

Monitoreringsplan Version 4

HOT-COVID

Handling Oxygenation Targets in adults with acute hypoxaemic respiratory failure in the Intensive Care Unit

Tillægsprotokol til HOT-ICU

EudraCT-nr. 2017-000632-34

Monitoreringsplanens forudsætninger

Denne monitoreringsplan er udarbejdet på baggrund af dansk protokoltillæg version 1.2, July 28 og risikovurdering af forsøget, jf. GCP-enhedernes SOP I02-16 Monitoreringsplan.

Monitoreringsplanens omfang

Denne monitoreringsplan beskriver den monitorering, der foretages af GCP-enhederne.

Det kan være nødvendigt at foretage yderligere kvalitetssikring/kvalitetskontrol, hvilket bør beskrives og dokumenteres af sponsor.

Monitoreringsbesøg

Da deltagende centre tidligere er initieret i forbindelse med opstart af HOT-ICU og da der er tale om deltagelse i et tillæg til denne protokol, er det vurderet, at der ikke er behov for fornyet initiering af centrene.

Ifølge sponsor får centrene tilladelse til projektstart, når tillægskontrakten er underskrevet.

Der vil blive foretaget initiering af de centre, der ikke tidligere har deltaget i HOT-ICU.

Når forudsætningerne for at inkludere forsøgspersoner på OUH er opfyldt, vil det blive dokumenteret af GCP-enheden via en skriftlig godkendelse til forsøgsstart.

Første monitoreringsbesøg på hvert center planlægges umiddelbart efter inklusion af den første HOT-COVID forsøgsperson.

GCP-enheden vil herefter foretage monitoreringsbesøg på hvert center under hensyntagen til det aftalte omfang af monitorering, inklusionshastighed og centrets behov. Monitoreringsfrekvensen forventes at være højere i inklusionsperioden. GCP-enheden vil som minimum årligt være i kontakt med hvert center.

Monitoreringen afsluttes på centrene når alle forsøgspersoner har gennemført 90 dages follow up og data er registreret i eCRF.

Afsluttende monitoreringsbesøg hos sponsor udføres, når afslutning af forsøget er anmeldt til myndighederne.

Monitorering af Trial Master File

Da centrene ikke er initieret i forbindelse med HOT-COVID skal det ved første monitorering sikres, at TMF foreligger og at relevante dokumenter er udfyldt og underskrevet.

Relevante dokumenter i Trial Master Filen kontrolleres løbende, dog som minimum årligt.

Det kontrolleres løbende, at data opbevares utilgængeligt for uvedkommende og uden risiko for ændring eller tab.

Det kontrolleres at adgang til den elektroniske TMF/eCRF kræver personligt login.

Det kontrolleres at TMF og andet projektmateriale opbevares således at uvedkommende ikke kan komme i besiddelse af materialet.

Monitorering af generel protokolefterlevelse og datakvalitet

Følgende gælder for centre der ikke tidligere har deltaget i HOT-ICU:

For at verificere at centret har implementeret procedurer, der sikrer god efterlevelse af protokollen, kontrolleres det, at protokolspecifikke undersøgelser, analyser og procedurer er foretaget som anført i protokollen.

For at verificere at centret har implementeret procedurer, der sikrer god datakvalitet, kontrolleres det, at samtlige data er korrekt registreret i eCRF'en. I den forbindelse kontrolleres det endvidere, at eCRF'en er komplet udfyldt, samt at rettelser er korrekt udført i henhold til GCP.

Ovenstående gøres for de 3 først inkluderede forsøgspersoner på centret og herefter på tilfældigt udvalgte forsøgspersoner til i alt ca. 10 % er kontrolleret på de første 25 inkluderede forsøgspersoner. Efter de første 25 inkluderede vil ovenstående gøres på tilfældigt udvalgte forsøgspersoner til i alt 5% er kontrolleret.

Følgende gælder for alle andre centre:

Ovenstående gøres på tilfældigt udvalgte forsøgspersoner til i alt 5% er kontrolleret.

Monitorering af informeret samtykke

For alle forsøgspersoner kontrolleres

- at der foreligger samtykke fra såvel første og anden forsøgsværge, stedfortrædende samtykke, samt samtykke fra forsøgspersonen, hvis denne genvinder sin habilitet.
- at samtlige samtykkeerklæringer er uploadet til eCRF.
- at der ikke er foretaget protokolspecifikke handlinger inden informeret samtykke fra første forsøgsværge foreligger.
- at informeret samtykke indhentes af personer delegeret til dette.
- at afgivelse af mundtlig og skriftlig information samt samtykke fra 1. forsøgsværge er korrekt journalført med dato og tidspunkt.
- at afgivelse af mundtlig og skriftlig information samt samtykke fra 2. forsøgsværge, pårørende og patienten er dokumenteret i journal, på log eller lignende.
- at forsøg på indhentelse af evt. manglende samtykker er korrekt journalført eller på anden måde dokumenteret.

Monitorering af udvalgte forsøgsdata

På baggrund af fornyet risikovurdering af forsøget, er nedenstående strategi valgt for monitorering af data på henholdsvis tidligere deltagende centre og centre, der ikke tidligere har deltaget i HOT-ICU.

Der henvises desuden til bilag 1, *Plan for dataverifikation*.

Inklusion, udgang og afslutning

For alle forsøgspersoner kontrolleres

- at inklusion af forsøgsdeltagere foretages af personer delegerede til dette.
- at inklusion i forsøget og afslutning af forsøget er korrekt journalført og korrekt registreret i eCRF'en.
- at samtlige inklusionskriterier er opfyldt (OBS! Graviditet vurderes ud fra urin hCG eller plasma-hCG).
- at udgang af forsøget i tilfælde af at samtykke ikke gives, samtykke trækkes tilbage eller i tilfælde af SUSAR, er korrekt journalført og korrekt registreret i eCRF.
- at det er dokumenteret, at der er givet tilladelse til fortsat dataindsamling i tilfælde af en forsøgspersons udgang af forsøget.

For **5% af** de inkluderede kontrolleres

- at samtlige eksklusionskriterier er opfyldt

Centre der ikke tidligere har deltaget i HOT-ICU:

For **10% af 1-50** inkluderede forsøgspersoner og herefter for **5% af** de inkluderede kontrolleres

- at samtlige eksklusionskriterier er opfyldt

Analyser, undersøgelser og værdier

For alle forsøgspersoner kontrolleres det på døgn basis (kl. 6.00 – 5.59) for de **fire** første indlæggelsesdage og herefter for hver **10.** indlæggelsesdag:

- at angivelse af om forsøgspersonen modtager respiratorisk support er registreret korrekt i eCRF (D1)

For **5% af de** inkluderede kontrolleres det:

- for de **fire** første indlæggelsesdage og herefter for hver **10.** indlæggelsesdag: at angivelse af forhold hvorunder forsøgspersonen modtager respiratorisk support er korrekt registreret i eCRF (D1a – D1c)
- for de **fire** første indlæggelsesdage og herefter for hver **10.** indlæggelsesdag: at korrekt højeste og laveste værdi for PaO₂ (samt tilhørende SaO₂ og FiO₂ værdier) i interval af 12 timer (kl. 06.00-18.00 og kl. 18.00 til 05.59) er registreret i eCRF
- at data registreret ved 90 days follow-up er registreret korrekt i CRF'en (F3-F7)

Centre der ikke tidligere har deltaget i HOT-ICU:

For alle forsøgspersoner kontrolleres det på døgn basis (kl. 6.00 – 5.59) for de **fire** første indlæggelsesdage og herefter for hver **10.** indlæggelsesdag:

- at angivelse af om forsøgspersonen modtager respiratorisk support er registreret korrekt i eCRF (D1)

For **10% af 1-50** inkluderede forsøgspersoner og herefter for **5% af de** inkluderede kontrolleres det:

- at baselinedata er korrekt registreret i eCRF (B1-B32)
- for de **fire** første indlæggelsesdage og herefter for hver **10.** indlæggelsesdag: at angivelse af forhold hvorunder forsøgspersonen modtager respiratorisk support er korrekt registreret i eCRF (D1a – D1c)
- for de **fire** første indlæggelsesdage og herefter for hver **10.** indlæggelsesdag: at korrekt højeste og laveste værdi for PaO₂ (samt tilhørende SaO₂ og FiO₂ værdier) i interval af 12 timer (kl. 06.00-18.00 og kl. 18.00 til 05.59) er registreret i eCRF
- at data registreret ved 90 days follow-up er registreret korrekt i CRF'en (F1 – F7)

Sikkerhedshåndtering

For alle forsøgspersoner kontrolleres det på døgn basis (kl. 6.00 – 5.59) for de **fire** første indlæggelsesdage:

- at registreret SAE i eCRF kan verificeres i journalnotaterne med henblik på at kontrollere om registrering og rapportering af SAE er komplet og rettidigt (SAE er defineret som nye episoder af shock, myocardiell, cerebral eller intestinal iskæmi).
- for sponsor: Der foretages kontrol af at samtlige SAE's og SUSAR's er rapporteret rettidigt til Lægemiddelstyrelsen og Videnskabsetisk komité.

For **5% af de** inkluderede kontrolleres det på døgn basis (kl. 6.00 – 5.59) for de **fire** første indlæggelsesdage:

- at registrering og rapportering af SAE'er er komplet (SAE er defineret som nye episoder af shock, myocardiell, cerebral eller intestinal iskæmi). Journaler gennemgås for de første fire dages indlæggelse.

Centre der ikke tidligere har deltaget i HOT-ICU:

For **10% af 1-50** inkluderede forsøgspersoner og herefter for **5% af de** inkluderede kontrolleres det på døgn basis (kl. 6.00 – 5.59) for de **fire** første indlæggelsesdage:

- at registrering og rapportering af SAE'er er komplet (SAE er defineret som nye episoder af shock, myocardiell, cerebral eller intestinal iskæmi). Journaler gennemgås for de første fire dages indlæggelse.

Ikrafttrædelse

Denne monitoreringsplan træder i kraft fra datoen for sponsors accept af monitoreringsplanen.

Evaluering af monitoreringsplanen

Monitoreringsplanen vil blive evalueret løbende.


Hvis det ved GCP-enhedens monitorering, central monitorering eller audit konstateres, at forudsætningerne for denne monitoreringsplan er ændret, vil det resultere i evaluering og eventuel revision af monitoreringsplanen. Det kan være forhold som f.eks. protokolændring, væsentlig non-compliance, utilstrækkelig datakvalitet og væsentlige ændringer i projektpersonalets sammensætning.

Alle ændringer til monitoreringsplanen vil være skriftlige.

Underskrifter

11/12-2020

Dato



Sponsor Bodil Rasmussen

Dato

Lærke Brygger Madsen Digitally signed by Lærke Brygger Madsen
Date: 2020.12.11 12:52:51 +01'00'

Primær GCP-koordinator Lærke Brygger Madsen

Plan for dataverifikation HOT-COVID

”Handling Oxygenation Targets in adults with acute hypoxaemic respiratory failure in the Intensive Care Unit”

EudraCT-nr. 2017-000632-34

Niveau I, Centre der ikke tidligere har deltaget i HOT-ICU: SDV af alle indsamlede data. Gældende for de 3 først inkluderede forsøgspersoner på centret og herefter på tilfældigt udvalgte forsøgspersoner til i alt ca. 10 % er kontrollere. Efter de første 50 inkluderede vil der blive monitoreret i.h.t. niveau II og niveau III.

Niveau II: SDV af alle indsamlede data for 5% af de inkluderede.

Niveau III: På alle forsøgspersoner.

Data	eCRF	I	II	III	Bemærkninger
Informeret samtykke / uploadet samtykke	C0-C6	X	X	X	- Første forsøgsværge - Pårørende og anden forsøgsværge. - Forsøgspatient, hvis denne genvinder sin habilitet
Journalført samtykke	EPJ/SP/CS	X	X	X	- Første forsøgsværge - Pårørende - Patienten, hvis denne genvinder sin habilitet.
Inklusionskriterier	S2-S7	X	X	X	
Eksklusionskriterier	S8-S19	X	X		
Baseline					
Generel patient information	B1-B6	X			B4: Kontroller kun at punktet er udfyldt.
Oxygen supplementation	B7	X			
Respiratory support	B71-B7a4	X			
Arterial blood gas	B8-B11	X			Sidste værdi op til randomisering.
Acute illness	B12-B18	X			B18: Kontroller kun at punktet er udfyldt.
Sofa score	B19-B26	X			B19, B20 og B25: Kontroller kun at punkterne er udfyldt.
Chronich co-morbidities	B27-B32	X			B28 og B30a: Kontroller kun at punkterne er udfyldt.
Daily registration					
Respiration	D1	X ¹	X ¹	X ¹	D1: Invasiv respiratorbehandling, NIV eller

Data	eCRF	I	II	III	Bemærkninger
					CPAP (Intermitterende CPAP under 1 time betragtes ikke som respiratorisk support).
Use of prone position, inhaled vasodilators or ECMO	D1a-D1c	X ¹	X ¹		
Kl. 06:00-kl.05.59	D2-D5b	X ¹	X ¹		
ABG	D6	X ¹	X ¹		
Respiration	D7-D7a4	X ¹	X ¹		
Remaining organ systems	D8	X ¹	X ¹		
Remaining organ systems	D9-D10	X ¹			
SAE/sekundær outcome (Defineret som akut myocardi iskæmi, iskæmisk stroke eller intestinal iskæmi)	D11-D13	X	X	X	Niveau III: at registreret SAE i eCRF kan verificeres i journalnotaterne for de første fire dages indlæggelse Niveau I-II: Journaler gennemgås for de første fire dages indlæggelse
X¹: Kontrolleres for de 4 første Daily Forms. Herefter på hver 10. Daily Form.					
Discharge from ICU	DR1-DR3	X	X		
Readmission	DR4-DR5	X	X		Indenfor 90 dage efter randomisering.
Withdrawal	W1-W3b	X	X		OBS! Det skal fremgår af journalen, at der er givet samtykke til at data fortsat må indhentes trods et evt. manglende skriftligt samtykke.
90 days follow up					
Status at 90 days follow-up	F1-F2	X			
Days with life support	F3- F7a1	X	X		