

ENFORCE

National Cohort Study of Effectiveness and Safety
of SARS-CoV-2/Covid-19 vaccines (ENFORCE)

Opdatering jvf Protokol V4: Opmærksomhedspunkter
15 April 2021

Dagsorden

- Opdatering af besøg
- Event rapportering
- Source data – forenkling
- Udvidelse af indsamling af symptoms forms
- Opdatering af forms
- Data queries
- Substudie 2
- Lab updates

Spacing af besøg

Besøg 1:

- Tidsramme udvides så V1 kan ligge op til 14 dage før vaccination

Besøg 2:

- Linkes til 2. vaccination, dvs skal altid ligge -5 dage til en halv time inden 2. vaccination
- Udgår for deltagere som kun modtager 1 vaccination (fx J&J)

Besøg 3:

- Udgår for deltagere hvis tidspunktet for 2. vaccination ligger 3 måneder (+/- 14 dage) efter første vaccination.

Besøg 4:

- Hvis besøg 3 udgår indsamles safety data også ved besøg 4

Visit Schedule

Visit number	Schedule	Acceptable deviation (+/-) from date
1	Day of first vaccination	14 days to 30 minutes before first vaccination
2	Day of second vaccination [*besøg 2 udgår for deltagere, der kun får et stik fx J&J]	5 days to 30 minutes before second vaccination
3	3 months after first vaccination [* besøg 3 udgår for deltagere hvis 2. vaccine ligger 3 måneder (+/- 14 dage) efter første vaccination]	+/- 14 days
4	6 months after first vaccination	+/- 14 days
5	12 months after first vaccination	+/- 14 days
6	24 months after first vaccination (End of trial)	+/- 14 days

*Visit must be before vaccination.

** If subject will only receive one vaccine shot, no Visit 2 will be performed

*** If the day of Visit 2 was 3 months (+/- 14 days) after 1st vaccine, no Visit 3 will be performed

**** Only If no Visit 3 was performed these data are collected at Visit 4

nd data collection

umber	1* (prior to 1 st vaccination)	2** (prior to 2 nd vaccination)	3*** 3 months after first vaccination	4	5	6
Informed consent	X					
Medical history	X					
Medications	X	X	X	X****		
Vaccination date & brand	X	X	X			
SPECIMEN COLLECTION						
Whole Blood samples	X	X	X	X	X	X
[Sub-study blood samples]	x	x	x	x	x	x
ASSESSMENT (SYMPTOMS, AE, SAE) - eCRF						
Provision of symptoms form A + B (electronic or paper) to participant	X	X				
Review of electronic/collection of paper symptoms form A + B completed by participant		X	X	X****		
AE assessment (grade 3-4 since last visit; grade 1-2 on the day of the visit)		X	X	X****		
SAE (assessment of relation to vaccination by investigator)	Report to Sponsor within 24h after notification					

Safety Monitoring

AE rapportering

Er forlænget til besøg 4 **når besøg 3 udgår** (AE'er grad 3-4 siden sidste besøg; AE'er grad 1-2 på selve dagen))

Ny symptom form

En ekstra symptom form indfases, der dækker tiden fra 8-14 dage efter vaccination. Den er magen til den eksisterende form. Dvs:

- Symptom Form A: Udfyldes på 7. dagen efter vaccination
- Symptom Form B: Udfyldes på 14. dagen efter vaccination

Husk at spørge deltageren ved næste studiebesøg, om formen hvis den ikke allerede er selv-indtastet i RedCAP.

KUN NÅR VISIT 3 UDGÅR!!!

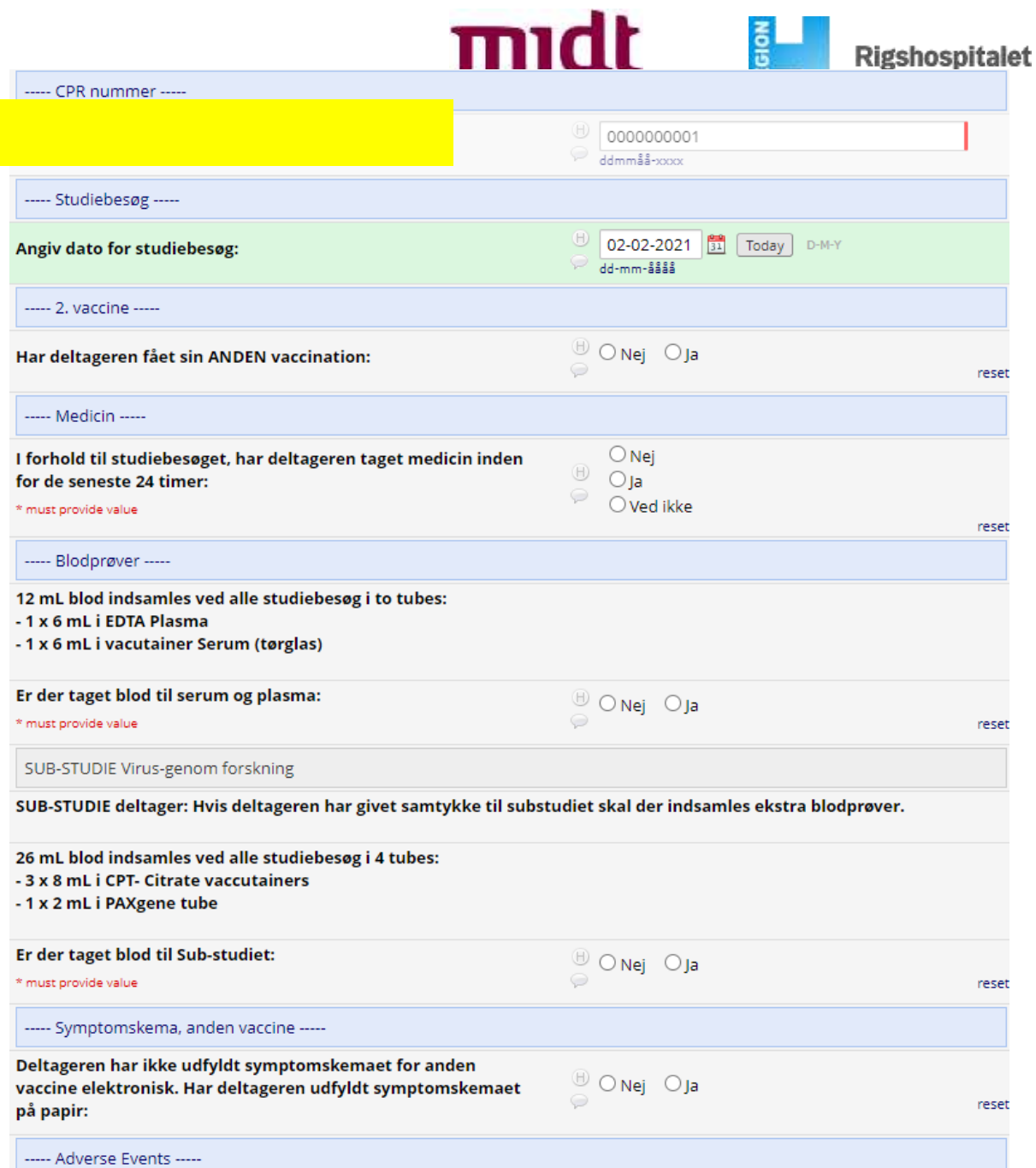
Visit 4B [New!]:

Visit 4B is 6 months after first vaccination. The data to be collected for participants without Visit 3 is:

- Info on second vaccination (date, brand)
- Concomitant medication within last 24 hours
- Adverse Events (Grade 1-4)
- Participants' Symptoms Form
- Draw blood samples

In addition registry data is automatically collected from:

- Vaccine registry (Vaccine brand, date and time, batch #)
- Hospitalizations
- Death registry



The screenshot shows the ENFORCE Visit 4B data entry form. At the top, there are logos for 'midt' and 'Rigshospitalet'. The form is divided into several sections, each with a header bar. The first section is 'CPR nummer' with a text input field containing '0000000001'. The second section is 'Studiebesøg' with a date picker set to '02-02-2021' and a 'Today' button. The third section is '2. vaccine' with a question 'Har deltageren fået sin ANDEN vaccination:' and radio buttons for 'Nej' and 'Ja'. The fourth section is 'Medicin' with a question 'I forhold til studiebesøget, har deltageren taget medicin inden for de seneste 24 timer:' and radio buttons for 'Nej', 'Ja', and 'Ved ikke'. The fifth section is 'Blodprøver' with a question 'Er der taget blod til serum og plasma:' and radio buttons for 'Nej' and 'Ja'. The sixth section is 'SUB-STUDIE Virus-genom forskning' with a question 'Er der taget blod til Sub-studiet:' and radio buttons for 'Nej' and 'Ja'. The seventh section is 'Symptomschema, anden vaccine' with a question 'Deltageren har ikke udfyldt symptomschemaet for anden vaccine elektronisk. Har deltageren udfyldt symptomschemaet på papir:' and radio buttons for 'Nej' and 'Ja'. The eighth section is 'Adverse Events'.

Symptoms form **A & B** (electronic and/or paper)

- Instruct participants on how to complete form A 7 days after vaccination, and form B 14 days after vaccination
- All participants receive a mail in e-boks automatically with the link to the form (sent when visit is registered in RedCap) – paper form can be used if participant prefers
- At next visit the study site personnel review the information in the electronic form/collected paper form
- If paper is used, site personnel must enter the information electronically into RedCAP
- There will be no other source documentation for these data than the electronic/paper form.

Udfyld skemaet på dag 7 efter vaccinationen

sæt kryds ved den graduering, der bedst beskriver den højeste grad af symptomet du har oplevet i løbet af de 7 dage siden du blev vaccineret.

	Ingen	Mild	Moderat	Svær
Lokale symptomer (det sted på kroppen hvor du blev stukket)				
Rødme				
Hævelse				
Ømhed				
Andre symptomer/ reaktioner				
Muskelsmerter				
Ledsmerter				
Træthed				
Feber*				
Kulderystelser				
Hovedpine				
Kvalme				

Symptom Form i e-Boks

Kontaktoplysninger:

Projekt navn: ENFORCE

E-mailadresse: enforce.rigshospitalet@regionh.dk

Hvis du kontakter os med email må du ikke skrive
CPR-nummer eller oplysninger om helbred og sygdom
at ringe dig op.

Kære Deltager

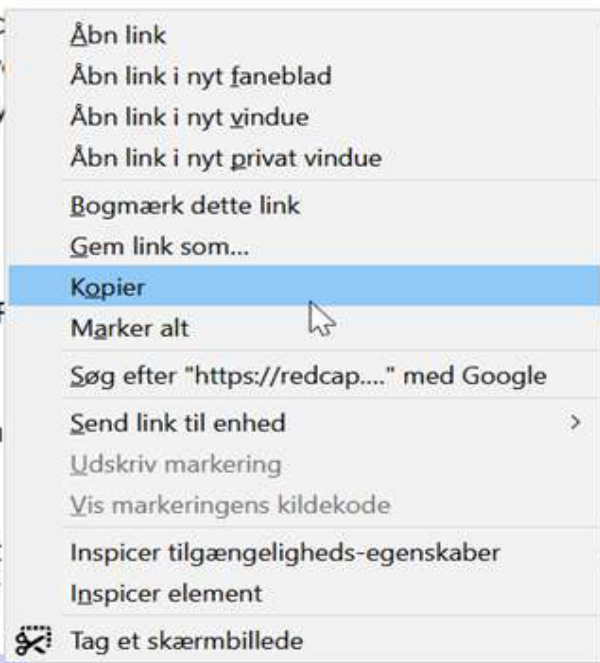
Tak fordi du vil deltage i det nationale studie ENFORCE om
bivirkninger af de nye covid-19 vacciner.

Vi vil bede dig udfylde et kort skema om symptom
skal udfyldes på dag 7 efter vaccinationen.

Herunder er et link til skemaet. Det åbnes ved at
indtaste linket i en internet browser (f.eks. Internet Explorer
linket - kun kopiere det:Å

<https://redcap.regionh.dk/surveys/?s=STDuwd7lqi>

Dette link er kun til dig og må ikke sendes til andre



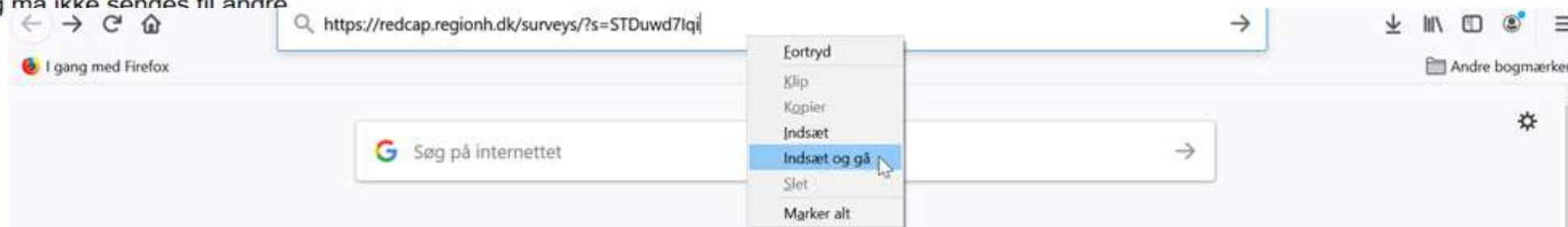
eks.
som

e

nisk og

te det
på

Der har været nogen udfordringer med at få den elektroniske form til at virke. Forklar deltagerne at det er en "sti" dvs. ikke et link man kan klikke på – men en sti der skal kopieres ind i en browser.



Symptomschema A udfyldes på dag 7 efter
vaccinationen

Symptomschema B” udfyldes på dag 14 efter
vaccinationen

https://redcap.regionh.dk/surveys/?s=STDuwd7lqi



ENFORCE
Danish National Cohort Study of
Effectiveness and Safety of
SARS-CoV-2 vaccines

Symptomschema for første vaccine

Tak fordi du vil deltage i det nationale studie ENFORCE, som undersøger effekten og mulige bivirkninger af de nye covid-19 vacciner, som nu tilbydes.

Vejledning til udfyldning af skemaet

Hvis du *siden du fik vaccinationen* har oplevet et eller flere af de symptomer, der er nævnt i skemaet herunder skal du graduerer dem til "mild", "moderat" eller "svær". Sæt kryds ved den graduering, der bedst beskriver *den højeste grad af symptomet* du har oplevet i løbet af de 7 dage siden du blev vaccineret.

Hvis du *ikke* har oplevet nogen reaktion eller et symptom skal du krydse af i "Ingen".

Udfyld skemaet på dag 7 efter vaccinationen.

Lokale symptomer (det sted på kroppen du blev stukket)

	Ingen	Mild	Moderat	Svær	
Rødme	☐	☐	☐	☐	reset
Hævelse	☐	☐	☐	☐	reset
Ømhed	☐	☐	☐	☐	reset
Generaliserede reaktioner					
Muskelsmerter	☐	☐	☐	☐	reset
Ledsmerter	☐	☐	☐	☐	reset
Træthed	☐	☐	☐	☐	reset
Feber*	☐	☐	☐	☐	reset
Kulderystelser	☐	☐	☐	☐	reset
Hovedpine	☐	☐	☐	☐	reset
Kvalme	☐	☐	☐	☐	reset
* mild: 38C - 38.5C, moderat: 38.6C - 38.9C, svær: 39.0C og derover					
Tryk ikke på 'SUBMIT' knappen før du er færdig med at udfylde dit skema. Man kan ikke gå tilbage til skemaet når det først er indsendt.					
Submit					

Deltageren skal klikke på "Submit" knappen, når de er færdige

Paper work sheets -> eCRF

- Disse skal tastes ind i RedCAP indenfor 48 timer
- Dels for at kunne tracke blodprøverne, dels for at symptom skema udsendelsen udløses af en indtastning.
 - Symptomform A sendes ca. 2 dage efter indtastning
 - Symptomform B sendes ca. 8 dage efter indtastning

Source Data (hospitals journal eller “Subject Source Data Document”)

- Dette skal skrives i journal eller på Source Data Document:
 - Deltageren er blevet mundtligt og skriftligt informeret og har underskrevet samtykket
 - Deltagerens fødselsdato
 - Deltageren opfylder alle in- og eksklusionskriterier
 - Dato for alle besøg og studierelaterede telefonsamtaler
 - SAE/SUSAR - hvis en sådan skulle opstå
 - Hvis deltageren udgår af studiet og årsagen til det
-
- Følgende kan indtastes direkte i e-CRF:
 - Øvrige sygdomme og eventuel medicin
 - Relevant sygehistorie
 - AEs og SAEs

Transfer -form (NY eCRF)

I tilfældet af en deltager ønsker at skifte region permanent – eller for et enkelt besøg - er der lavet en ny form.

Procedure ved permanent flytning

- De to sites laver en skriftlig aftale pr mail om "permanent overflytning af deltager" mellem sites, med kopi til enforce.rigshospitalet@regionh.dk
- Gamle site beholder source dokumentation, underskrevet informeret samtykke mv i site file
- Gamle site bekræfter med CHIP at alle queries til deltageren er blevet løst
- CHIP flytter deltageren i RedCAP til det nye site; deltageren er ikke længere synlig for det "gamle" site
- Det nye site kan bede om en kopi af informeret samtykke hvis det bliver nødvendigt (sendes med sikker e-post mellem regionerne)

OBS: Ved permanent overflytning forbliver deltageren det oprindelige (gamle) sites ansvar indtil deltageren er "modtaget" på det nye site.

Procedure ved flytning af enkelt studiebesøg:

- De to sites laver en skriftlig aftale pr mail om "eksternt studiebesøg", med kopi til enforce.rigshospitalet@regionh.dk
- Det "eksterne" site som ser deltageren, udfylder CRF papir worksheet og noterer på specimen-log og shipping-log hvilket site deltageren oprindeligt kommer fra
- Det "eksterne" site som ser deltageren, sender source dokumentation og udfyldt worksheet for besøget med sikker e-mail (indeholder CPR) tilbage til det oprindelige site
- De to sites printer og gemmer begge mail-korrespondancen sammen med deltagers source dokumentation og udfyldt papir worksheet i de respektive site files

OBS: Ved flytning af et enkelt besøg har det site, hvor deltageren oprindeligt er registreret, al ansvar for at data for det "eksterne" besøg kommer tilbage til det oprindelige site og tages ind i REDCAP, samt at source data gemmes korrekt.

Udtrædelse af studiet - eCRF

- ☐ ønsker ingen studiebesøg (indsamlet data kan fortsat bruges i studiet og registerdata kan fortsat indsamles)
- ☐ udtræder af studiet fra dd. (indsamlet data kan fortsat bruges i studiet, men ingen ny registerdata indsamles)
- ☐ tilbagetrækker samtykke og får al data slettet

Data queries (in-house monitoring)

- Study data reported in RedCAP will be submitted to automated and manual checks of quality and completeness.
- REDCap contains a data resolution workflow that will be used to send queries to sites regarding the reported data.
- Site/ the site personnel who entered the participant data will receive an email containing the registered queries for the specific site and related PID number(s).
- Sites are urged to solve all queries for data entries within 14 days.

Ny query proces under udarbejdelse:
Hver site vil få en samlet liste med queries hv. 14.dag.

100 deltagere/ site monitoreret i RedCAP

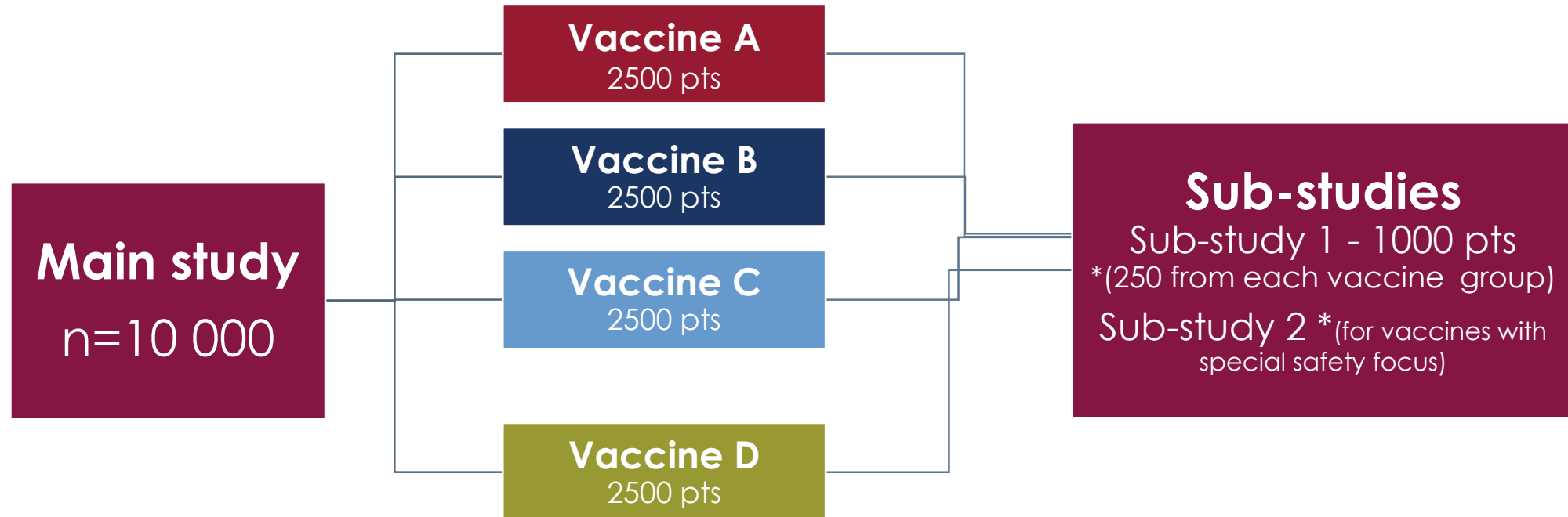
Hyppigste fejl

- Manglende data:
 - Dato for vaccine 2
 - Manglende afkrydsning i sygdomshistorik
 - Manglende afkrydsning for blodprøver
 - Uoverensstemmelse mellem sygdomshistorik og medicin.
- Symptomliste mangler
- Deltagere vaccineret før besøg 2: (protokol deviation crf på vej)
 - Hvis vaccine er FØR besøg 2 dato: besøg gennemføres. Der skal IKKE tages blodprøver. Protokol deviation udfyldes i redcap
 - Hvis vaccine er SAMME dag som besøg 2, men er givet FØR blodprøver: blodprøver gennemføres.

AE/ SAE queries

- SAE forms ikke udfyldt: Alle AE grad 3 og 4 skal vurderes om de kvalificerer som en SAE – skema i PIM s. 17
- SAE form uden AE registreret: SAE mellem to besøg registreres ved efterfølgende besøg
 - men SAE form kan udfyldes før.

Nyt Sub-studie



Aim

- Vaccination may elicit an immunological reaction which may involve platelet activation and clinical disease. ENFORCE is part of the critical infrastructure to support the Danish vaccination plan and there may be a need to collect additional information regarding such “issues of concern” as one or several vaccines are being introduced and/or reintroduced.
- With two new visits 1b and 2b 7 days (+/- 5 days) after first and second vaccination date the aim is to collect additional biological samples that can be used to address changes in inflammation, coagulation, epigenetic regulation, and cell phenotypes from before the first SARS-CoV-2 vaccine to 7 days after vaccination. **The visit and sample collection maybe repeated as needed at later timepoints depending on the issue of concern.**

Hypothesis

- Sampling will enable the analysis of changes in inflammation, coagulation, epigenetic regulation, and cell phenotypes caused by the SARS-CoV-2 vaccine.
- The comparison of pre-and postvaccination samples will enable the identification of any changes in soluble markers, cell characteristics and activation, and cell transcription related to each vaccine type.

Possible Lab assessments

Will need to be adaptive depending on the issue(s) of concern.

- i. biochemistry incl. haematology performed at local routine lab;
- ii. plasma and serum for additional analyses in batches; live cells (PBMCs) for characterization of cell phenotype and activation status
- iii. PAX tubes for transcriptomic analysis using RNAseq or similar methodology.

How and when is substudy 2 activated?

- Under separate participant informed consent, the sub-study will establish a cohort of subjects from the ENFORCE master protocol.
- The sub-study 2 will be activated upon decision by the ENFORCE Scientific Steering Committee provided that the Danish Health Authority and/or Medicines Agency agrees that an “issue of concern” has arisen for one or more vaccines.
- An appropriate number of participants in ENFORCE vaccinated with other vaccines without such “issues” of concern” may also be invited to participate in the sub-study as “controls”.
- There is no predefined number of subjects for the sub-study.

Informed Consent Forms – skal opdateres

1. Main study IC
2. Longterm Sample storage IC
3. Sub-study #1 IC
4. Sub-study # 2 IC

NOTE: up to 4 signatures

----- Samtykke -----

Underskrevet informeret samtykke: ☐ Nej ☒ Ja reset
* must provide value

Dato for underskrift af informeret samtykke: D-M-Y reset
* must provide value
dd-mm-åååå

OBS
Det er muligt at være med i studiet uden at give samtykke til:
- langtidsopbevaring af plasma- og serumprøver
- sub-studiet

Samtykke til at serum- og plasmaprøver indsamles og opbevares i en BIOBANK til fremtidig forskning: ☐ Nej ☐ Ja reset
* must provide value

Samtykke for deltagelse i SUB-STUDIET: ☐ Nej ☐ Ja reset
* must provide value

Sub-study # 2 Visit Schedule + samples

	Visit 1B 7 days (+/- 5 days) after first vaccination	Visit 2B 7 days (+/- 5 days) after second vaccination

Visits/sample collection may be repeated at later time-points depending on the issue of concern

Aktivering af substudie 2:

Ekstra besøg/sample på alle AZ vaccinerede

- Liste med AZ deltagere fremsendes til hvert site;
- Sites bedes kontakte alle AZ deltager og tilbyde deltagelse i Substudie 2
- Nye labels fremsendes
- Sub-Studie besøg:
 - IC for substudie 2 skal underskrives;
 - ny CRF udfyldes
 - prøver tages
- Prøver sendes som alle andre prøver

Ekstra AstraZeneca besøg

PID nr. _____

Site no.: XXXX

Region: XXXX

ENFORCE
National Cohort Study of Effectiveness and Safety of SARS-CoV-2 vaccines

Version 4.0

UNDERSKRIFTSSIDE FOR SAMTYKKE TIL DELTAGELSE I SUB-STUDIE No. 2 ET SUB-STUDIE AF BLODPLADEAKTIVERING OG KLINISK SYGDOM VED VACCINATION

Et nationalt kohorte forsøg til undersøgelse af effekten og sikkerheden af SARS-CoV-2 vacciner

Vi vil hermed spørge om du vil deltage i ovenstående Sub-studie No. 2 til ENFORCE studiet og dermed få din tilladelse til at tage ekstra blodprøver i løbet af forsøget max 80 ml. pr gang, totalt 240 ml.

Blodprøverne skal bruges til at undersøge hvordan og hvorfor vaccination i sjældne tilfælde kan fremkalde en immunologisk reaktion, som kan involvere blodpladeaktivering og klinisk sygdom

De ekstra blodprøver vil typisk blive taget ved et ekstra besøg 7 dage efter vaccination, men kan også blive gentaget efter behov. Forsøgspersonalet vil indkalde dig til besøgene i Sub-studie 2.

Blodprøvetagning og transport af kasser

- Husk at fylde glas helt op
- Husk at sætte label på glas som beskrevet i labmanual
- Transport af kasser til SSI
 - Inden I sender kasser
 - Tæl alle glas sammen og skriv total antal glas på log
 - Bedst at lade en log følge en kasse, hvis muligt
 - Sæt seddel i hver kasse med antal glas
- Mail til SSI når kasser afsendes
 - Skriv site nummer og navn i overskrift
 - Skriv antal prøver og kasser
 - Send til SAAM@ssi.dk; MKSO@ssi.dk; KMS@ssi.dk; med kopi til enforce.rigshospitalet@regionh.dk;
 - Vær opmærksom på om I modtager en kvittering, hvis ikke så efterspørg den

Kasser retur fra SSI

- SSI har overtaget at returnerer kasserne direkte til alle sites dvs:
 - SSI/BHS transporterer tomme kasser til Region Sjælland, Region Syd, Region Midt, Region Nord, så de modtages hos jer mandag og torsdag i løbet af dagen.
 - Region H transport leverer jeres tomme kasser til Region H sites når der hentes kasser om eftermiddagen og aftenen.
- Når I modtager kasserne, bedes I tjekke at det er kasser til jeres site I har modtaget på det mærkat der er sat på kasserne, samt tjekke at kasserne er tomme.

Hvis I har spørgsmål til dette eller kasserne ikke når frem som de skal, bedes I advisere ENFORCE mailen [**enforce.rigshospitalet@regionh.dk**](mailto:enforce.rigshospitalet@regionh.dk). Så følger vi op med SSI/BBHS transport og Region H transport.

Substudie 1

- Tidsplan for inkludering ved sites:
 - Mandag + Onsdag: Ballerup, Roskilde, Odense
 - Tirsdag + Torsdag: Aalborg
- Inkludering skal ske om formiddagen, så AUH modtager prøverne om eftermiddagen
 - Dette er for at sikre en god prøve kvalitet
- Transport bestilles hos Fredrikke
 - Må meget gerne bestilles torsdag eftermiddag ang. den kommende uges prøver (tidspunkt/hvis muligt, også antal)

Substudie 1

- Shippingloggen scannes ind og sendes til AUH laboratoriet (auh.enforce.lab@rm.dk) ved afsending.
 - Husk at scanne prøverne ind før afsending, så laboratoriet kan scanne prøverne når de ankommer om eftermiddagen.

Prøvetagning i Substudie 2

Prøvetagning skal skræddersys hver gang studiet aktiveres og kan indeholde forskellige prøver som

- Biokemi inklusiv hæmatologi
- Plasma, serum, PBMC og PAXrør
- Biomarkører og serologi
- I vil modtage separat Specimens identification log and shipping logs samt labels og rør hvis nødvendigt afhængig af prøvetagning.
- kan indeholde prøver som skal analyseres på KBA, derfor er der en række opmærksomhedspunkter som vi arbejder videre på