



## Werkinstructie bij CCMO-model Protocol voor Zorgevaluaties

Deze werkinstructie met standaardteksten is bedoeld om in het protocol aan te geven op welke plekken teksten aangepast kunnen worden om in aanmerking te komen voor vrijstellingen, ontheffingen en/of het verminderen van de administratieve last. Het is wel belangrijk om ook de instructie te lezen van de CCMO die bij het modelprotocol staat. De huidige instructie is alleen aanvullend daarop.

Bij de nummering is aangesloten bij de paragrafen in de CCMO-model Protocol voor zorgevaluaties zonder geneesmiddel of medisch hulpmiddel. Het CCMO-model protocol voor onderzoek naar geneesmiddelen of medische hulpmiddelen wijkt iets af hiervan.

### Algemene adviezen:

- Let erop dat wanneer versienummer en versiedatum van het protocol aangepast worden, dit doorgevoerd wordt op alle plekken waar deze te vinden zijn in het protocol. Doorgaans staan versienummer en versiedatum op de volgende plekken:
  - De voettekst (deze start op de pagina met afkortingen) en/of eventueel koptekst;
  - In de samenvattende tabel;
  - Op de handtekeningenpagina
  - In de documentnaam
- Op pagina 2 is er in de tabel ruimte voor de gegevens van de deelnemende centra en hoofdonderzoeker(s). Geadviseerd wordt hier niet alle deelnemende centra en hun hoofdonderzoekers op te sommen maar in plaats daarvan een verwijzing te maken naar het ABR-formulier / de CTIS portal (in het geval van een zorgevaluatie met geneesmiddelen). Op die manier hoeft er niet elke keer bij toevoegen van een deelnemend centrum, of het wijzigen van een (lokale) hoofdonderzoeker het protocol geamendeerd te worden.
- Let erop dat voor het indienen bij de toetsingscommissie pagina 3 (handtekeningen) voorzien is van de juiste handtekeningen. Bij sommige toetsingscommissies is een ondertekende aanbiedingsbrief voldoende en wordt het protocol digitaal zonder handtekeningen ingediend. Ook dan blijft echter een getekende versie van het protocol nodig voor de studie-administratie in de Trial Master File.

### Sectie 1 INTRODUCTION AND RATIONALE

In de inleiding is het belangrijk om al duidelijk te maken dat het om vergelijken van bestaande zorg gaat waarvoor een verklaring is afgegeven door de Wetenschappelijke Vereniging en waardoor de zorgevaluatie wordt uitgevoerd conform de Veldnorm zorgevaluaties. Daarbij moet ook in het protocol onderbouwd worden dat het om bestaande zorg gaat, met aandacht voor de volgende punten:

- op welke richtlijnen/afspraken berust de stelling dat het om bestaande zorg gaat?



- Hoe is op dit moment de verdeling van de te onderzoeken behandelingen in de patiëntenzorg in Nederland?
- wordt de zorg in meerdere (academische en/of algemene) ziekenhuizen in Nederland toegepast en in hoeveel? Of worden de behandelingen in specifieke centra uitgevoerd (academische / algemene) of geconcentreerd in bepaalde centra?
- wordt de zorg in een substantieel percentage van de in aanmerking komende patiënten toegepast?
- zijn er specifieke factoren (patiënt-, behandelaar-, organisatie-gebonden) die de keuze voor één van de behandelingen beïnvloeden?

## **Sectie 2 OBJECTIVES**

Zorg dat de objectives SMART geformuleerd zijn: Specifiek, Meetbaar, Acceptabel, Realistisch en Tijdgebonden. Zorg ervoor dat de objectives vertaald kunnen worden in meetbare variabelen en terug te vinden zijn in sectie 8 van het protocol (methods). Zorg ervoor dat de objectives aansluiten bij het doel van de zorgevaluatie: (de-)implementatie van zorg. Zorg ervoor dat de analysemethoden beschreven in sectie 10 (statistical analysis) aansluiten bij de doelen die in deze sectie beschreven staan.

## **Sectie 3 STUDY DESIGN**

Ga goed na of het studiedesign past bij de huidige zorg die geleverd wordt (doe navraag bij alle beoogde deelnemende centra of deze bezoeken allemaal standaard zorg zijn) en maak duidelijk of er extra bezoeken nodig zijn. Selecteer alleen deelnemende centra die de bestaande zorg aanbieden en op de manier zoals bedoeld.

## **Sectie 4 STUDY POPULATION**

### 4.1-4.3 Population (base), inclusion criteria, exclusion criteria

Beschrijf bij inclusiecriteria de minimale eisen waaraan een deelnemer moet voldoen, zoals een bepaald ziektebeeld of type behandeling die gepland staat. Bij exclusiecriteria geef je aan wanneer een patiënt niet mee kan doen, bijvoorbeeld bij aanwezigheid van bepaalde comorbiditeit. Zorg ervoor dat zowel in- als exclusiecriteria geen reden tot twijfel geven (maak ze specifiek en meetbaar).

Voor een zorgevaluatie is het belangrijk dat alle patiënten die normaal gesproken die zorg zouden krijgen, ook in aanmerking komen voor de zorgevaluatie. Dus let erop dat de in- en exclusiecriteria niet strenger zijn dan de indicatie voor de behandeling die geëvalueerd wordt.

Denk er aan dat uitkomsten van bepaalde metingen (bijvoorbeeld lab-bepalingen) kunnen verschillen tussen verschillende centra, laboratoria of software en bekijk welke normaalwaarden het beste aangehouden kunnen worden (een hard afkappunt of de normaalwaarde van een deelnemend centrum).



Noem inclusiecriteria niet omgekeerd óók als exclusie criterium, bijvoorbeeld: leeftijd  $\geq 18$  jaar als inclusie criterium moet niet ook als leeftijd  $< 18$  jaar bij exclusiecriteria genoemd te worden.

Als algemene regel beschrijf je de onderzoekspopulatie in bredere zin in de inclusiecriteria en noem je specifieke ziekten, aandoeningen of omstandigheden waardoor patiënten niet mee kunnen doen als exclusiecriteria.

Denk na over taal als eventueel inclusie criterium. Zowel de patiënteninformatiefolder als eventuele vragenlijsten dienen beschikbaar te zijn in een taal die de patiënt beheerst.

Voorbeelden van inclusiecriteria:

- Age  $\geq 18$  years
- Written informed consent
- Understanding Dutch or English

#### 4.4 Sample size calculation

De beschrijving van de berekening van de steekproefgrootte (sample size calculation) luistert vaak nauw (zeker voor bijv. non-inferioriteitsstudies). Ga ervan uit dat iedere berekening door de toetsingscommissie wordt nagerekend. Ook hier geldt dat onduidelijkheden of fouten tot vertraging leiden, overleg hierover daarom met de methodoloog/statisticus die betrokken is bij de zorgevaluatie.

### **Sectie 5 TREATMENT OF SUBJECTS**

Geen toevoegingen bij de opmerkingen die de CCMO al in het document heeft geplaatst.

### **Sectie 6 INVESTIGATIONAL PRODUCT**

Wanneer er gebruik wordt gemaakt van een specifiek geneesmiddel, voedingsmiddel of medisch hulpmiddel (medical device) als interventie of controlebehandeling dan is deze sectie van toepassing. Bij zorgevaluatie wordt een geregistreerd geneesmiddel onderzocht die binnen de indicatie gebruikt wordt of een medisch hulpmiddel met CE markering en binnen de juiste indicatie gebruikt wordt. Beschrijf dat in deze sectie.

Bij twijfel of dit het geval is, neem contact op met de toetsingscommissie. Bij studies met geneesmiddelen en medische hulpmiddelen zijn er aanvullende voorwaarden en procedures gesteld voor de indiening en toetsing van het onderzoeksdossier. Meer informatie hierover kan gevonden worden op de website van de CCMO.

6.1 t/m 6.4



Belangrijk is bij een zorgevaluatie met geneesmiddelen dat in deze sectie van het protocol wordt omschreven dat het gaat om een Low Intervention Clinical Trial (Klinische proef met beperkte interventie) met een onderbouwing daarvoor. Volgens de verordening 536/2014 is de definitie van een 'klinische proef met beperkte interventie' een klinische proef, waarbij de geneesmiddelen voor onderzoek (met uitzondering van placebo's) zijn toegelaten en worden gebruikt, enerzijds conform de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel of anderzijds op een wijze, die kan worden onderbouwd door gepubliceerd wetenschappelijk bewijs inzake de veiligheid en werkzaamheid van die geneesmiddelen. Daarbij mogen de aanvullende onderzoekshandelingen slechts een minimaal additioneel veiligheidsrisico of additionele belasting opleveren voor de proefpersonen ten opzichte van de normale klinische praktijk.

Bij een zorgevaluatie met medisch hulpmiddel kan hier omschreven worden dat gebruik wordt gemaakt van een CE-gemarkeerd hulpmiddel die toegepast wordt conform de CE-markering (artikel 82 MDR klinisch onderzoek). Omschrijf hierbij dat er om die reden geen studie-labeling zal plaatsvinden en ook geen product accountability bijgehouden zal worden (indien van toepassing).

6.5 t/m 6.7

Geen toevoegingen bij de opmerkingen die de CCMO al in het document heeft geplaatst.

6.8

Indien een geneesmiddel op recept wordt uitgegeven door een (centrale of lokale) apotheek, dan is drug accountability geen vereiste volgens de CTR. Om therapietrouw in kaart te brengen kan een innamedagboek alsnog worden overwogen. Bij geblindeerde studies is drug accountability mogelijk wel van toepassing. Beschrijf in het protocol of drug accountability wel of niet (met reden) wordt uitgevoerd en hoe dat logistiek in zijn werk gaat.

## **Sectie 7 NON-INVESTIGATIONAL PRODUCT**

Geen toevoegingen bij de opmerkingen die de CCMO al in het document heeft geplaatst.

## **Sectie 8 METHODS**

### **8.1 Study parameters/endpoints**

Beschrijf in deze sectie welke variabelen verzameld worden op welke manier. In het kader van dataminimalisatie (AVG) is het belangrijk dat hier een zo volledig mogelijk overzicht van te verzamelen variabelen gegeven wordt. Beschrijf hier ook de gebruikte vragenlijsten en eventueel dagboekjes. Overweeg een flowchart toe te voegen waar in één overzicht gezien kan worden op welke momenten tijdens de studie metingen moeten worden verricht of vragenlijsten moeten worden ingevuld. Deze kan, vertaald naar het



Nederlands en in voor leken begrijpelijke bewoordingen, ook gebruikt worden in de proefpersoneninformatiebrief.

Belangrijk is na te denken over het ‘window’ van elk assessment. Dus als je een vragenlijst op 3 maanden wil afnemen, mag deze ook nog bij 4 maanden worden ingevuld? Bespreek met de methodoloog/ statisticus welke range acceptabel is en beschrijf deze in het protocol.

Indien er gevoelige persoonsgegevens verzameld moeten worden, moet dat in deze paragraaf onderbouwd worden. De regel is: niet, tenzij.

Dit geldt voor herleidbare persoonsgegevens (bijvoorbeeld geboortedatum) en gevoelige gegevens zoals ras/ethniciteit. Deze moeten ook specifiek in de patiënteninformatiefolder benoemd worden met reden.

Indien er gegevens van anderen verzameld worden (bijvoorbeeld fertiliteitsgegevens van de partner) dan moet hij/zij ook het informed consent ondertekenen. Bij het verzamelen van gegevens uit het kinddossier dienen alle personen met gezag over dat kind, een handtekening te zetten.

Indien er gebruik wordt gemaakt van direct data-entry, beschrijf dat in deze paragraaf. Van elke variabele moet een bron beschikbaar zijn (bijvoorbeeld gegevens uit het patiëntendossier: het patiëntendossier is dan de bron). Indien er geen bron is (bijvoorbeeld wanneer een vragenlijst wordt verstuurd), noem je dat direct data entry. Het kan ook zijn dat er direct-data entry wenselijk is voor andere variabelen. Bijvoorbeeld bij het afnemen van een assessment, deze direct in te voeren in het dataverzamelingssysteem. Dat is alleen mogelijk wanneer dit is beschreven in het protocol.

## 8.2 Randomisation, blinding and treatment allocation

Beschrijf bij de details van de randomisatie ook eventuele stratificatie, blokken of minimisatietechnieken. De gebruikte technieken hebben implicaties voor de analysemethoden; stem daarom de tekst af met de methodoloog/statisticus. Ter illustratie onderstaande voorbeeldtekst:

“There is no blinding planned in the study. Women will be randomly allocated in a 1:1 ratio to either treatment, with use of dynamic block designed randomisation with blocks of (en dan bloksgrootte noemen).

Voor deze sectie moet ook beschreven worden welke software gebruikt wordt voor randomisatie.

Als er sprake is van blinding, beschrijf dan de werkwijze van blinderen en de-blinderen. Wie heeft er toegang tot ongeblindeerde data (hoe wordt de veiligheid gegarandeerd) en hoe zorg je ervoor dat degene die de gegevens verzamelt, geblindeerd is voor de interventie.

8.3, 8.4 en 8.5

Geen toevoegingen bij de opmerkingen die de CCMO al in het document heeft geplaatst.



## 8.6 Follow-up of subjects withdrawn from treatment

Omschrijf hier wat er gebeurt met de gegevens van mensen die besluiten te stoppen met deelname. Over het algemeen worden gegevens verzameld tot het moment dat de deelnemer besluit te stoppen, maar overweeg ook om na te vragen bij de deelnemer of er nog wel gegevens (bijvoorbeeld over uitkomsten) uit het dossier gehaald mogen worden. Dit kan ook worden opgenomen in de PIF (dat men akkoord geeft dat data uit het dossier wordt gehaald wanneer van verdere deelname wordt afgezien).

## Sectie 9 SAFETY REPORTING

### 9.2 AEs, SAEs en SUSARs

De CCMO heft een [leidraad voor SAE meldingen](#) en [safety flowcharts](#) die geraadpleegd kunnen worden. Bedenk dat er altijd risico's hangen aan de keuze voor een bepaalde medische behandeling. Het gaat in deze sectie van het protocol met name om het extra risico dat deelname aan de zorgevaluatie met zich meebrengt. Adverse events zullen altijd een onderdeel van het eCRF zijn om de effectiviteit en veiligheid van beide behandelarmen met elkaar te vergelijken.

Omschrijf duidelijk in het protocol welke SAEs :

1. volgens de normale procedure (directe melding met spoed);
2. in line listing;
3. helemaal niet gemeld hoeven te worden.

Let erop dat bij melding in line listing de deelnemende centra deze SAEs wél alsnog doorgeven aan de projectgroep. In sommige gevallen kan registratie van SAEs voor melding in line listing verwerkt worden in het eCRF. Dan kan vanuit een data-export een line listing gemaakt kan worden.

De keuze tussen reguliere melding aan de commissie met spoed, of periodiek in line listings of helemaal niet hangt af van het belang van de SAE en of die verwacht, of onverwacht is.

Het is belangrijk om te vermelden over welke periode en hoe SAE's gemeld moeten worden. Nogmaals, let hierbij op dat het gaat om het extra risico dat patiënten lopen door deel te nemen aan de studie. Wanneer bijvoorbeeld de interventie een extra studie-echo betreft kan in het protocol beschreven worden dat alleen die SAE's die zich binnen een periode van twee weken na de studie-echo voordoen worden gemeld (in plaats van tijdens de gehele studieperiode). Echter wanneer de interventie fertiliteitsbehandeling betreft, overweeg dan te noteren dat zwangerschapsgerelateerde complicaties niet gemeld worden als SAE (maar bijvoorbeeld geregistreerd worden in het eCRF). Denk ook na over context-specifieke SAE's in het geval dat bepaalde adverse events bij de onderzoekspopulatie horen en daarom niet worden meegenomen. Beschrijf duidelijk welke adverse events verwacht worden in deze patiëntenpopulatie en niet gemeld worden als SAE.



De projectgroep kan het beste bepalen wat evt. context-specifieke SAE's zijn en wat een redelijke termijn is voor het verwachten van bijwerkingen van de studie-handelingen, studiemedicatie (denk aan: halfwaardetijd) en medische hulpmiddelen.

Wanneer de standaardtekst van het model protocol van CCMO aangehouden wordt, dan dienen alle SAE's gedurende de gehele studieperiode te worden gemeld.

9.3 en 9.4

Geen toevoegingen bij de opmerkingen die de CCMO al in het document heeft geplaatst.

9.5 Data Safety Monitoring Board (DSMB)/ Safety Committee

Indien een DSMB geïnstalleerd zal worden voor de zorgevaluatie, is onderstaande van belang.

In de template van de CCMO staat aangegeven dat de leden van de DSMB moeten worden genoemd. Omdat de namen van de leden in het DSMB charter (verplicht onderdeel van het dossier in bijlage K5) worden weergegeven en hier wijzigingen in kunnen komen is het advies om deze namen niet ook in het protocol te zetten.

Geadviseerd wordt om de volgende tekst neer te zetten:

“A DSMB will be installed for this trial to [reden betrokkenheid DSMB]. The composition of the DSMB and the tasks and responsibilities are described in the charter (DSMB charter).”

Verder is het goed om aan te geven waarvoor de DSMB zal samenkomen en wat de taken zijn. Hiervoor kan ook naar de sectie over interim analysis verwezen worden.

De volgende standaardtekst kan opgenomen worden over het informeren van de toetsingscommissie indien het advies van de DMSB niet wordt opgevolgd:

“If the advice of the DSMB is not fully implemented by the principle investigator, the principle investigator will send the DSMB advice to the reviewing METC, together with a note to substantiate why (part of) the advice of the DSMB will not be followed.”

## **Sectie 10 STATISTICAL ANALYSIS**

Details over de statistische analyse moeten worden afgestemd met de methodoloog/statisticus.

Veelal wordt een specifieke beschrijving gegeven voor de analyse van de primaire uitkomst en de interpretatie daarvan, en wordt voor de secundaire uitkomsten met een kortere en algemenere beschrijving volstaan. Voor de details kan dan ook verwezen worden naar het statistisch analyse plan dat later wordt



gemaakt. Zorg ervoor dat de statistical analysis aansluit bij de doelen die staan omschreven bij sectie 2 en dat alle variabelen die verzameld worden, meegenomen worden in het statistisch analyse plan.

## **Sectie 11 ETHICAL CONSIDERATIONS**

### 11.1

Geen toevoegingen bij de opmerkingen die de CCMO al in het document heeft geplaatst.

### 11.2 Recruitment and informed consent

Zorg ervoor dat de omschrijving van de informed consent procedure volgens de wettelijke eisen en Good Clinical Practice (GCP) is.

Denk daarnaast goed na over de haalbaarheid van het uitvoeren van de volledige informed consent procedure in de praktijk. Lukt het om patiënt de informatie mee te geven, voldoende bedenktijd te geven, de mogelijkheid om vragen te stellen en terug te laten komen om samen met de arts te ondertekenen? Of zal er ook een deel telefonisch plaats moeten vinden? Randomisatie is een studie-handeling en mag normaal gesproken pas plaatsvinden na volledig getekend informed consent. Bekijk of dit haalbaar is in de praktijk. Zo niet, zorg ervoor dat dat in deze paragraaf duidelijk wordt opgeschreven. Indien er een alternatieve procedure is en wordt goedgekeurd door de METC, dan mag deze als zodanig worden uitgevoerd. De CCMO heeft een model wervingsprocedure opgesteld voor zorgevaluaties met geneesmiddelen die gebruikt kan worden:

[Recruitment arrangements | Onderzoekers | Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek \(ccmo.nl\)](#)

### 11.3 t/m 11.6

Geen toevoegingen bij de opmerkingen die de CCMO al in het document heeft geplaatst.

## **Sectie 12 ADMINISTRATIVE ASPECTS, MONITORING AND PUBLICATION**

### 12.1 Handling and storage of data and documents

Zorg dat je hier beschrijft welk systeem wordt gebruikt voor data-verzameling. Let erop dat dit een data-verzamelingssysteem is met audit trail, dus geen SPSS of Microsoft Excel. Hoe wordt de data gecodeerd en wie hebben er toegang tot de gecodeerde en ongecodeerde data.

In de NFU richtlijn Kwaliteitsborging Mensgebonden Onderzoek is te lezen waar een dataverzamelingssysteem aan moet voldoen.

Ook in deze sectie beschrijf je hoe lang data bewaard wordt (richtlijn: [Bewaartermijnen gegevens medisch-wetenschappelijk onderzoek | Onderzoekers | Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek \(ccmo.nl\)](#))





In geval van zorgevaluatie met medische hulpmiddelen geldt nog expliciet het volgende (overigens voor alle onderzoek relevant): Uit de beschrijving van de procedures in het onderzoeksprotocol of in een bijlage moet blijken dat wordt voldaan aan de Algemene Verordening Gegevensbescherming (EU no 2016/679, AVG), in het bijzonder (zie MDR, hoofdstuk II, sectie 4.5 van bijlage XV):

- organisatorische en technische regelingen die zullen worden toegepast om ongeoorloofde toegang, bekendmaking, verspreiding, wijziging of verlies van informatie en verwerkte persoonsgegevens te voorkomen;
- een beschrijving van de maatregelen die zullen worden genomen om de vertrouwelijkheid van de dossiers en de persoonsgegevens van de proefpersonen te waarborgen;
- een beschrijving van de maatregelen die in geval van een inbreuk op de gegevensbescherming zullen worden genomen om de mogelijke schadelijke effecten te beperken.

## 12.2

In deze sectie beschrijf je hoe monitoring wordt uitgevoerd. Je kunt een monitorplan bijvoegen onder k6 in het standaard onderzoeks dossier.

Voorbeeld tekst voor in protocol:

“Monitoring will be performed in compliance with Good Clinical Practice (GCP) and other rules and regulations in order to achieve high quality research and secure patient safety. Qualified and independent monitors will have access to the data and source documents of the trial. Detailed information can be found in the monitoring plan of the study (K6).”

## 12.3 t/m 12.6

Geen toevoegingen bij de opmerkingen die de CCMO al in het document heeft geplaatst.

## **Sectie 13 STRUCTURED RISK ANALYSIS**

Geen toevoegingen bij de opmerkingen die de CCMO al in het document heeft geplaatst.