

Inhaltsverzeichnis

für GPOH-Studien

erstellt durch das

**Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
- Studienunterstützung -**

in Zusammenarbeit mit der

„AG Qualitätssicherung in GPOH-Studienzentralen“

Entwurf, 20.01.2004

Allgemeine Information

Titelseite (Deckblatt Außenseite)	0a
<i>Studentyp, Protokollidentifizierung/-datum</i>	
<i>Studienleitung/verantwortliche Personen</i>	
<i>Studiename, Laufzeit</i>	
Therapieschema (Deckblatt Innenseite)	
Adressen Studienzentrale (Dokumentation, Sekretariat, etc.)/ wichtige Adressen (verantwortlicher Radiotherapeut, etc.)	1
Unterschriftenseite	2
Mitglieder der Studienkommission / Internationale Verantwortliche	3
<i>Für die Studienkommissionsmitglieder gelten die Regularien der GPOH („Regeln für Kooperative Multizentrische Studien der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)“, 1998)</i>	
Adressen Referenzinstitutionen	4

Inhaltsverzeichnis 5

Abkürzungsverzeichnis	6
Vertraulichkeitshinweis / Wichtiger Hinweis	7
Synopsis	8
kurze Übersicht Änderungen gegenüber Vorprotokoll <i>(fakultativ)</i>	9

1. Grundlagen

- 1.1 Ausgangssituation
- 1.2 Stand des Wissens zum Krankheitsbild
- 1.3 Historischer Hintergrund
 - 1.3.1 ggf. Unterkapitel ...
- 1.4 Ergebnisse der Vorläuferstudien / Pilotstudie bzw. anderer relevanter Studien
 - 1.4.1 ggf. Unterkapitel ...
- 1.5 Schlussfolgerungen
- 1.6 Fragestellung und Begründung *z.B. Therapieplan*

2. Änderungen gegenüber der Vorstudie / Pilotphase / Pilotstudie

Ausführliche Darstellung

3. Studienziele

- 3.1 Hauptfragestellung / primäre Zielgröße
Zielgröße benennen, Verweis Kapitel Biometrie
- 3.2 Nebenfragestellungen / sekundäre Zielgröße
- 3.3 Begleitprojekte/-studien: Fragestellungen, Ziele
*Ziele von essentiellen Begleitstudien
soweit nicht durch Punkt 3.2 abgedeckt, Verweis Kapitel Begleitforschung/-studie*

4. Studiendesign

Reihenfolge der Unterkapitel Randomisation/Stratifizierung je nach Studiendesign wählbar falls Remissionsbewertung wesentliches Element der Studie: *Verweis Kapitel Status-/ Remissionskriterien)*

- 4.1 Studiencharakteristik
Studientyp, Patientenzahl, Randomisation etc.
- 4.2 Zeitplan / Studiendauer
- 4.3 Stratifizierung
z.B. Stadieneinteilung, Risikogruppeneinteilung
Verweis Kapitel Studienorganisation, Diagnostik, Anhang Klassifikationen
- 4.3.1 Grundlagen
- 4.3.2 Definition der Therapiegruppen / Risikogruppen *Verweis Therapieplan*
 - 4.3.2.1 Therapiegruppe / Risikogruppe 1
 - 4.3.2.2 Therapiegruppe /Risikogruppe 2
- ...
- 4.4 Randomisation
Patientenauswahl, Behandlungsarme,
Verweis Kapitel Studienorganisation, Biometrie (Methode)

5. Patientenauswahl / Aufnahme

- 5.1 Einschlusskriterien
- 5.2 Ausschlusskriterien
- 5.3 Definition Patientenstatus
Protokoll-/Beobachtungspatienten

6. Diagnostik

Verweis Kapitel Studiendesign (Stratifizierung), Anhang Ablaufpläne
Materiallogistik unter dem jeweiligen Punkt berücksichtigen (Methoden zur
Probenaufbereitung, Probenversand: Zeitpunkte, Vorgehen, ggf. Adressen),
Verweis Anhang Begleitscheine Versand, Checkliste Diagnostik (FSA)

- 6.1 Initiale Diagnostik
Methoden, Referenzdiagnostik in entspr. Unterkapiteln erwähnen
 - 6.1.1 pathomorphologische / histologische Diagnostik
 - 6.1.2 ggf. Genetik, Immunologie
 - 6.1.3 ggf. Pathologie
 - 6.1.4 ggf. Diagnostik extramedulläre Manifestation (z.B. ZNS)
 - 6.1.5 ggf. präoperative Diagnostik
 - 6.1.6 ggf. bildgebende Diagnostik
 - 6.1.7 ggf. MRD-Diagnostik
 - 6.1.8 ggf. Begleitdiagnostik
 - 6.1.9 ...
- 6.2 Verlaufsdiagnostik
Zeitpunkte, ggf. Übersicht, Verweis Anhang Checkliste Diagnostik (FSA)
für SZT-Typisierung: Verweis Kapitel Therapieplan (SZT-Indikation) und
Therapieelemente (SZT-Durchführung)
für Methoden: Verweis Kapitel Initiale Diagnostik
 - 6.2.1 ggf. pathomorphologische / histologische Diagnostik (u.a.)
 - 6.2.2 ggf. Diagnostik extramedulläre Manifestation (z.B. ZNS)

- 6.2.3 ggf. präoperative Diagnostik
- 6.2.4 ggf. bildgebende Diagnostik
- 6.2.5 ggf. MRD-Diagnostik
- 6.2.6 ggf. Begleitdiagnostik
- 6.2.7 ...
- 6.3 (Therapie-)Abschlussdiagnostik
- 6.4 Nachsorgeplan und Rezidivmonitoring
 - 6.4.1 Nachsorgeschema
 - 6.4.2 Rezidivmonitoring
bei Rezidiv: Verweis Kapitel Status-/Remissionsbewertung (Konsequenzen)
 - 6.4.3 Spätfolgen
insbesondere Nennung spezieller krankheitsspezifischer Spätfolgen
 - 6.4.4 Follow-up

7. Therapieplan

Verweis Kapitel Definition der Therapiegruppen

- 7.1 Therapieübersicht
Verweis Kapitel Studiendesign (Stratifizierung, Randomisation)
- 7.2 Therapie vor Stratifizierung / alle Patienten
soweit zutreffend
Ablauf der Therapieelemente (CT, RT, OP, SZT), Indikation, Verweis Kapitel Therapieelemente
- 7.3 Therapiegruppe / Risikogruppe 1
Ablauf der Therapieelemente (CT, RT, OP, SZT), Indikation Verweis Kapitel Therapieelemente
 - 7.3.1 Zweig A
 - 7.3.2 Zweig B
 - 7.3.3 ggf. Dauertherapie
- 7.4 Therapiegruppe / Risikogruppe 2
 - 7.4.1 Zweig C
 - 7.4.2 ...
 - 7.4.3 ggf. Dauertherapie

8. Therapieelemente

Verweis Kapitel Therapieplan, Wirkungen und Nebenwirkungen
Beschreibung der verwendeten Medikamente einschließlich Begleitmedikation (z.B. MESNA, G-CSF), Applikationsform, Stärke, Dosierung, Art und Dauer der Verabreichung, Verweis Kapitel Therapiemodifikation bei Toxizität

- 8.1 Allgemeine Richtlinien
Gabe möglichst ohne Unterbrechung...
- 8.2 Eingangskriterien
Leukos, Crea normal etc.
- 8.3 Therapieelement 1
Verweis Kapitel Wirkungen und Nebenwirkungen, Anhang Therapiebogen
- 8.4 Therapieelement 2
Verweis Kapitel Wirkungen und Nebenwirkungen, Anhang Therapiebogen
- 8.5 ...
- 8.6 ggf. Dauertherapie

- 8.7 Chirurgische Maßnahme
*Durchführung (Verfahren), Verarbeitung, postop. Verlauf, Verweis Anhang
Klassifikation*
- 8.8 Strahlentherapie
*Durchführung, Bestrahlungstechnik, Strahlendosis, Fraktionierung, Verweis Kapitel
Therapieplan (Indikation), Wirkungen und Nebenwirkungen*
- 8.9 Stammzelltransplantation
*Durchführung, Spendersuche, Verweis Kapitel Therapieplan (Indikation),
Wirkungen und Nebenwirkungen (ggf. Verweis auf bestehendes Extra-Protokoll)*
- 8.10 ggf. andere Therapien

9. Therapiemodifikationen

*Dosismodifikation z. B. bei verstärkten Nebenwirkungen, Auftreten unerwünschter
Ereignisse oder bedingt durch Begleiterkrankungen etc.*

- 9.1 Medikament A
- 9.2 Medikament B
- 9.3 ...

10. Wirkungen und Nebenwirkungen (Medikamente / Strahlentherapie / Operation)

Aufbau: Wirkungen / Nebenwirkungen / Wechselwirkungen / ggf. Pharmakokinetik

- 10.1 Medikamente
insbesondere Zytostatika
- 10.2 Strahlentherapie
- 10.3 Operation
- 10.4 Stammzelltransplantation

11. Supportive Maßnahmen

z.B. Infektionsprophylaxe

- 11.1 Therapie
- 11.2 Prophylaxe

12. Notfall-Situationen / Maßnahmen

z.B. Leukozytose, Zellerfallssyndrom, MTX-Intoxikation

13. Patientensicherheit

- 13.1 Erfassung und Bewertung unerwünschter Ereignisse
 - 13.1.1 Definition
*unerwünschte Ereignisse, unerwartete unerwünschte Ereignisse,
schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, ggf. Definition von Ausnahmen*
 - 13.1.2 Dokumentation und Bewertung unerwünschter Ereignisse
 - 13.1.3 Dokumentation und Meldung schwerwiegender und unerwarteter
unerwünschter Ereignisse
auch Ausnahmeregelungen
 - 13.1.3.1 Erfassung und Dokumentation *Verweis Anhang SAE-Meldebogen*

- 13.1.3.2 Meldung
Studienzentrale / Behörden / Ethikkommission
- 13.1.3.3 Kausalitätsbeurteilung
- 13.1.3.4 Maßnahmen
- 13.2 Erfassung und Bewertung der Toxizität
Verweis Anhang Toxizitätsbogen
- 13.2.1 Zeitpunkte
- 13.2.2 Evaluationskriterien
nach NCI-CTC bzw. Basisdatensatz der GPOH
- 13.2.3 Lebensqualität
verwendete Instrumente
- 13.2.4 Sicherheitsmonitoring / Safety Monitoring Committee
Verweis auf Kapitel Qualitätssicherung (DSMC)

14. Status-/Remissionsbewertung

- 14.1 Definition der Bewertungskriterien
z.B. Response, Rezidiv, Organbefall, early death, ggf. Verweis Anhang Klassifikation
- 14.2 Zeitpunkte, -abstände der Beurteilung
- 14.3 Methode
Messung, Bewertung, Dokumentation
- 14.4 Konsequenzen
z.B. Wechsel des Therapiezweigs, alternative Therapiewahl (z.B. Rezidivtherapie), bei Stratifizierung, Rezidiv, Progress, Non-Response, Verweise auf entsprechende Kapitel oder Therapieprotokolle

15. Biometrie

- 15.1 Design
Studienziele, Typ der Studie, Überlegenheit/Äquivalenz, statistische Methode der Randomisation, etc.
- 15.2 Definition primäre Zielgrößen
Auswertungskriterien, Verweis Kapitel Studienziele
- 15.3 Definition sekundäre Zielgrößen
- 15.4 Hypothesenaufstellung
Null-/Alternativhypothese, Alpha
- 15.5 Statistische Methoden
- 15.6 Definition Auswertungskollektive
 - 15.6.1 intent to treat
 - 15.6.2 per protocol
- 15.7 Fallzahlschätzung / Powerberechnung
Fehler 1. und 2. Art (ggf. Hinweis auf Sequentialplan)
- 15.8 Zwischenauswertung zu Wirksamkeit und Toxizität
Verweis Kapitel Berichte
 - 15.8.1 Zeitpunkte
bzw. anders definierte Auslöser für Zwischenauswertungen, Alpha-Korrektur
 - 15.8.2 Umfang
- 15.9 Studienabbruch
Kriterien, Entscheidungsträger (StuKo, DSMC), ggf. Verweis Anhang Klassifikation

- 15.10 Abschlussauswertung
Zeitpunkt, Verweis Kapitel Berichte

16. Studienorganisation

Vorgehen in der SZ

- 16.1 Registrierung
Vergabe der Studiennummern, Meldevorgang: KKR, Ersterhebungsbogen → Studienzentrale → Vergabe Studien-Nr. ... → Entscheidung Protokoll-/Beob.-Patient
- 16.2 Risikogruppenzuteilung / Stratifizierung
Verfahren, Verantwortliche, Ergebnismittellung, Verweis Kapitel Studiendesign
- 16.3 Randomisation
Randomisierungsverfahren, Meldeverfahren, Ort/"Handelnder, Zeitpunkt(e), Briefverschickung, Verweis Kapitel Studiendesign, Anhang Einwilligungserklärung
- 16.4 Bereitstellung der Dokumentationsbögen
(z.B. SZ verschickt Bögen, Bögen aus Protokoll kopieren...)
- 16.5 Follow-up
Bsp. im Anhang einfügen, Vorgehen, wenn Pat. nicht mehr in Klinik erscheint, Definition lost-to-follow-up

17. Datenmanagement oder Datenerhebung und Dokumentation

- 17.1 Anleitung zur Datenerhebung / -aufzeichnung
für Dokumentationsbögen, Patiententagebuch, Unterschriftenregelung / Befugnisse (z.B. Dokumentation zu unterschreiben von ...), Anweisungen zur Korrektur von Einträgen
- 17.2 Kontrolle der Dokumentationsbögen
Vollständigkeit, Plausibilitätskontrolle, Rückfrage bei unvollständigen o. nicht plausiblen Daten
- 17.3 Dateneingabe / Datenkorrektur
u.a. Regeln zum Umgang mit fehlenden und zweifelhaften Daten
- 17.4 Hard- / Software
Datenerfassung, Auswertungsprogramme, Backup ...
- 17.5 Archivierung Studienunterlagen
Studienzentrale / Prüfzentrum; Form, Dauer

18. Qualitätssicherung

- 18.1 Standardisierung
- 18.2 Monitoring
- 18.3 Data and Safety Monitoring Committee (DSMC)
Mitglieder, Aufgaben, Pflichten
- 18.4 Amendments
Anweisungen zu Ergänzung und Änderung des Studienprotokolls
- 18.5 Referenzinstitutionen
Verweis Adressen Referenzinstitutionen
- 18.6 Einhaltung des Protokolls
Maßnahmen zur Gewährleistung

19. Begleitforschung / -studien

z.B. Lebensqualität

wenn eigenes Protokoll besteht, hier Verweis und Synopsis, sonst eigenes Kapitel

- 19.1 Überblick über alle Begleitstudien
- 19.2 Allgemeines
 - ggf. Verweis auf eigenes Protokoll*
- 19.3 Begleitstudie A
 - 19.3.1 Einführung / Einleitung / Grundlagen
 - Adressen/Verantwortliche Personen/Ausgangssituation/historischer Hintergrund*
 - 19.3.2 Studienziele / Zielgrößen
 - 19.3.3 Studiendesign (s. Unterpunkte Kapitel Studiendesign)
 - 19.3.4 Patientenauswahl (s. Unterpunkte Kapitel Patientenauswahl)
 - 19.3.5 Diagnostik / Therapieplan (falls zutreffend) / Untersuchungsprogramm
 - 19.3.6 Biometrie (s. Unterpunkte Kapitel Biometrie)
 - 19.3.7 Studienorganisation / Qualitätssicherung / intern. Kooperationen / Datenmanagement (s. Unterpunkte Kapitel Datenmanagement)
 - 19.3.8 Patienteninformation / Einwilligung
 - Vorgehen, Zeitpunkt, Verweis Anhang Patienteninformation, Einwilligungserklärungen für Begleitforschung*
 - 19.3.9 Gesetzliche und administrative Regelungen (ggf. Versicherung/ Finanzierung/Berichte/Publicationen)
- 19.4 Begleitstudie B
- ...

20. Internationale Kooperationen

Ansprechpartner, Teilnehmer, Datenaustausch, Aufgabenregelung,

Auswertungsregelung, Gemeinsame Auswertungen

Verweis Kapitel Berichte und Kapitel der Kooperation entsprechend

21. Ethische Grundlagen

- 21.1 Deklaration von Helsinki
 - Hinweis auf aktuellste Version, Verweis auf Internetadresse*
- 21.2 Ethikkommission
- 21.3 Patientenaufklärung
 - Zeitpunkte, Art, Anleitung, Verweis Anhang Patienteninformation*
- 21.4 Einholen der Einwilligungserklärungen
 - Procedere, Zeitpunkte, Archivierung Einwilligungsfomular, Regelung über Studienteilnahme, Datenweitergabe/Speicherung, Randomisation, Begleitforschung sowie Verwendung, Lagerung, Weitergabe von Patientenmaterial, Verweis Anhang Einwilligungserklärungen*
- 21.5 Vorgehen bei nicht-einwilligungsfähigen Patienten
- 21.6 Datenschutz

22. Gesetzliche und administrative Regelungen

- 22.1 Beachtung nationaler / internationaler Gesetze
soweit zutreffend
AMG, Medizinproduktegesetz, Strahlenschutzverordnung etc.
- 22.2 Behördenmeldung
soweit zutreffend
BfArM, PEI, Überwachungsbehörde (Bezirksregierung, Landesbehörde)
- 22.3 Good Clinical Practice
Bezugnahme auf Anwendung und Einhaltung, Verweis auf Internetadresse
- 22.4 Patientenversicherung
soweit zutreffend
Gesellschaft, Versicherungsnummer, Verweis Anhang Versicherungsschein
- 22.5 Finanzierung

23. Berichte / Publikationen

- 23.1 ggf. Zwischenbericht
Inhalte, Verantwortlichkeiten, Zeitpunkte, Autorenregelung
- 23.2 Abschlussbericht
Inhalte, Verantwortlichkeiten, Zeitpunkt, Autorenregelung
- 23.3 Publikation
s. Publikationsregeln der GPOH (11/03)
- 23.4 Autorenregelung
Verantwortlichkeiten

24. Literaturverzeichnis

Anhänge:

Inhaltsverzeichnis Anhänge

Zwischenblätter zur Einleitung jedes Anhangs mit Angabe der enthaltenen Dokumente vorsehen. Anhangsverzeichnis auch mit Seitenzahlen versehen und sowohl ins Hauptinhaltsverzeichnis als auch zu Beginn des Anhangs aufnehmen

A. Einwilligung und Patientenaufklärung

Muster Patienteninformation / Protokoll der Patientenaufklärung

Muster Einwilligungserklärungen zu:

- Teilnahme an der Studie
- Weitergabe und Verarbeitung der personenbezogenen Daten
Berücksichtigung aller beteiligten Institutionen (Studienzentrale, Referenzinstitutionen, Register,...)
- Asservierung von Leukämiezellen/Tumormaterial in Tumorbanken
- Randomisation(en)
Zustimmung/Ablehnung, Wahlentscheid
- ggf. weitere therapeutische Maßnahmen
z.B. Strahlentherapie
- ggf. Begleitforschung

B. Therapieübersicht

C. Ablaufpläne

Checkliste Diagnostik und Dokumentation
erstellt durch FSA
Diagnostische Ablaufpläne
Nachsorgeschema

D. Dokumentation

Übersicht Studiendokumentation

Dokumentationsbögen

Verweis Datenmanagement: Hinweise zum Ausfüllen

- Registrierung
- Ersterhebungsbogen
- Randomisationsanforderung(en)
- Ereignismeldebogen
- SAE-Meldebogen
- Therapiedokumentation:
 - Operation / Strahlentherapie / etc.
 - Chemotherapie
 - Toxizitätsbögen
 - Hinweise zum Ausfüllen speziell der Toxizitäts-/Therapiedokumentation
- Verlaufsbögen / Therapieabschluss
- Responsebewertung
- Follow-up-Bogen / Stuserhebungsbogen
ggf. Hinweis zum Ausfüllen Follow-up
- Spätfolgen
- ggf. Patienten-/ Elterntagebuch
- ggf. Dokumentationsbögen von Begleitstudien

E. Infusionspläne

F. Klassifikation / Stadieneinteilung

Ausführliche Tabellen zu Stadieneinteilung, Responsebewertung
Richtlinien für spezielle Diagnostik (Pathologie, Molekulargenetik, Zytologie,...)

G. Material: Entnahme / Versand

Übersicht Materialversand
Adressen der Referenzinstitutionen
Begleitscheine Versand
ggf. spezifische Anweisungen zu Abnahme und Versand
z.B. Anleitung für Tumorbox

H. Teilnehmende Kliniken

Muster Prüfvereinbarung
für Anforderungen von Prüfzentren s. „Regeln für Kooperative Multizentrische Studien der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)“, 1998
Verzeichnis der teilnehmenden Kliniken/Zentren

I. Ethik/Versicherung

Votum der Ethikkommission / Mitglieder der Ethikkommission
ggf. Kopie der Versicherungsbestätigung

Studienspezifische Anhänge

z.B. Ernährung, Blutprodukte, ausführliche Anleitung für Supportivtherapie

letzter Anhang:

Tabellen-/Abbildungsverzeichnis

Stichwortverzeichnis

blaue Schrift: Notizen, Anmerkungen

rote Schrift: Verweise