<p>Was muss bei einem neuen Mitglied der Prüfgruppe beachtet werden?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schulung des neuen Mitglieds und Dokumentation der Schulung im Trainingslog, ISF/ Kapitel 2. 2. Eintrag in die Personal- und Delegationsliste, Autorisierung durch Prüfer mittels Unterschrift in der letzten Spalte, ISF/ Kapitel 2. 3. Ablage eines aktuellen CV mit Datum und Unterschrift. 4. Antrag für Randomizer und eCRF siehe Punkt 2.1 und 10.1.
11.3	<p>Was muss bei der Ablage von neuen Dokumenten beachtet werden?</p> <p>Gemäß ICH-GCP müssen im ISF alle bisher gültigen wie auch alle aktuellen Dokumente vorhanden sein. Bitte legen Sie neue Dokumente in dem entsprechenden Kapitel ab. Alte, ungültige Dokumente bitte durchstreichen und mit „ungültig“ kennzeichnen. Bitte vergessen Sie nicht, veraltete elektronisch abgelegte Dokumente zu löschen.</p>
12. Allgemeines	
12.1	<p>Wo finde ich die Definitionen, z.B. für die Behandlung eines Relapse?</p> <p>Im Appendix des Prüfplans gibt es zahlreiche Definitionen u.a. für die Behandlung eines Relapse, der Remission etc.</p>
12.2	<p>Wie soll ein Vitamin D-Mangel, der bei Einschluss in die Studie schon bestanden hat, aber aus med. Gründen erst im Verlauf der Studie behandelt wurde, im eCRF dokumentiert werden?</p> <p>Da ein Vit.D-Mangel nicht in die Med. History eingetragen werden kann, soll der Eintrag der Vit. D-Substitution in der „Concomitant Medication“-Seite mit dem Zusatz in der rechten Spalte „Indication“ „Vit.-D Mangel“, bereits bei Studieneinschluss“ eingetragen werden.</p>
12.3	<p>Wo finde ich Informationsmaterial zur Studie?</p> <p>Auf der INTENT-Homepage finden Sie Flyer zum Selbstaussdruck zur Information von Eltern sowie auch ärztlichen Kollegen.</p>
12.4	<p>Wie dokumentiere ich im eCRF alternierende Medikamentengaben?</p> <p>Im eCRF kann nur die tägliche Dosis eingegeben werden. Deshalb bitte die Dosis durch die Anzahl der Tage bis zur nächsten Gage teilen.</p>