

**A Phase III double-blind placebo-controlled
randomized trial of aspirin on recurrence and
survival in colon cancer patients**



Pharmacy protocol

Administrative responsibilities

Principal investigators

Dr. G.J. Liefers, Dept. Surgical Oncology, LUMC Leiden

Prof. Dr. J.E.A. Portielje, Dept. Medical Oncology, LUMC Leiden

Prof. Dr. R. Fodde, Dept. Pathology, ErasmusMC, Rotterdam

Central data and trial management

Ir. E. Meershoek – Klein Kranenburg

Ing. J.P.B.M. Braak

Leiden University Medical Center

Datacenter Department of Surgery K6-R

P.O. Box 9600, 2300 RC Leiden

Phone +31 71 526 3500

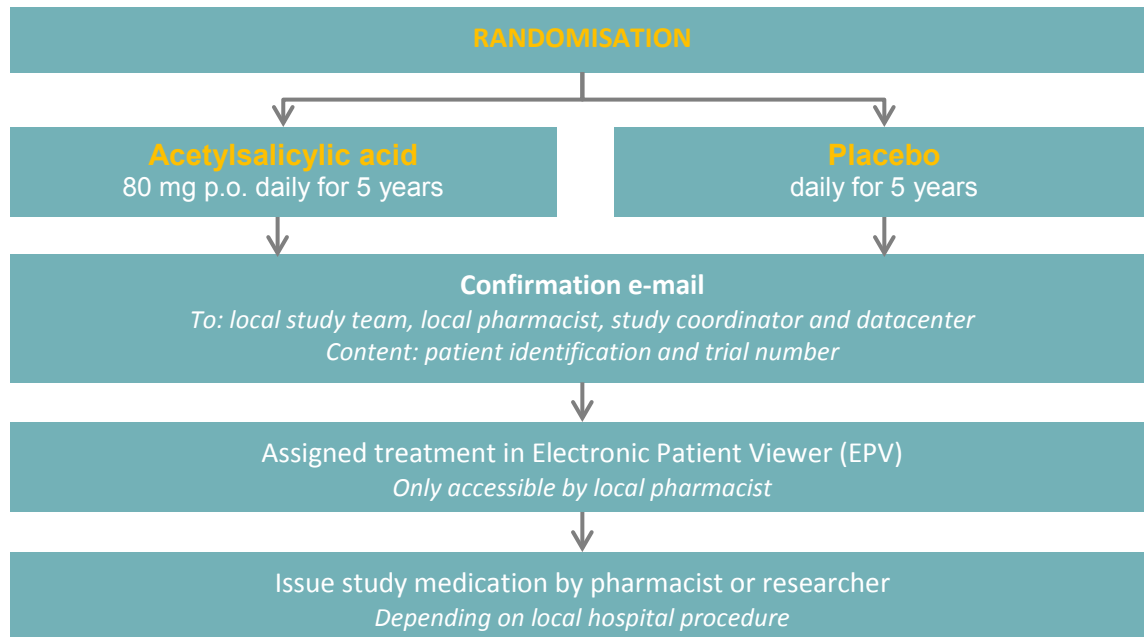
Fax +31 71 526 6744

E-mail datacenter@lumc.nl

Inhoud

1.	Randomisatieprocedure	4
2.	Randomisatie	5
	2.1 Randomisatie mail	5
	2.2 Opbouw studienummer	5
3.	Electronic Patiënt Viewer	6
	3.1 Aanvragen ProMISe pharmacy account	6
	3.2 Gebruikersnaam en wachtwoord	6
	3.3 Inlogpagina	6
	3.4 Nieuw wachtwoord aanvragen	6
	3.5 Inloggen	7
	3.6 Valide wachtwoord wijzigen.....	8
4.	Randomisatie uitslag inzien.....	9
5.	Bestellen studiemedicatie	10
6.	Ontvangst medicatie	10
7.	Drug accountability	11
8.	Patiënt accountability.....	11
9.	Voorbeeld (flag)labels studiemedicatie.....	12
10.	Opslag medicatie	13
11.	Vervoer medicatie	13
12.	Deblindering	13
13.	Financiën	13
14.	Contactpersonen	13

1. Randomisatieprocedure



2. Randomisatie

De randomisatie wordt gedaan door de lokale onderzoeker in uw ziekenhuis. Wanneer er in uw ziekenhuis een patiënt is gerandomiseerd ontvangt u hierover een email waarin het studienummer (trialnumber) en enkele andere gegevens over de patiënt staan vermeld.

2.1 Randomisatie mail

Deze email ziet er als volgt uit:

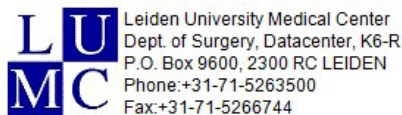


Dear Colleague,

Hereby we confirm that your patient, as specified below, complies with all the in- and exclusion criteria and is randomised in the ASPIRIN trial today.

Patient	
Center	//////
Physician	//////
Date of birth	//////
Date of randomisation	//////
Specific Questions at Randomisation	
Date of informed consent	//////
Date of surgery	//////
Subgroup	no adjuvant chemotherapy, pStage II
Gender	male
Age group	<70 years
Assigned Trialnumber	
Trialnumber	//////

Kind regards,



For any questions: datacenter@lumc.nl

NB. In deze email staat géén randomisatie uitslag vermeld.

2.2 Opbouw studienummer

Het studienummer van patiënten in de ASPIRIN trial is opgebouwd uit een driecijferig 'CenterID' (ziekenhuisnummer) en een viercijferig 'PatientID' (patiëntnummer). Het patiëntnummer is een oplopend nummer van het aantal patiënten dat in uw centrum deelneemt aan de ASPIRIN trial en is altijd een 8000tal. De eerste patiënt heeft altijd nummer 8001 gevolgd door patiënt 8002, 8003 enz.

3. Electronic Patiënt Viewer

Nadat u de randomisatie email heeft ontvangen kunt u enkel als apotheker de uitslag inzien middels de Electronic Patiënt Viewer (EPV) in ProMISe. Voor het inloggen heeft u een pharmacy account nodig.

3.1 Aanvragen ProMISe pharmacy account

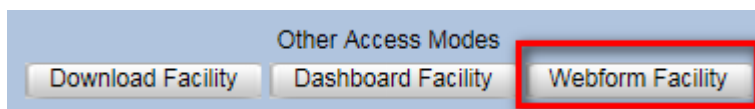
Het aanvragen van een pharmacy account kan via het Datacenter Heelkunde van het LUMC. Dit kan per email via datacenter@lumc.nl. Een getekend delegation log is daarbij vereist.

3.2 Gebruikersnaam en wachtwoord

Nadat uw aanvraag is goedgekeurd ontvangt u een email met daarin een gebruikersnaam (username) welke is gekoppeld aan het door u opgegeven emailadres. Via de inlogpagina kunt u vervolgens een wachtwoord (password) aanmaken.

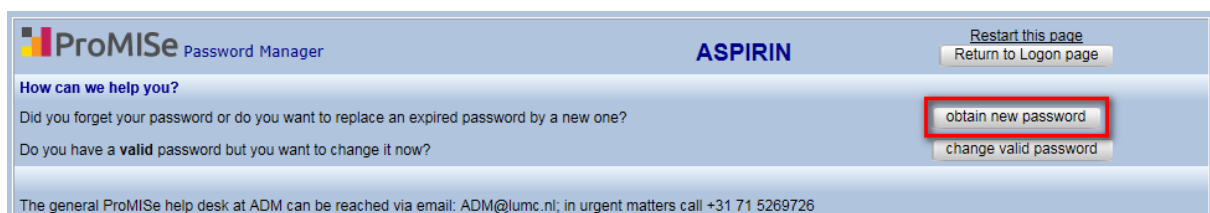
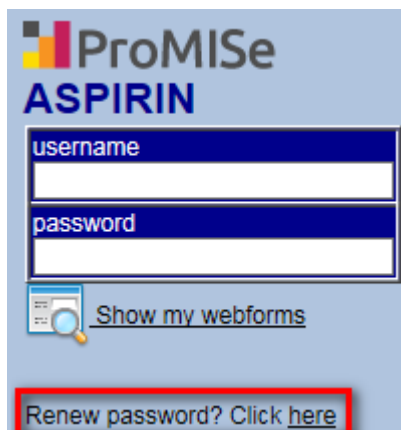
3.3 Inlogpagina

De ASPIRIN EPV op de ProMISe website is bereikbaar via www.msbi.nl > *Datamanagement* > *ProMISe* > *Projects* > *Datacenterheelkunde* > *ASPIRIN* > **Webform Facility (rechts op het scherm)**
https://www.clinicalresearch.nl/PROMISE/S/HEIT/S_O_LUMC_C_HEELK_ASPIRIN_/LOGON/INDEX.HEI?MODE=1



3.4 Nieuw wachtwoord aanvragen

Op de inlogpagina kunt u een wachtwoord aanmaken door te klikken op *renew password? Click here*. Vervolgens klikt u op *obtain new password*.



In het volgende scherm voert u uw gebruikersnaam in en klikt op *request security code*. U ontvangt nu een emailbericht met security code.



Voer uw gebruikersnaam en security code (toegangscode) in evenals uw nieuwe wachtwoord en klik op *bevestig*.



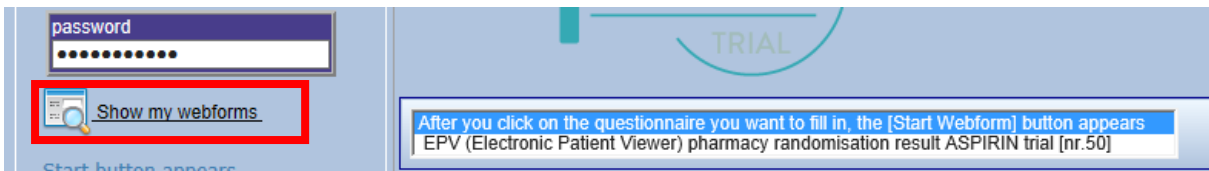
U kunt nu gebruikmaken van uw nieuwe wachtwoord.

3.5 Inloggen

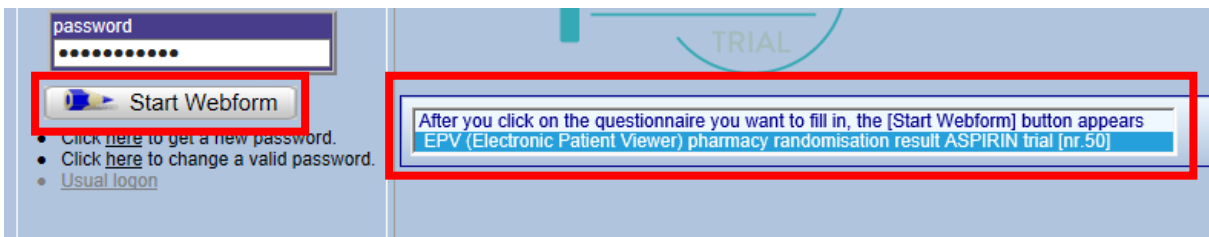
Op de inlogpagina kunt u inloggen met uw gebruikersnaam en wachtwoord.

De ASPIRIN EPV op de ProMISE website is bereikbaar via www.msbi.nl > *Datamanagement* > *ProMISE* > *Projects* > *Datacenterheelkunde* > *ASPIRIN* > **Webform Facility (rechts op het scherm)**
https://www.clinicalresearch.nl/PROMISE/S/HEIT/S_O_LUMC_C_HEELK_ASPIRIN_/LOGON/INDEX.HEI?MODE=1

Vul uw gebruikersnaam en wachtwoord in en klik op *show my webforms* en ziet u het EPV in beeld staan.

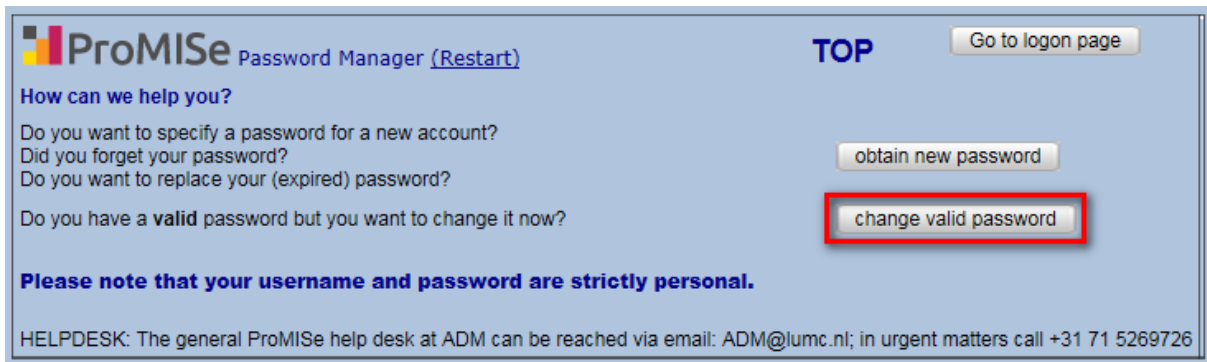
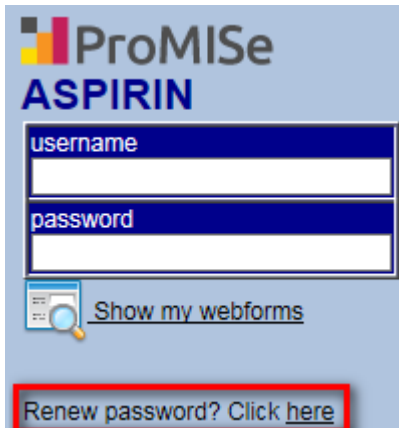


Selecteer de EPV en klik vervolgens op *start webform*.



3.6 Valide wachtwoord wijzigen

Het wijzigen van een valide wachtwoord verloopt eveneens via de inlogpagina. Klik op *renew password? Click here* en vervolgens op *change valid password*.



Volg vervolgens de stappen op uw scherm.

4. Randomisatie uitslag inzien

Na het inloggen ziet u een overzicht van de deelnemende patiënten in uw ziekenhuis met verschillende gegevens waaronder de randomisatie uitslag (allocated treatment).

Center Id	Subject Id	Center	Date of birth	Age at randomisation	Trialnumber [auto-calculated]	Physician	Subgroup	Allocated treatment	Date of randomisation	Date of last study medication intake	Date of death
8005	8016	DEMO city [Demo Randomisation only]	1940-04-02								
8005	8015	DEMO city [Demo Randomisation only]	1920-03-01					Acetylsalicylic acid			
8005	8014	DEMO city [Demo Randomisation only]	1920-01-01					Placebo			
8005	8013	DEMO city [Demo Randomisation only]	1933-03-30					Acetylsalicylic acid			

Door op het icoontje voor Center ID te klikken verschijnt de EPV op patiëntniveau. Klik vervolgens op het plusje voor "Record Locator" om het record uit te klappen.

U ziet nu de EPV op patiëntniveau. Met het printer icoontje kunt u dit patiënt specifieke overzicht ook afdrukken.

Center Id	8005	DEMO city [Demo Randomisation only]
Subject Id	8016	
Center	8005	DEMO city [Demo Randomisation only]
Date of birth	1940/04/02	
Age at randomisation	74	
Physician	2341	G.J. Liefers

5. Bestellen studiemedicatie

Medicatie kan besteld worden met het bijgeleverde bestelformulier. Dit bestelformulier kan per fax opgestuurd worden naar de trial apotheek van het LUMC.

Let op: de medicatie heeft een levertijd van 2 weken.

Leids Universitair Medisch Centrum
 Trial apotheek
 Fax: 071-5262611

6. Ontvangst medicatie

Medicatie wordt rechtstreeks van de producent (Tiofarma B.V.) afgeleverd aan uw lokale ziekenhuisapotheek. De ontvangstprocedure is als volgt:

- Logger uitlezen (zie instructie op achterzijde logger)
 1. Verwijder beschermkapje
 2. Verbind met een PC via de USB poort
 3. Print de grafiek en data uit
- Ontvangstformulier invullen en versturen
 1. Tabel C invullen
 2. Grafiek en data toevoegen aan formulier
 3. Formulier met grafiek en data inscannen
 4. Per e-mail naar Tiofarma sturen
 - Indien temperatuur data akkoord zijn er verder geen acties vereist
 - Indien temperatuur data buiten de specificaties tijdens transport (zie grafiek en data), dit in de mail aangeven aan Tiofarma. Tiofarma zal de impact bepalen en dit terugkoppelen

Walter Loos: wloos@tiofarma.nl
 Martijn Rosman: mrosman@tiofarma.nl

Hieronder ziet u hoe het ontvangstformulier (tabel C) eruit ziet en wat u moet invullen:

Please inspect and inventory the contents of this shipment of investigational medicinal product(s) upon receipt and return a scan of this form, including the log of the temperature data to: Walter Loos: wloos@tiofarma.nl Martijn Rosman: mrosman@tiofarma.nl	
Receipt in acceptable condition	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No (please provide details and directly contact Tiofarma)
.....	
Receipt at (date)	
Received by	
Signature / Date	

7. Drug accountability

De medicatie wordt geleverd in dozen van 16 potten à 100 tabletten. De afmeting van deze dozen is 17x17x10 cm.

Van Tiofarma krijgt u 2 verschillende dozen aangeleverd; placebo en verum. Voor de apotheek is de medicatie dus *gedeblindeerd*.

Op het moment dat u studiemedicatie uitgeeft schrijft u het Subject nr (=Subject Id/ patiëntnummer), visitenummer en *geboortedatum* op het potje. Een deel van het label is een flaglabel (aftrekbaar). **Voordat u de studiemedicatie uitgeeft haalt u het flaglabel van het potje, hiermee blindeert u de medicatie.** Op beide delen van het label staat het medicatienummer, hierdoor is altijd herleidbaar welke medicatie de patiënt heeft gekregen.

U dient de drug accountability op een formulier bij te houden. Er is een voorbeeld van het drug accountability formulier meegeleverd bij de initiatievisite. Het flaglabel bewaart u op/bij het drugaccountability formulier.

De medicatie wordt het eerste jaar een keer per 3 maanden uitgegeven (= 1 potje) en daarna halfjaarlijks (= 2 potjes).

8. Patiënt accountability

De patiënten hoeven geen accountability bij te houden en de apotheek speelt hier ook geen rol in. De therapietrouw (compliance) van de patiënten wordt door de lokale onderzoeksarts uitgevraagd. De restmedicatie mag vernietigd worden door de lokale onderzoeker danwel de lokale apotheek.

9. Voorbeeld (flag)labels studiemedicatie

Label aspirine

R.A. 20 APR. 2017

Aspirin trial
EudraCT nummer: 2011-004686-32

Subject nr:..... Geboortedatum:.....
 Visite nr:..... Medicatie nummer: XXXXXXXX
100 tabl. Acetylsalicylzuur 80 mg of Placebo voor oraal gebruik
Gebruik: Dagelijks 1 tablet innemen volgens protocol
 Onderzoeker:

Aspirin trial
 EudraCT nummer: 2011-004686-32
 Medicatie nummer: XXXXXXXX
 100 tabletten Acetylsalicylzuur 80mg
 Lot nr: xxx/xx Hertestdatum: 11-1111
 00000

Lot nr: XXXXXXXX Hertestdatum: 11-1111

Bewaren bij 15-25°C. Beschermen tegen licht en vocht
 Uitsluitend bestemd voor klinisch onderzoek
 Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren

Sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum, Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden

S.L. Kochen 20 APR. 2017

Invullen
Flaglabel verwijderen voor uitgifte!

Label Placebo

R.A. 20 APR. 2017

Aspirin trial
EudraCT nummer: 2011-004686-32

Subject nr:..... Geboortedatum:.....
 Visite nr:..... Medicatie nummer: XXXXXXXX
100 tabl. Acetylsalicylzuur 80 mg of Placebo voor oraal gebruik
Gebruik: Dagelijks 1 tablet innemen volgens protocol
 Onderzoeker:

Aspirin trial
 EudraCT nummer: 2011-004686-32
 Medicatie nummer: XXXXXXXX
 100 tabletten PLACEBO Acetylsalicylzuur 80mg
 Lot nr: xxx/xx Hertestdatum: 11-1111
 00000

Lot nr: XXXXXXXX Hertestdatum: 11-1111

Bewaren bij 15-25°C. Beschermen tegen licht en vocht
 Uitsluitend bestemd voor klinisch onderzoek
 Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren

Sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum, Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden

S.L. Kochen 20 APR. 2017

10. Opslag medicatie

De studiemedicatie moet apart opgeslagen worden van niet-studiemedicatie. De medicatie dient op kamertemperatuur bewaard te worden (zie label studiemedicatie) en de temperatuur dient gemonitord te worden. Temperatuurexcursies van meer dan 30 minuten dienen gemeld te worden aan het Datacenter Heelkunde van het LUMC (zie contactgegevens onderaan deze pagina).

11. Vervoer medicatie

Indien medicatie getransporteerd wordt buiten de regulier gemonitorde opslag dient de temperatuur van het product gemonitord te worden. Een uitzondering geldt voor vervoer korter dan 30 minuten mits dit eenmalig is. Indien u de medicatie langer dan 30 minuten ongemonitord vervoerd heeft dient u dit te melden. Dit geldt alleen voordat de medicatie uitgegeven is.

12. Deblinding

Vanwege het minimale risico op levensbedreigende gebeurtenissen vindt deblinding binnen kantooruren plaats. De lokale onderzoeksarts dient eerst toestemming te hebben van de het Datacenter Heelkunde van het LUMC alvorens hij de lokale apotheker mag benaderen voor de deblinding. Voor de deblinding dient u het EPV te raadplegen.

13. Financiën

De apotheek ontvangt een eenmalige vergoeding van €500 voor de opstart en uitgifte van de medicatie. De lokale onderzoeksarts ontvangt €185 per geïncludeerde patiënt. De lokale onderzoeksarts is verantwoordelijk voor de verdeling van dit bedrag.

14. Contactpersonen

Contactpersonen in het LUMC

Hoofdonderzoeker:	Dr. G.J. Liefers, oncologisch chirurg
E-mail:	g.j.liefers@lumc.nl
Datacenter Heelkunde LUMC:	Jeffrey Braak
E-mail:	datacenter@lumc.nl
Telefoonnummer:	071-5263500