

Het opzetten van tumor-specifieke cohort studies

Een handleiding

Dit document is ontwikkeld binnen DORP als onderdeel van de DORP toolkit Tumor-specifieke Cohort studies



Opgesteld door:
DORP projectteam Tumor-specifieke cohort studies
Auteur: Evelijn Zeijdner, DORP

De volgende partijen (in alfabetische volgorde)
hebben bijgedragen aan dit document:
AMC, IKNL, PLCRC-DCCG

Laatste update (linkjes) – 1 okt 2023

Proclaimer

De informatie in dit document is met de grootst mogelijke zorg en aandacht samengesteld door experts uit verschillende disciplines en samengebracht en ter beschikking gesteld vanuit DORP. Bij het samenstellen van de informatie is gebruik gemaakt van verschillende bronnen. Er is rekening gehouden met de op het moment van plaatsen geldende wet- en regelgeving en ethische kaders, en de interpretatie daarvan door de personen en/of organisaties die bijdragen aan DORP. We doen ons uiterste best om alle informatie juist en volledig weer te geven. Komt u desondanks toch iets tegen dat niet correct is of verouderd, dan stellen wij uw reactie bijzonder op prijs.

Inhoud

1	Inleiding.....	3
2	Basis vragen.....	3
3	Welke data verzamelen	4
3.1	NKR gegevens.....	4
3.2	Vragenlijsten.....	5
3.3	Biobanking.....	5
4	Toestemming van de patiënt – Informed Consent	6
5	Data Management	6
5.1	Data verwerking.....	6
5.2	Data managen en ter beschikking stellen.....	7
6	Financiering	8
7	Governance van het cohort.....	9
7.1	Governance algemeen	9
7.2	WMO-nWMO plichtig.....	10
8	Patiënt participatie bij opzet en uitvoer cohort.....	10
9	Contracten	11
10	Monitoring van de cohort en de substudies	12
10.1	Introductie	12
10.2	Wanneer monitoren?.....	12
10.3	Combineren/clusteren van monitoring	13
10.3.1	Het plannen van monitoring visites	14
10.3.2	Het Monitoring Plan	16
11	Statistiek.....	17

1 Inleiding

Het opstarten van een tumor-specifiek cohort studie binnen de oncologie is geen sinecure. Het begint met het beantwoorden van een aantal basisvragen. Waartoe, waarom, waarvoor. De antwoorden op deze vragen helpen bij maken van keuzes hoe het cohort vorm te geven en wat daar dan voor nodig is. In dit document trachten we de basisvragen en aandachtspunten in kaart te brengen die een onderzoeker kan ondersteunen in besluitvorming of, en zo ja, hoe een het cohort studie op te zetten.

2 Basis vragen

Met welk doel wil je een cohort studie opstarten?

Welke onderzoeksvraagstellingen wil je gaan beantwoorden?
Wat zijn de hoofdvragen en wat zijn de bijvragen?

Welke patiëntengroep heb je voor ogen?

Omvang patiënten groep:

- Om hoeveel patiënten gaat het per jaar in NL?
bij <300 patiënten per jaar spreek je van zeldzame tumoren, daarmee te overwegen om aansluiting te zoeken bij andere initiatieven
- Waar worden deze patiënten gezien?
expertise centra, UMC's, regionale zkh, een combinatie

Wie zijn de (eind) gebruikers? Wie gaan de gegevens gebruiken?
eindgebruikers identificeren en betrekken

Heb je draagvlak van de stakeholders?

onderzoeksgroep, patiëntvereniging, beroepsgroep. Deze identificeren en betrekken

Welke periode ga je gegevens verzamelen? Prospectief en/of retrospectief?

Hoe wil je cohort gebruiken?

- Observationale onderzoeksvraagstellingen beantwoorden?
- Uitvoer van substudies (met interventie) bv met TwiCs design?

Welke meerwaarde heeft het eindgebruik van het cohort?

Sluit het aan bij nieuwe ontwikkelingen, draagt bij aan innovaties. Hierdoor in toekomst ook voor andere stakeholders interessant?

Is er al een vergelijkbaar initiatief?

Misschien in ander (oncologisch) veld, ander land?

Waar zou je kunnen aansluiten?

⇒ Register (alleen observationeel) of cohort

Opstart register: zie registry-in-a-box (Health-RI)

Registry In Box Wizard | Health-RI

<https://patientenregisters.org/over-registers/>

3 Welke data verzamelen

- Basisgegevens (NKR, CBS)
- Uitgebreidere gegevens (NKR aanvullend)
- Biologisch materiaal: bloed, weefsel (biobanking)
- Beeld
- Kwaliteit van leven (vragenlijsten)
- Kwaliteit van zorg (vragenlijsten)
-

Aandachtspunten:

Wordt de data ergens al verzameld? Zo ja, waar en door wie?

Bestaande data: kun je deze integreren?

Denk aan koppeling NKR-PALGA:

Koppelingen | Palga

Koppeling met PALGA (iknl.nl)

- aanvraag bij IKNL en PALGA (en dan via ZorgTTP)

Aanvragen Palga portal onderzoekers | Palga

- hier staat een stukje over cohortonderzoekaanvragen (via ZorgTTP)

Voor het koppelen van patiëntdata is in de meeste gevallen toestemming nodig van de patiënt (via Informed Consent).

Nieuwe data: wat is er nodig om deze te verzamelen of te genereren?

Wie gaat deze verzamelen, hoe wordt deze verzameld, wie wordt eigenaar, wie daarmee verantwoordelijk voor opslag, beheer en uitgifte

⇒ Data Management (Plan)

3.1 NKR gegevens

<https://www.iknl.nl/nkr>

De NKR omvat informatie over diagnostiek, diagnose, tumorkarakteristieken en initiële behandeling, ongeacht de behandellocatie. Voor steeds meer kankersoorten zijn er ook follow-up gegevens beschikbaar van volgende behandelingen. De gegevens worden door speciaal opgeleide datamanagers van IKNL in de ziekenhuizen verzameld op basis van informatie in het medisch dossier.

Itemsets

Wat wordt er precies geregistreerd per kankersoort? Voor elke diagnose is er een NKR-itemset, die meestal bestaat uit drie soorten gegevens:

- Basisset A: in deze set vallen items die voor alle kankerpatiënten vastgelegd worden, waaronder patiëntgegevens en algemene patiënt- en tumorkarakteristieken.
- Basisset B: dit zijn tumorspecifieke items die in overleg met experts zijn vastgesteld.
- Additieve sets C: hieronder vallen speciale items die op projectbasis worden verzameld in opdracht van een specifieke tumor/tumorgroep voor een bepaalde periode waarbij aanvullende financiering noodzakelijk is.

3.2 Vragenlijsten

PROM-vragenlijsten

PROMs (Patient Reported Outcome Measures) zijn vragenlijsten waarin wordt gevraagd hoe de patiënt zich voelt en hoe het met hem of haar gaat. Hierin staan vragen over bijvoorbeeld pijn, vermoeidheid en emotionele toestand. Patiënten (of naasten) vullen deze vragenlijsten in op verschillende momenten in het zorgtraject.

PROM-toolbox: PROM-wijzer en PROM-cyclus | Zorginzicht

PREM-vragenlijsten

PREMs (Patient Reported Experience Measures) zijn korte (landelijk vastgestelde) vragenlijsten die anoniem worden ingevuld door patiënten. Deze vragenlijsten geven inzicht in de ervaring en tevredenheid van de patiënt met de geleverde zorg. De resultaten worden teruggekoppeld aan het ziekenhuis. PREM-uitkomsten geven het ziekenhuis en de teams nieuwe inzichten en dragen bij aan de verbetering van de zorg voor mensen die kanker hebben of hebben gehad.

DICA en MRDM

<https://dica.nl/dica/over-dica/doelstellingen>

Systematiek - DICA

3.3 Biobanking

<https://www.bbmri.nl/>

Opstart of managen van een biobank: zie Biobank-in-a-box:

<https://www.bbmri.nl/services/samples-images-data/biobank-management>

Hoe zet ik een (financieel) duurzame biobank op? | Elsi Servicedesk (health-ri.nl)

Tumor Tissue -> PALGA

Bloed -> genotyping (WGS)

Biomarker onderzoek

Toekomstig onderzoek

Beelden -> MRI, CT scans etc. (grote bestanden, dus data opslag)

contracten:

Verwerkersovereenkomsten – wie verwerkt welke informatie/gegevens
Material Transfer Agreement (MTA)
Informed Consent

Aantal contract templates:

Waar vind ik een voorbeeld van een Material Transfer Agreement en Data Transfer Agreement? | Elsi Servicedesk (health-ri.nl)

4 Toestemming van de patiënt – Informed Consent

Afhankelijk van de data die je gaat verzamelen zal je wel of geen toestemming van de patiënt vragen.

Wanneer en met welke procedure moeten patiënten toestemming geven voor het nader gebruik van hun data of lichaamsmateriaal voor wetenschappelijk onderzoek?

Stroomdiagram - Toestemmingsprocedures | Elsi Servicedesk (health-ri.nl)

NB dit stroomdiagram is van toepassing op niet-WMO plichtig onderzoek.

Aandachtspunten:

Zijn bestaande data onder Informed consent (IC) verzameld? Zo ja, is gebruik voor huidige toepassing daarin gedekt (Broad Consent)?

Zodra er lichaamsmateriaal verzameld wordt -> consent nodig

Betreft het een koppeling van data? -> consent nodig

5 Data Management

5.1 Data verwerking

Wie gaat welke data verwerken?

En wordt daarbij nieuwe data geneerd?

Aandachtspunten:

Zodra er labanalyse wordt uitgevoerd generen zij nieuwe data, dus mogelijk verwerkersovereenkomst nodig.

Welke handelingen worden er uitgevoerd waardoor er sprake is van nieuwe data?

Is er mogelijk verhoogd privacy risico door gegevensverwerking?

Zo ja, dan gegevensbeschermingseffectbeoordeling (GEB) ofwel DPIA uitvoeren om de risico's in kaart te brengen en vast te stellen hoe privacy is geborgd.

GEB of DPIA is een instrument om vóór de verwerking van persoonsgegevens de privacyrisico's in kaart te brengen. Naar aanleiding van deze GEB kunnen dan (additionele) maatregelen worden genomen om de privacyrisico's te verkleinen.

<https://elsi.health-ri.nl/categorieen/gegevensbescherming/wat-een-dpia>
<https://softwarezaken.nl/2018/03/avg-template-voor-dpia/>

contracten:

Verwerkersovereenkomsten – wie verwerkt welke informatie/gegevens

5.2 Data managen en ter beschikking stellen

Voor welk doel heb je de data verzameld dan wel bij elkaar gebracht?

Wie zijn de toekomstige gebruikers: onderzoekers? Of commerciële partijen (farma/biotech)?

Hoe gaan deze gebruikers de data gebruiken en waarvoor?

Met het verzamelen of bij elkaar brengen van data komen ook taken en verantwoordelijkheden. De overall term is data stewardship.

<https://www.health-ri.nl/definitions-data-stewardship>

<https://www.health-ri.nl/responsibilities>

Hierbij wordt uitgegaan van het FAIR data principes:

FAIR data principle: Findable, Accessible, Interoperable and Resusable:

1. F=Vindbaar – Data moeten duurzaam opgeslagen worden in een archief (repository). Vervolgens moeten de data worden beschreven d.m.v. 'metadata' (beschrijvende informatie) in bijvoorbeeld een online metadatacatalogus.
→ opnemen in catalogus, website
2. A=Toegankelijk – Data moeten duurzaam opgeslagen worden met goed omschreven voorwaarden. Indien mogelijk moeten ze open access opgeslagen worden.
→ geaggregeerde data ter beschikking stellen (data browser, NKR cijfers)
→ Aanvraag procedure opstellen en beleggen in governance structuur, bv wetenschapscommissie
3. I=Interoperabel – Datasets moeten gecombineerd kunnen worden met andere datasets. Om dit te bereiken moeten de data op een standaard manier worden omschreven, zodat zowel andere onderzoekers en computers de data kunnen lezen.
4. R=Herbruikbaar – De data moeten direct klaar zijn voor gebruik door andere onderzoekers. Denk hierbij bijvoorbeeld aan een goed codeboek, een beschrijving van de methoden etc.

<https://www.health-ri.nl/fair-principles>

Documenten:

Data management plan ->DPM tool

<https://dmponline.dcc.ac.uk/>

https://dmponline.dcc.ac.uk/public_templates

Procedure van data aanvraag – data uitgifte

Data request form – template

Contracten:

Data sharing agreement (zie hoofdstuk 9)

Beslisboom welke contracten je nodig hebt als je data of materiaal gaat delen:

https://elsi.health-ri.nl/sites/elsi/files/ELSI/Agreements_20200430%20DEF2.pdf

<https://elsi.health-ri.nl/wat-voor-soort-overeenkomst-heb-ik-nodig-voor-het-uitwisselen-van-gegevens-lichaamsmaterialen-voor>

Consortium Agreement maar dan uitsluitend bedoeld voor een samenwerking die specifiek gericht is op het gezamenlijk verzamelen van gegevens (al dan niet met lichaamsmateriaal) met als doel wetenschappelijk onderzoek.

Waar vind ik een voorbeeld van een Joint Data Registry Agreement of overeenkomst? | Elsi Servicedesk (health-ri.nl)

6 Financiering

Voor de opzet van je cohort zal je kosten inzichtelijk willen maken:

Kosten voor:

- 1) Opstart
- 2) Onderhouden
- 3) Uitbreiding, verbreding

Welke kostenposten moet je dan aan denken?

Hoe ga je deze 'fases' financieren?

Financiers: collectebusfonds (KWF), ZonMw, Health-Holland, EU, commerciële partijen (farma)

Aandachtspunten:

Start financiering is 1, maar hoe wordt je als cohort financieel zelfstandig?

Denk aan: licenties, %afdracht per onderzoeksaanvraag, subsidies, eigen inkomsten door donaties, abonnement voor farma voor ter beschikking stellen van geaggregeerde data, etc.

Voor aanvraag financiering (bv bij KWF, ZonMw)

- Call -> wat is de uitvraag, is deze passend
- Financieringsvoorwaarden: wat wordt er wel / niet gefinancierd

- Opstellen: projectplan, rationale (waarom, voor wie, relevantie, impact), geschiktheid van aanvrager, draagvlak in het veld/stakeholders, budgetplan, toekomst bestendigheid
- Meenemen in vroeg stadium: betrokken partners, onderzoeksgroep, patiënten (via patiëntvereniging), hoofdonderzoekers, lokaal wetenschapsbureau (expertise in subsidieaanvragen), financiële afdeling (controller; voor tarieven, overhead etc)
- Formeer projectteam voor opstellen project aanvraag: schrijvers, reviewers, opvragen offertes, contacten leggen. Maak een plan en planning.
- Begin op tijd! Support letters, offertes opvragen, interne checks kosten allemaal meer tijd dan je denkt.

Sponsorschap:

Commerciële (farma) partijen kunnen willen investeren in de opzet / uitvoer van de cohort studie.

Middel om daarvoor in te zetten is zogenaamd sponsorship.

Stel pakket samen: platinum-gold-zilver-brons. Variërend in duur, pakket, prijs

Samenstelling:

- geaggregeerde data only, geanonimiseerd (x keer per jaar) -> dusdanig dat niet herleidbaar naar individu
- (adviserende) rol in commissie van cohort
- Logo op website en/of andere communicatie middelen

Formalisering via contract: verschillende modelovereenkomsten beschikbaar bv bij lead institute. In samenspraak met juridische afdeling. Ofwel modelcontract ofwel voorwaarden / pakket aangeven aan bedrijf met verzoek in hun modelcontract op te nemen.

Aandachtspunten:

Vermelding nodig van sponsorship in transparantieregister? (van toepassing voor beroepsbeoefenaars, patiëntverenigingen; IKNL en zorgverzekeraars zijn vrijgesteld). Aansprakelijkheid (maximaliseren tot verzekerde bedrag), IP belegd bij data eigenaar, geen audit van de farmaceut, geen toegang tot documenten, behalve opgestelde verklaring door accountant als nodig, geen SAE meldingen.

7 Governance van het cohort

7.1 Governance algemeen

Hoe ga je de besturing vormgeven?

Stichting of vereniging?

Welke partijen betrokken, welke rol?

Welke activiteiten gaat de stichting / vereniging ontplooien? Denk aan: Sponsor van substudies? Fondsenwerving (ANBI status ja/nee)?

Hoe is de onderzoeksgroep(en) betrokken, patiëntvereniging, de data leverancier(s), farma?

Waar moet over besloten worden, en hoe ga je dat formaliseren

- onderzoeks aanvragen
 - langere termijn ontwikkeling van het cohort operationeel en strategisch
 - inkomsten en bestedingen
 - aanvragen voor data van commerciële partijen (farma)
- ⇒ bestuur, raad van toezicht, commissies zoals wetenschapscommissie, Patient Advies Raad etc

7.2 WMO – niet-WMO plichtig

Is je cohort studie WMO plichtige studie of niet?

Als alleen en in de toekomst observationeel is dan insteek niet-WMO plichtig. Zodra je voornemens hebt om (in de toekomst) substudies te doen, dan wel biomateriaal te verzamelen, goed om direct in te steken op WMO-plichtig.

⇒ METC goedkeuring nodig

<https://elsi.health-ri.nl/categorieen/toetsing-van-onderzoek/wanneer-medisch-onderzoek-wmo-plichtig>
<https://www.ccmo.nl/onderzoekers/wet-en-regelgeving-voor-medisch-wetenschappelijk-onderzoek/uw-onderzoek-wmo-plichtig-of-niet>

Beslisboom van METC VUMC:

<https://www.vumc.nl/web/file?uuid=3a012975-1be0-48ab-b9a5-86b53a09739a&owner=5ec2d559-9d3f-4285-8cbd-140abc921b69&contentid=2838&disposition=inline>

8 Patiënt participatie bij opzet en uitvoer cohort

Wat is de patiëntengroep van je cohort studie?

Benader de betreffende patiënt vereniging(en), oftewel KPO via NFK / DORP en bespreek hoe, wanneer en welke betrokkenheid je van elkaar verwacht.

- Welke belang dient het cohort voor de patiënt? Welke voordelen zitten er aan?
- Welke aspecten vinden patiënten belangrijk? Verbetering van de zorg, deelname aan nieuwe behandelmogelijkheden? Dit kan de focus van je data verzameling rechtvaardigen, dan wel helpen te kiezen welke data er wel / niet verzamelt worden.
- Patiënten ervaren bijwerkingen bijvoorbeeld anders dan onderzoekers denken
- Formaliseren rol / vertegenwoordiging in de governance van het cohort?
Vertegenwoordiging in bestuur? In welke commissie (zoals bijv. wetenschapscommissie)

- Bij subsidie aanvraag (zoals bij KWF) voorwaarde dat patiëntparticipatie geborgd is; bij aanvraag voor financiering dan ook support letter van patiëntorganisatie nodig.
- Neem post voor patiënt participatie mee in je budget. KWF heeft hier bv standaard budget hiervoor.

<https://participatiekompas.nl/kickstart-voor-onderzoekers>

9 Contracten

Contracten dienen om afspraken te formaliseren tussen de verschillen de partijen.
De partijen zijn juridische entiteiten.

<https://elsi.health-ri.nl/categorieen/implementatie-richtlijnen-en-wetgeving/waar-vind-ik-voorbeelden-van>

Welke contracten:

1. Consortium agreement – samenwerking rondom bepaald onderwerp / project: wat brengt ieder in, hoe borg je IP, aansprakelijkheid, duur van de samenwerking, hoe is je project organisatie, besluitvorming , etc.
Template: Desca model -> <https://www.desca-agreement.eu/desca-model-consortium-agreement/>
2. Service Level Agreement – welke diensten verleend een partij aan de andere partij
Voorbeeld: bepaald instituut/organisatie verzorgt de juridische diensten, financiële administratie voor Stichting; onderhoud van ICT systeem
Template: vaak in eigen instelling beschikbaar
3. Data Sharing Agreement – welke data worden gedeeld aan partij en onder welke voorwaarden voor gebruik
Template: <https://www.elsi.health-ri.nl/servicedesk/delen/waar-vind-ik-een-voorbeeld-van-een-material-transfer-agreement-en-een-data>
4. Material Transfer Agreement – overdracht van materiaal onder voorwaarden en wat zijn dan verplichtingen rondom gebruik
Template: <https://www.elsi.health-ri.nl/servicedesk/delen/waar-vind-ik-een-voorbeeld-van-een-material-transfer-agreement-en-een-data>
5. Verwerkersovereenkomst – vastleggen van de verwerking van data en de verplichtingen daaromtrent m.b.t. AVG.
Template: vaak in eigen instelling beschikbaar

10 Monitoring van de cohort en de substudies

10.1 Introductie

Monitoring is een essentieel instrument voor de kwaliteitsborging van klinische studies. Hierbij wordt gecontroleerd of de rechten en het welzijn van de onderzoeksdeelnemers worden beschermd, of de gegevens uit het onderzoek die worden gerapporteerd juist en volledig verifieerbaar zijn in brondocumenten en of de uitvoering van het onderzoek in overeenstemming is met het/de op dat moment goedgekeurde protocol/amendement(en), met ICH-GCP en met de relevante wettelijke vereisten.

Wat en hoeveel er gecontroleerd wordt tijdens monitoring is afhankelijk van het type onderzoek, het type verzamelde gegevens en de belasting voor locatie en patiënt.

- Voor klinische studies die onder de WMO (Wet Medisch Onderzoek met mensen) vallen, is een bepaald niveau van monitoring vereist. Lees hiervoor de NFU guideline 'Kwaliteitsborging mensgebonden onderzoek 2023'
<https://www.nfu.nl/actueel/nieuwe-update-richtlijn-kwaliteitsborging-mensgebonden-onderzoek>
- Voor niet-WMO (nWMO) studies is monitoring niet gespecificeerd. De enige vereiste voor nWMO-onderzoeken is dat patiënten moeten worden geïnformeerd en dat zij een Informed Consent formulier moeten ondertekenen.

Het is dus belangrijk om de studie te classificeren als WMO of nWMO (zie sectie 7.2).

10.2 Wanneer monitoren?

Hieronder een aantal stappen die doorlopen kunnen worden om in te schatten of monitoring voor de cohort studie en/of eventuele substudies vereist is en in welke mate:

1. Bepaal of monitoring noodzakelijk is voor de (cohort) studie. De belangrijkste vraag hierbij is of het een WMO studie betreft:
 - Betreft het een (nieuwe) interventie (bijv. met medicatie) waarbij veiligheid en effectiviteit van de behandeling wordt bepaald of vergeleken met een andere behandeling?
 - Wijken de handelingen af van de standaard behandeling of procedures, worden er aanvullende handelingen en metingen gedaan of zijn er extra afnames van lichaamsmateriaal ten behoeve van studie doeleinden?
2. Als monitoring vereist is voor de studie, moet er een monitoring plan opgesteld worden. De mate waarin gemonitord moet worden kan worden gebaseerd op de risicoclassificatie volgens de NFU richtlijn (zie boven). Het monitoring plan beschrijft de frequentie en intensiteit van monitoring voor de diverse onderdelen binnen een studie, zoals:

- Aanwezigheid van getekende Informed Consent forms
 - Proces rondom het verkrijgen van Informed Consent
 - Naleving van in-en exclusie criteria
 - Omgaan met en opslag van studiemedicatie/-product
 - Andere procedures (bijv. randomisatie, gegevensbescherming, deblinding, apparatuur)
 - SDV/SDR van een bepaald percentage aan vooraf geïdentificeerde kritieke/essentiële gegevens die gerelateerd zijn aan primary en secondary eindpunten en safety parameters.
 - Controle van Investigator Site File (ISF)
 - etc
3. Is de op te zetten studie een substudie van het cohort onderzoek, ga dan na of er extra/aanvullende gegevens worden verzameld ten behoeve van de studie (bijv. in NKR, via EDC, vragenlijsten of op andere manieren)
- Wordt er alleen gebruikt gemaakt van de gegevens die verzameld worden voor de cohort studie, dan is aanvullende monitoring niet nodig.
 - Als er wel extra gegevens worden verzameld of als patiënten extra handelingen/metingen moeten ondergaan dan is additioneel monitoring nodig.
 - ❖ In dit geval zal Informed Consent vereist zijn en de monitor zal het proces en de aanwezigheid van IC formulieren controleren
 - ❖ Zijn gegevens die voor de substudie verzameld worden kritieke gegevens, ofwel essentieel voor de conclusie van de studieresultaten, dan dient hiervan een deel gecontroleerd te worden door de monitor.

Het monitoring plan voor een substudie benoemt alleen de extra activiteiten en herhaalt dus niet de elementen die al gecontroleerd worden als onderdeel van de overkoepelende cohort studie. Overlap en duplicatie dient te worden voorkomen.

De volgende paragraaf beschrijft hoe monitoring van cohort en substudies gecombineerd kan worden.

10.3 Combineren/clusteren van monitoring

Sites die deelnemen aan een cohort studie doen vaak ook mee aan een of meerdere substudies. Omdat delen van de studies overlappen kan het efficiënt zijn om het monitoren van deze studies zo veel mogelijk te combineren.

Studie overzicht

Maak een lijst beschikbaar (inzage voor monitors) met sites die aan de cohort studie gerelateerde studies deelneemt en geef de status (site initiation visit

performed, first patient entered). Deze lijst is essentieel voor het plannen van de monitoring visites en dient gedurende de studie bijgehouden worden.

10.3.1 Het plannen van monitoring visites

Monitor visites kunnen zowel op locatie (on-site) of op afstand (remote) worden gedaan. Vanwege lage frequentie is in de stappen hieronder vooral aangenomen dat de meeste bezoeken onsite gedaan zullen worden. Dit omdat een aantal zaken niet op afstand gecheckt kunnen worden. Soms kan het handig of nodig zijn om on-site visites te vervangen door een remote visite, bijvoorbeeld in het geval van een tussentijdse check of als gedurende een langere periode niet mogelijk is om de site te bezoeken (zoals bijvoorbeeld tijdens de COVID-19 pandemie).

Stap 1 – maak gebruik van bestaande monitoring visites en combineer waar mogelijk

Aan de hand van het studie overzicht, zoals hierboven genoemd, en het monitor plan kan de monitor dan zijn/haar visites plannen voor de cohortstudie en indien mogelijk eventuele substudies meenemen

- Voor sommige substudies zal er slechts 1 monitoring visite per studie vereist zijn. Dit bezoek dient zo efficiënt mogelijk gepland te worden. Denk hierbij aan de mogelijkheid om te controleren of de site zich goed houdt aan bepaalde kritieke tijdstippen in de substudie (check na aantal patiënten die dit punt bereikt hebben in plaats van wachten tot halverwege de studie).
- Probeer tijdens het monitoren van de cohort studie spotchecks uit te voeren voor de substudies, bijvoorbeeld door het opvragen van een aantal Informed Consent formulieren of de Investigator Site File. Let op! Monitorbevindingen moeten per studie gerapporteerd te worden. Bevindingen in substudies, gedaan tijdens het monitoren van de cohort studie, moeten dus gerapporteerd worden in een monitoring visite rapport van de substudie.

Stap 2 – combineer visites zoveel mogelijk

In eerste instantie zal de monitoring frequentie en het bezoek van cohort en substudie niet overlappen. Naarmate er meer substudies zijn gestart, is het raadzaam een schema op te stellen waarbij monitoring visites van cohort en substudie vaker samenvallen (misschien niet voor alle sites, maar hopelijk wel voor een aantal). Wellicht kan combineren bewerkstelligd worden door te schuiven met het bezoek van de cohortstudie (paar maanden vervroegen of uitstellen)

- Door te combineren zullen er minder monitoring visites nodig zijn. Controles kunnen zo veel mogelijk gedaan worden tijdens de bezoeken voor de cohort studie
- Het moet ruimte zijn om een monitoring visite voor een cohort studie eerder in te plannen om gegevens en processen voor de substudie te kunnen checken (in geval van kritieke tijdstippen of metingen).

Een voorbeeld van een planningstool is bijgevoegd in bijlage B1. Een excel document is beschikbaar en opvraagbaar bij DORP.

Stap 3 – plan visites in naar behoefte/noodzaak

Als het mogelijk is om uit diverse bronnen informatie te halen die inzicht geven in mogelijke problemen op studie en site niveau kan er gericht naar deze specifieke zaken gekeken worden. Dit maakt het doen van spot checks tijdens een monitoring bezoek voor een andere studie makkelijker. Sites die over het algemeen hun files en data op orde hebben kunnen eventueel minder frequent gemonitord worden of een monitor kan in zo'n geval beslissen om een onsite monitor visite te vervangen door een remote visite.

Bronnen voor zo'n overzicht op studie en site niveau kunnen zijn:

- Electronisch beschikbare monitoring visite rapporten - bijvoorbeeld in een Clinical Trial Management Systeem (CTMS)
- Klinische studiedatabase (eCRF, EDC)

Als er geen gebruik gemaakt wordt van een CTMS of gelijksoortig systeem is het niet eenvoudig om informatie via de computer uit monitoring visite rapporten te destilleren en zal dit handmatig gedaan moeten worden.

Door tijdens monitoring visites van verschillende studies informatie te verzamelen en te categoriseren, kan een overzicht gemaakt worden van de meest voorkomende problemen op studie en site* niveau. Denk aan zaken die gerelateerd zijn aan ICH-GCP en essentiële processen en gegevens binnen de studie.

- Informed Consent proces; aanwezigheid, getekend en gedateerd voor start studie activiteiten
- Het aantal en percentage screenfailures en discontinuations
- Veiligheid van de patiënt; onder of over rapportage van (S)AEs, op tijd melden van SAEs en SUSARs, missende SAEs
- Aantal protocol deviaties, eventueel uitgesplitst naar een aantal belangrijkste categorie
- Aantal patiënten met missende endpoint data
- (in)compleet zijn van de Investigator Site File (ISF) – CVs, delegation logs, trainings log, notulen en presentaties van studie gerelateerde meetings

*Met site bedoelen we hier de afdeling van de hoofdonderzoeker.

Deze inventarisatie van issues heeft alleen zin bij grote studies, of als het mogelijk is performance informatie van om meerdere studies te combineren.

Hieronder een voorbeeld van hoe het bovenstaande gepresenteerd kan worden.

Site nr.	N pts entered	N visits	Screen failures		Safety		Discontinuations		Compliance H/M/L		Bedenk grenzen
			N	% screen fail. (vs pts entered)	N SAEs	SAEs/pt visit	N	% discon. (vs randomised)	N major PDs	(major PDs/pt visit)	
1	5	17	1	0,06	8	0,47	2	0,40	1	0,06	Groen = binnen de marges, geen probleem
2	8	43	10	0,23	14	0,33	5	0,63	8	0,19	Geel/oranje = valt buit de marge, behoeft aandacht
3	3	10	0	0,00	2	0,20	0	0,00	2	0,20	Rood = sterk afwijkend, uitzoeken wat er aan de hand is
4	6	26	1	0,04	8	0,31	2	0,33	1	0,04	
5	0	0	5	-	0	-	0	-	0	-	
6	12	52	3	0,06	9	0,17	2	0,17	4	0,08	
7	0	0	0	-	0	-	0	-	0	-	

10.3.2 Het Monitoring Plan

Het monitoring plan beschrijft hoe, wat en hoe vaak er gemonitord zal worden binnen een studie. Gezien de overlap tussen cohort en substudies is het raadzaam om het monitoring plan voor de substudie te koppelen aan dat van de cohort studie. Op deze manier is de monitor zich bewust van andere lopende monitoring activiteiten en is het makkelijker deze af te stemmen met eventueel andere betrokken monitors. Het is aan te raden om monitoring onder te brengen binnen dezelfde organisatie/team.

Het monitoring plan voor cohort en substudies kan op twee manieren worden opgesteld:

1. Een monitor plan voor de Cohort studie en een apart monitor plan voor elke substudie. Op deze manier hoeft bij elke nieuwe substudie niet het originele monitoring plan voor de cohort studie aangepast te worden. Zorg er wel voor dat bij elk monitoring plan betreffende de substudie verwezen wordt naar het monitoring plan voor het cohort en zorg ervoor dat monitors van substudies deze ook krijgen ter inzage.
2. Een monitoring plan en voor elke startende substudie wordt een addendum toegevoegd betreffende de monitoring activiteiten voor de specifieke substudie. Handtekeningen ter goedkeuring worden verzameld volgens het proces rondom het opstellen van een monitoring plan.

11 Statistiek

Welke designs zijn er mogelijk voor substudies binnen het cohort?

Trial within Cohorts (Twics) design

Het 'Trial within Cohorts (Twics)' design is een gerandomiseerde clinical trial dat volledig wordt opgestart en uitgevoerd binnen de infrastructuur van de cohort studie. De basis voor het Twics design is het cohort waar alle patiënten de standaardbehandeling krijgen/ondergaan. Op bepaald moment zal een alternatieve behandeling/interventie beschikbaar komen waarvan in een clinical trial de effectiviteit vergeleken zal worden met de standaardbehandeling. Op dat moment worden alle geschikte patiënten die in aanmerking komen voor de studie (die aan de eligibility criteria voldoen) in kaart gebracht om hen vervolgens te randomiseren. Patiënten worden dan gerandomiseerd voor óf de alternatieve interventie óf dat ze de standaardbehandeling behouden (controlegroep). Belangrijk element in het Twics design is dat alleen de patiënten gerandomiseerd tot de alternatieve interventiegroep informatie ontvangen over de trial via een Informed Consent (ná randomisatie) en de controlegroep ontvangt geen informatie over de trial.

Enkele voordelen:

- Snellere recruitment van patiënten
- Over het algemeen lagere kosten
- Lage kans op drop-out/non-compliance/cross-over in controle groep
- Minder kans op selectiebias
- Betere nabootsing van de praktijk (geen informatie over nieuwe interventie aan patiënten die niet in aanmerking komen voor nieuwe interventie) waardoor resultaten beter generaliseerbaar zijn.
- Meerdere clinical trials mogelijk binnen hetzelfde cohort.

Nadelen, tips en tricks:

- Ethische bezwaren 'onwetende' controlegroep? Niet elke ethische toetsingscommissie zal een Twics zomaar accepteren. Denk aan '**Staged-informed consent**'. Vraag patiënten vóór cohortdeelname informed consent voor a). deelname aan het cohort (standaard) en b). of ze in de toekomst in aanmerking willen komen voor een alternatieve interventie en of ze die bij kans willen toebedeeld krijgen. Bij dit laatste punt wordt men geïnformeerd over het feit dat men contact met de patiënt opneemt wanneer hij/zij wordt gerandomiseerd in de alternatieve interventie en dan een nieuwe informed consent ontvangt met informatie over de trial en goedkeuring voor deelname. Wanneer de patiënt gerandomiseerd wordt in de controlegroep zal er geen contact worden opgenomen en ontvangt de patiënt dus geen informatie over de nieuwe interventie. Goedkeuring voor consent b wordt een eligibility criterium wanneer de Twics studie wordt opgestart. Patiënten gerandomiseerd tot de

interventiegroep die informed consent weigeren blijven standaardbehandeling houden (controlegroep).

- Zie: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27035689/>
- Informed consent ná randomisatie trial. Die kan leiden tot (aanzienlijke) non-compliance in de interventiegroep wanneer patiënten de gerandomiseerde interventie weigeren. Daarbij, omdat alleen de interventiegroep informed consent krijgt vindt non-compliance alleen in de interventiegroep plaats. Weigering betekent daarnaast dat patiënten in de interventiegroep de standaardbehandeling krijgen waardoor Intent-to-treat (ITT) analyses een ‘verwaterd’ treatment effect zullen laten zien. Hiermee zal rekening moeten worden gehouden in de power analyses en uiteindelijke analyses.
 - Power analyse: includeer verwachte percentage weigeraars en ‘verwaterd’ ITT effect. Hoe? Zie: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29277558/>
 - Analyse: corrigeer voor mogelijk ‘verwaterd’ treatment effect. Hoe? Zie bijvoorbeeld: <https://bmcmmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12874-017-0295-7>
- Verzamel zoveel mogelijk (baseline) informatie aan het begin van het cohort om patiënten selectie makkelijker te maken.
- Zorg ervoor dat je cohortgrootte groot genoeg is om een trial uit te voeren. Zeker wanneer het percentage interventie weigeraars groot is en de benodigde sample size vergroot moet worden kan een té kleine cohortgrootte tot problemen leiden m.b.t. haalbaarheid.
 - Een pilot studie uitvoeren om te onderzoeken hoe groot het geschatte percentage weigeraars is kan helpen om de haalbaarheid van de TwiCs studie in kaart te brengen.
- Bij meerdere studies binnen hetzelfde cohort is het goed rekening te houden met afhankelijkheid van en correlatie tussen uitkomsten. Dit kan een rol spelen wanneer dezelfde patiënten deel uitmaken van meerdere studies.
 - Zie voor een wetenschappelijke discussie:
 - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29705095/>
 - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30145324/>
 - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30145326/>
- Financiering: maak onderscheid tussen de TwiCs studie en de cohort zelf. Houd er rekening mee dat een TwiCs design ervoor kan zorgen dat het visiteschema van de standaardbehandeling geïntensiveerd moet worden t.b.v. de trial. Dit zal meer kosten met zich meebrengen die bij start van de cohort mogelijk niet zijn meegenomen.
- Follow-up schema's kunnen mogelijk worden aangepast t.b.v. de trial. Dit zal aan de voorkant (bij start cohort) aan patiënten moeten worden gecommuniceerd.

<https://bmcmmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12874-023-01941-5>

Voorbeelden van TwiCs studies in oncologie:

- BOOST trial: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25888548/>
- SPONGE trial: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4787008/>
- MEDOCC-Create: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32819390/>

Internationaal netwerk TwiCs: <https://www.twics.global/>

B1 Overview Cohort en substudies

Voorbeeld tool voor het plannen van monitoring visites:

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Study site	Cohort	If started, provide date of status cohort study	Substudy a	If started, provide date of status substudy a	Substudy b	If started, provide date of status substudy b	Substudy c	If started, provide date of status substudy c	Last monitoring visit	Next visit (estimated date after last visit (add x years))	Date V1	V1: Monitor / comments
1	first patient in		will not participate		will not participate		planned to start			SUM(J+xdays)		
2	first patient in		planned to start		will not participate		first patient in					
3	first patient in		initiated		will not participate		will not participate					
4	planned to start		will not participate		planned to start		will not participate					
5	first patient in		initiated		planned to start		will not participate					
6	initiated		initiated		will not participate		will not participate					
7	first patient in		recruitment stopped/ended		initiated		will not participate					
8	first patient in		initiated		will not participate		will not participate					
9	first patient in		will not participate		first patient in		will not participate					
10	first patient in		will not participate		will not participate		planned to start					
11	first patient in		will not participate		will not participate		first patient in					
12	first patient in		will not participate		will not participate		initiated					
13	planned to start		planned to start		will not participate		will not participate					
14	first patient in		planned to start		will not participate		will not participate					
15												