

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



**ProMISe
Randomisation protocol**

Administrative responsibilities

Principal investigators:

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

Dr. J.E.A. Portielje, Dept. Medical Oncology, Den Haag

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

Central Data Center:

Ir. W.M. Meershoek - Klein Kranenbarg, Datacenter, Dept. of Surgery, LUMC

Ing. J.P.B.M. Braak, Datacenter, Dept. of Surgery, LUMC

Leiden University Medical Center

Datacenter 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

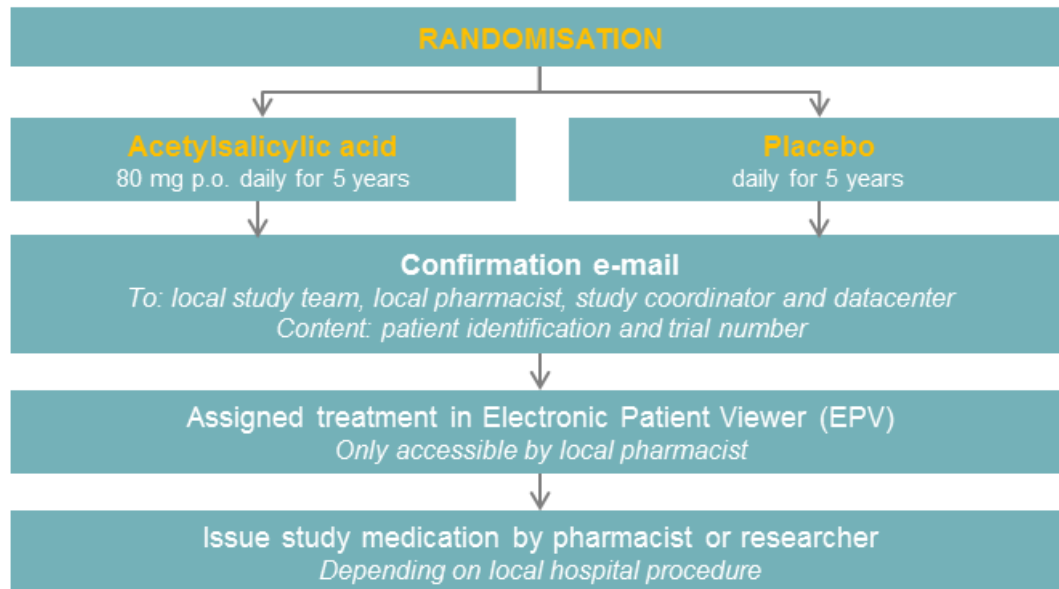
Contents

1. ASPIRIN trial.....	4
1.1 Randomisatieprocedure.....	4
1.2 Opbouw studienummer.....	4
2. Randomisatie account.....	5
2.1 Aanvragen ProMISe randomisatie account.....	5
2.2 Username en wachtwoord.....	5
2.3 Inlogpagina.....	5
2.4 Nieuw wachtwoord aanvragen.....	5
2.5 Inloggen.....	6
2.6 Valide wachtwoord wijzigen.....	7
3. Randomiseren.....	8
3.1 Nieuwe patient aanmaken.....	8
3.2 Randomisatieformulier openen.....	10
3.2.1. Randomisatieformulier invoeren.....	10
3.2.2 Kwaliteitschecks: Warnings en Errors.....	11
3.2.3 Verplichte vragen.....	11
3.2.4 Bevestigen randomisatie.....	11
3.2.5 Randomisatie mailing verzenden.....	12
3.2.6 Wijzigingen opslaan.....	12
3.2.7 Randomisatie voortzetten / Patiënt selecteren (laden).....	12
3.2.8 Aanpassingen.....	13
3.2.9 Read only.....	13
4. Afsluiten.....	14

1. ASPIRIN trial

Zie het protocol voor meer informatie over de studie. Deze is te vinden op www.aspirinagainstcancer.org of op te vragen via het Datacenter Heelkunde van het LUMC. Dit kan per email op datacenter@lumc.nl.

1.1 Randomisatieprocedure



1.2 Opbouw studienummer

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

2. Randomisatie account

Randomiseren van ASPIRIN patiënten verloopt via een eCRF (electronic Case Report Form) in ProMISe. Om te randomiseren middels dit eCRF heeft u een randomisatie account nodig.

2.1 Aanvragen ProMISe randomisatie account

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

2.2 Username en wachtwoord

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

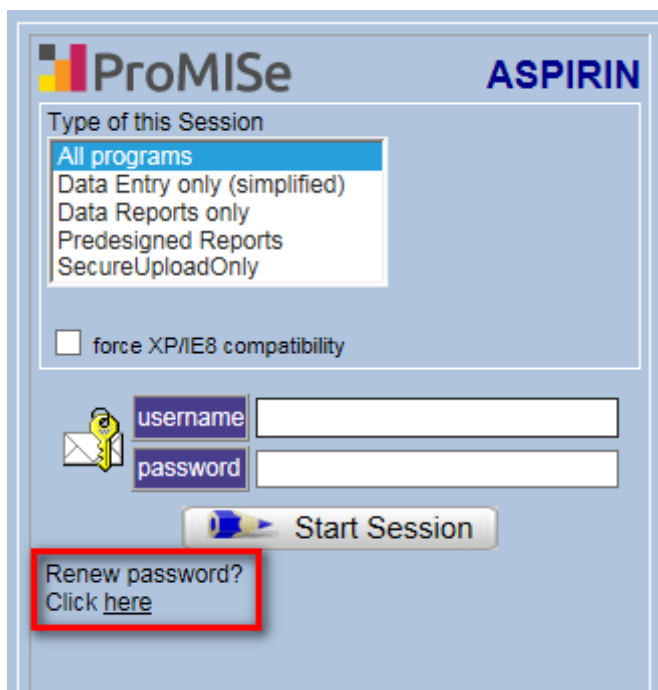
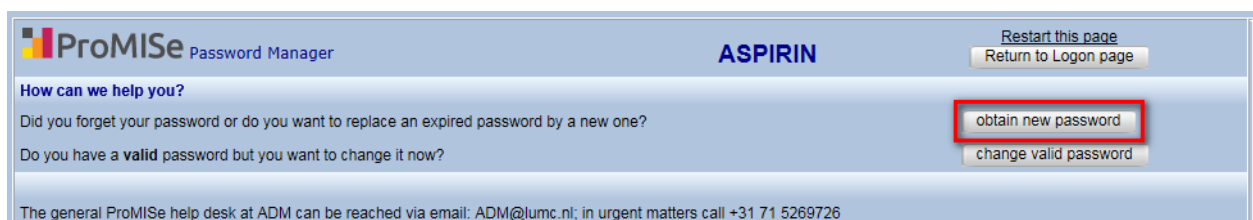
2.3 Inlogpagina

De ASPIRIN inlogpagina is bereikbaar via:

www.msbi.nl > Datamanagement > ProMISe > Projects > Datacenterheelkunde > ASPIRIN
https://www.clinicalresearch.nl/PROMISE/S/HEIT/S_O_LUMC_C_HEELK_ASPIRIN_/LOGON/INDEX.HEI

2.4 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 u op *request security code*. U ontvangt nu een emailbericht met security code.

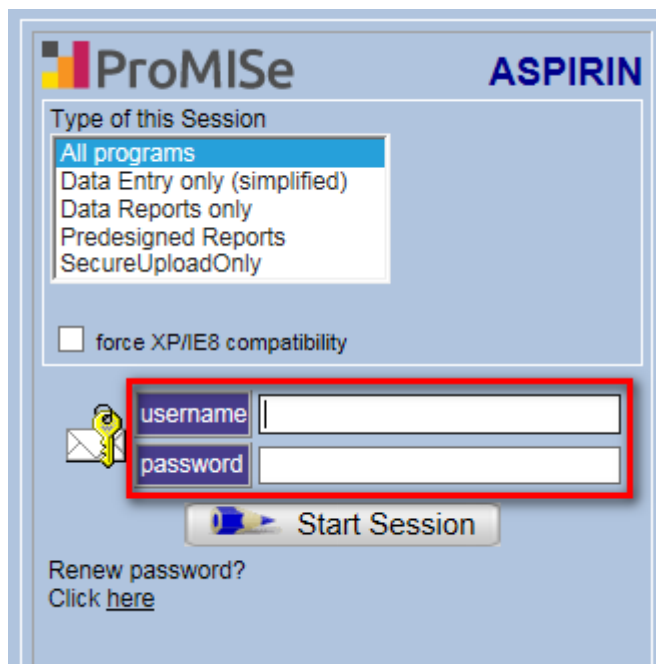


Voer uw gebruikersnaam en security code (toegangscode) in evenals uw nieuwe wachtwoord en klik op *bevestig*. Uw wachtwoord is nu ingesteld.



2.5 Inloggen

U kunt op de inlogpagina inloggen met uw username en wachtwoord. Vul uw username en wachtwoord in en klik op *start session*.

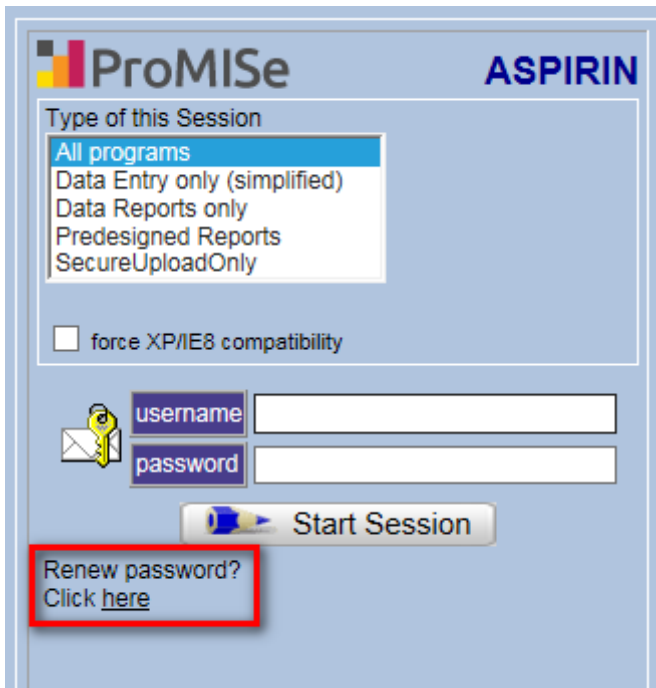


De inlogpagina is bereikbaar via:

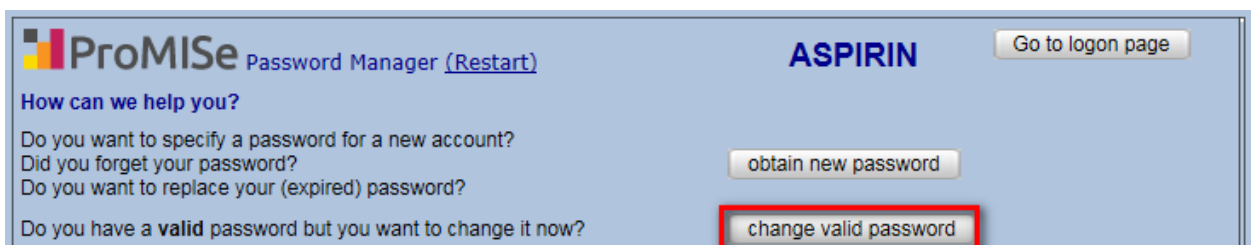
www.msbi.nl > Datamanagement > ProMISe > Projects > Datacenterheerkunde > ASPIRIN
https://www.clinicalresearch.nl/PROMISE/S/HEIT/S_O_LUMC_C_HEELK_ASPIRIN_/LOGON/INDEX.HEI

2.6 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*.



The screenshot shows the ProMISe login interface. At the top left is the ProMISe logo and at the top right is the ASPIRIN logo. Below the logos is a section titled "Type of this Session" with a dropdown menu containing the following options: "All programs", "Data Entry only (simplified)", "Data Reports only", "Predesigned Reports", and "SecureUploadOnly". Below this menu is a checkbox labeled "force XP/IE8 compatibility". Underneath are input fields for "username" and "password", each with a key icon to its left. A "Start Session" button is positioned below the password field. At the bottom left, a red box highlights the text "Renew password? Click here".

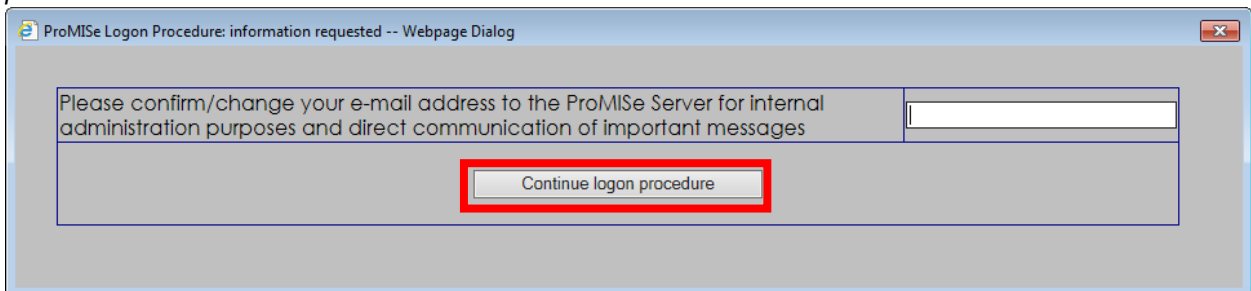


The screenshot shows the ProMISe Password Manager page. At the top left is the ProMISe logo and at the top right is the ASPIRIN logo. Below the logos is the text "Password Manager (Restart)" and a "Go to logon page" button. The main content area is titled "How can we help you?" and contains four questions with corresponding buttons: "Do you want to specify a password for a new account?" with a button "obtain new password"; "Did you forget your password?" with a button "obtain new password"; "Do you want to replace your (expired) password?" with a button "obtain new password"; and "Do you have a valid password but you want to change it now?" with a button "change valid password". The "change valid password" button is highlighted with a red box.

Volg vervolgens de stappen op uw scherm.

3. Randomiseren

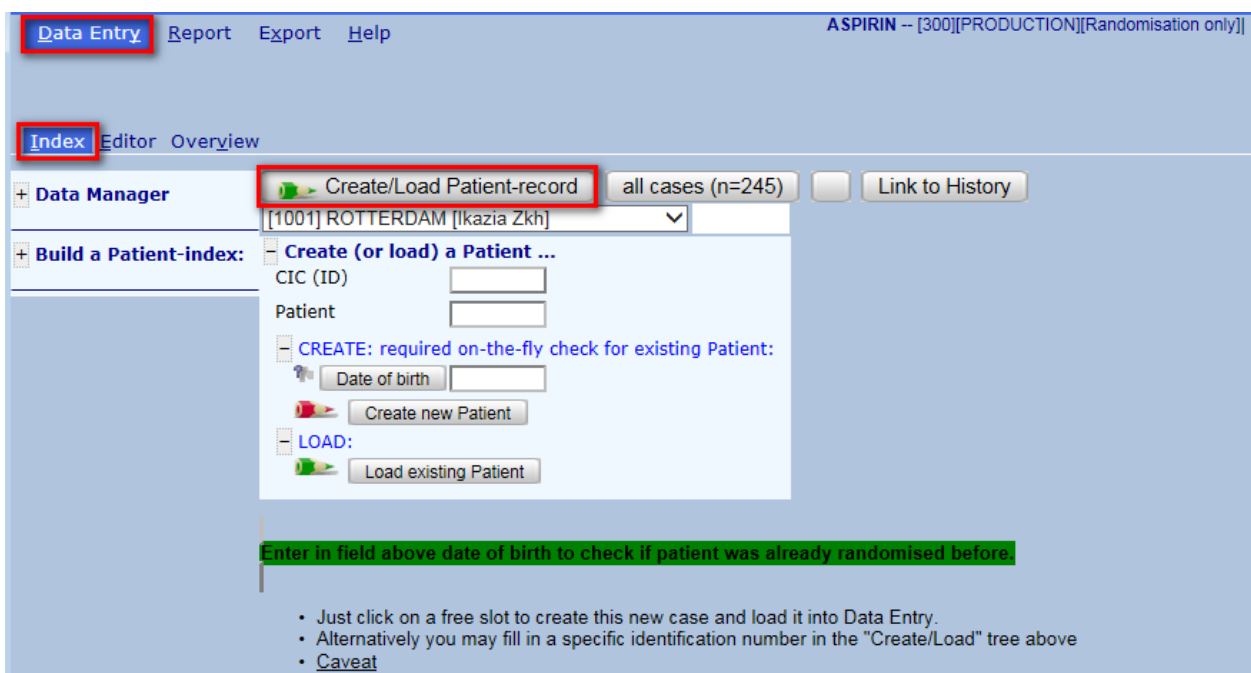
Na het inloggen krijgt u het volgende scherm. Controleer uw email adres en *continue logon procedure*.



Alle functies die nodig zijn voor de randomisatie bevinden zich onder het hoofdtabblad *data entry*. Binnen dit tabblad zijn er drie tabbladen: *index*, *editor* en *overview*. In deze handleiding behandelen we de *index* en *editor*.

3.1 Nieuwe patient aanmaken

In het *index* scherm kunt u een nieuwe patient aanmaken.



Zorg dat het venster *create/load patient-record* geselecteerd is. Selecteer direct onder *create/load patient-record* uw centrum en het opvolgende studienummer. Zie paragraaf 1.2 voor meer informatie over het studienummer. Vul vervolgens de gehele geboortedatum van de patiënt in en klik op *create new patient*.

Let op! Gebruik alleen de knop *create new patient* indien u een patiënt gaat randomiseren!

In het geval dat er al een patient bestaat met deze geboortedatum krijgt u een waarschuwing om te voorkomen dat een patient dubbel gerandomiseerd wordt. Neem in dit geval contact op met het Datacenter Heelkunde van het LUMC om de patient te randomiseren.

Create/Load Patient-record all cases (n=245)

[1001] ROTTERDAM [Ikazia Zkh] ▼

Create (or load) a Patient ...

CIC (ID)

Patient

CREATE: required on-the-fly check for existing Patient:

Date of birth

LOAD:

Create/Load Patient-record all cases (n=245)

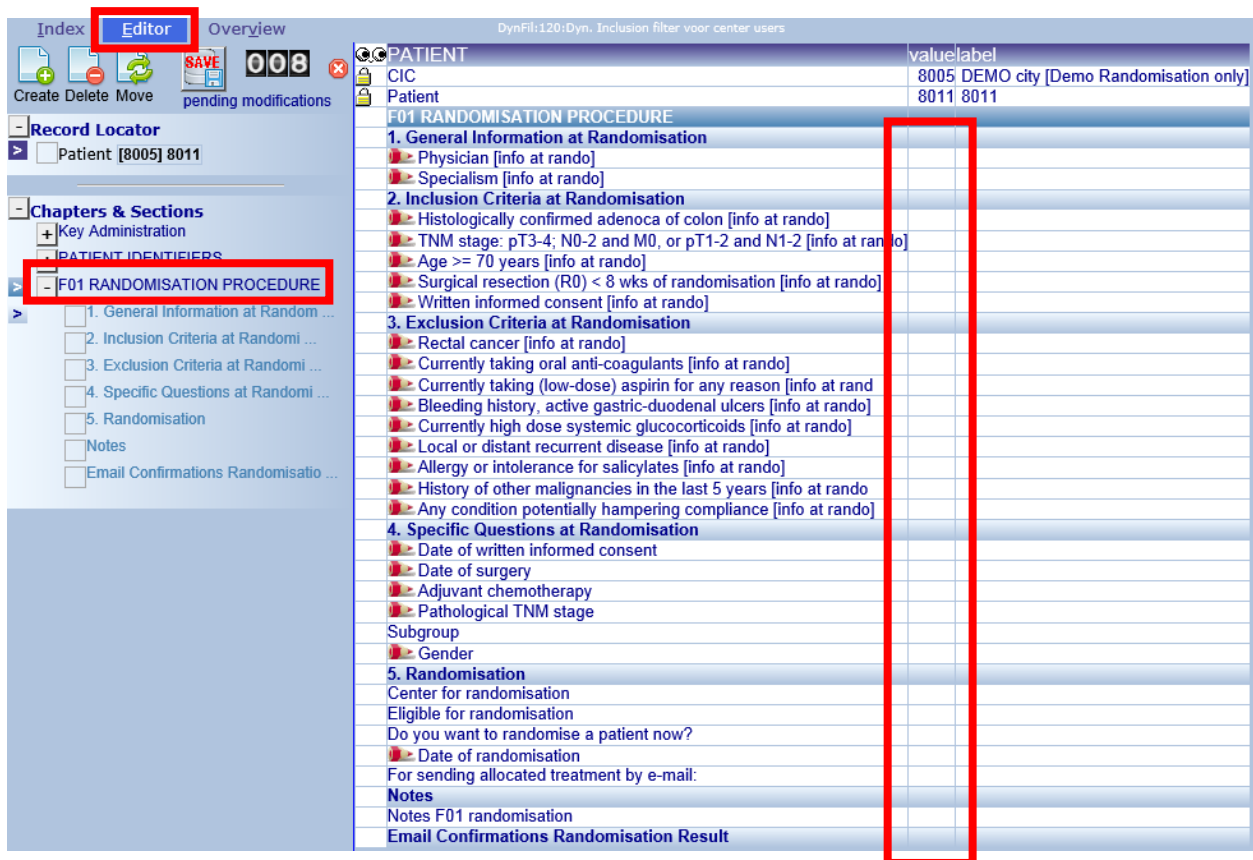
[1001] ROTTERDAM [Ikazia Zkh] ▼

{choose free slot}

80XX

3.2 Randomisatieformulier openen

U komt nu in de zojuist aangemaakte registratie onder het tabblad *editor*. Hier is het randomisatie formulier/eCRF te zien in chapter *F01 randomisation procedure*.



PATIENT	value	label
CIC	8005	DEMO city [Demo Randomisation only]
Patient	8011	8011

F01 RANDOMISATION PROCEDURE

- General Information at Randomisation**
 - Physician [info at rand]
 - Specialism [info at rand]
- Inclusion Criteria at Randomisation**
 - Histologically confirmed adenoca of colon [info at rand]
 - TNM stage: pT3-4; N0-2 and M0, or pT1-2 and N1-2 [info at rand]
 - Age >= 70 years [info at rand]
 - Surgical resection (R0) < 8 wks of randomisation [info at rand]
 - Written informed consent [info at rand]
- Exclusion Criteria at Randomisation**
 - Rectal cancer [info at rand]
 - Currently taking oral anti-coagulants [info at rand]
 - Currently taking (low-dose) aspirin for any reason [info at rand]
 - Bleeding history, active gastric-duodenal ulcers [info at rand]
 - Currently high dose systemic glucocorticoids [info at rand]
 - Local or distant recurrent disease [info at rand]
 - Allergy or intolerance for salicylates [info at rand]
 - History of other malignancies in the last 5 years [info at rand]
 - Any condition potentially hampering compliance [info at rand]
- Specific Questions at Randomisation**
 - Date of written informed consent
 - Date of surgery
 - Adjuvant chemotherapy
 - Pathological TNM stage
- Randomisation**
 - Subgroup
 - Gender
 - Center for randomisation
 - Eligible for randomisation
 - Do you want to randomise a patient now?
 - Date of randomisation
 - For sending allocated treatment by e-mail:

Notes
Notes F01 randomisation
Email Confirmations Randomisation Result

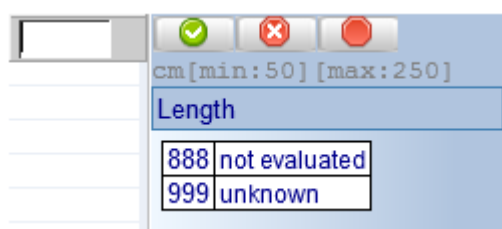
Let op! Bij randomiseren maakt u gebruik van het F01 randomisation ‘procedure’ formulier. Dit formulier wordt na randomisatie gelocked en kan later worden ondertekend in de F01 randomisation ‘revision’.

3.2.1. Randomisatieformulier invoeren

In het randomisatieformulier vult u de waarde van de desbetreffende variabelen in. Dit kan een tekst, een getal, een datum of een keuze uit een keuzelijst zijn. Vaak bevat het invoerscherm extra uitleg, zoals de gevraagde eenheid, een minimum en / of een maximum. Als er een waarde niet aan de eisen voldoet krijgt u een waarschuwing.

In een keuzelijst kunt u één van de antwoorden selecteren door het corresponderende nummer in te typen, op het antwoord te klikken, of een lettercombinatie in te typen die in de omschrijving voorkomt.

In sommige gevallen worden velden waar u een getal moet invullen gecombineerd met keuzelijstjes. Het betreft dan coderingen voor missende waarden.



cm [min: 50] [max: 250]

Length

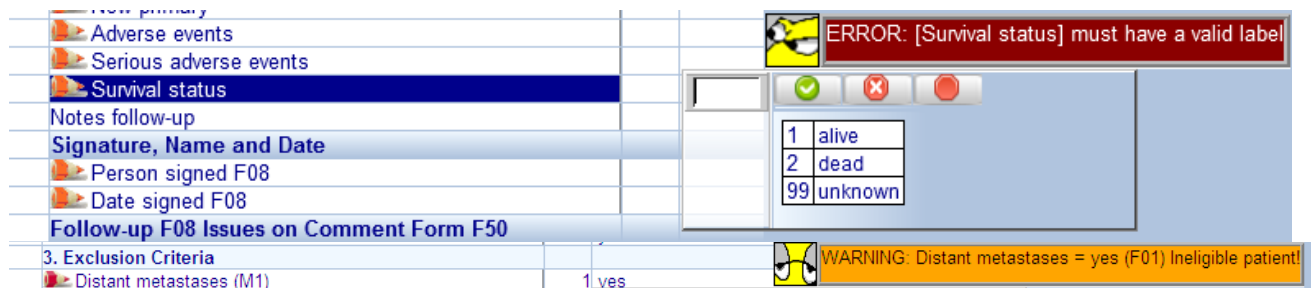
888	not evaluated
999	unknown

Nadat u een waarde heeft ingevoerd moet u deze waarde nog accepteren. Dit kan door op een van de knoppen bovenaan het invoerscherm te klikken. Deze zijn van links naar rechts: Accept (accepteren en doorgaan naar de volgende vraag), Cancel (terug naar de oude ingevoerde waarde en doorgaan naar de volgende vraag) en Stop (invoerscherm sluiten).



3.2.2 Kwaliteitschecks: Warnings en Errors

Met behulp van kwaliteitschecks krijgt u tijdens de invoer feedback over uw datakwaliteit. Een error is een verplichte stop. Als u iets invult wat een error veroorzaakt wordt dit automatisch gewist en zult u iets nieuws moeten invullen. Bij een warning wordt de waarde wel ingevuld en de Data Entry gaat verder. Hierdoor wordt een warning vaak gegeven als u bij de volgende vraag aankomt.



3.2.3 Verplichte vragen

Als u een verplichte vraag leeg laat krijgt u een error. Verplichte vragen worden in ProMISe aangegeven door gekleurde potloodjes voor de variabele.



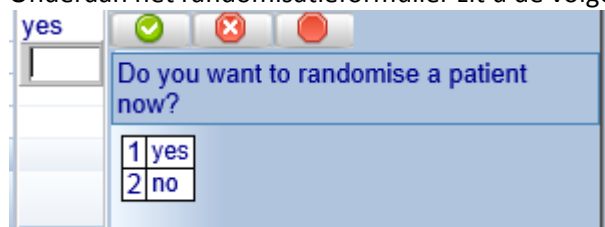
Een rood potloodje betekent dat de vraag altijd verplicht is om in te vullen.

Een oranje potloodje is een voorwaardelijk verplichte vraag. Deze is op dit moment verplicht om in te vullen.

Een groen potloodje is ook een voorwaardelijk verplichte vraag. Deze is echter niet verplicht om in te vullen op dit moment.

3.2.4 Bevestigen randomisatie

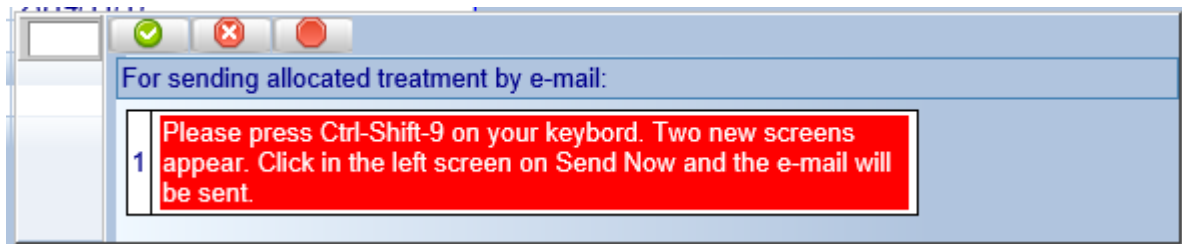
Onderaan het randomisatieformulier zit u de volgende items staan:



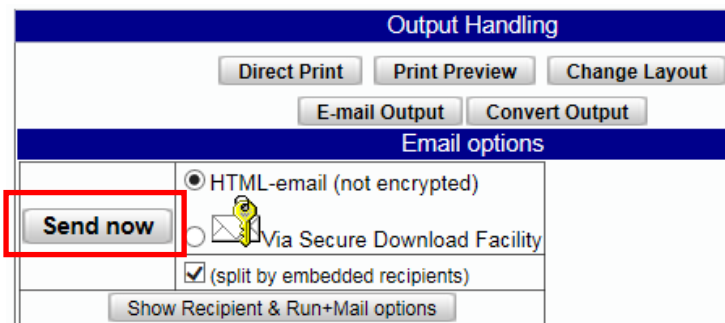
Indien de patiënt eligible is voor randomisatie komt het item op 'yes' te staan en kan de patiënt gerandomiseerd worden. Wanneer u bij het item *do you want to randomise a patient now* op *yes* klikt wordt de patiënt direct gerandomiseerd.

3.2.5 Randomisatie mailing verzenden

Om de randomisatie ook aan alle betrokkenen kenbaar te maken gaat u op het item *for sending registration by e-mail* staan. U ziet de volgende melding in uw scherm verschijnen:



Druk op de toetsencombinatie *Ctrl-Shift-9*. Er opent een nieuw venster met waarin de randomisatiemail te zien is. Klik nu enmalig op *send now* om de mail te verzenden naar alle betrokkenen. U bent nu klaar met randomiseren.



NB. In deze email staat géén randomisatie uitslag vermeld. De apotheek kan de behandelingsarm uitlezen in de electronic patient viewer (EPV) om de juiste medicatie te verstrekken.

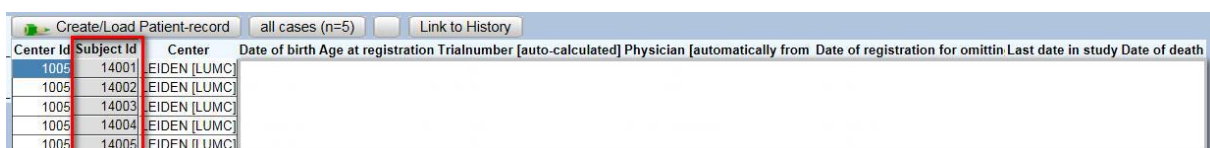
3.2.6 Wijzigingen opslaan

Om uw wijzigingen (tussentijds) op te slaan, klik op *Save* (of op *Ctrl+S*). Het cijfer naast de figuur geeft het aantal wijzigingen weer. Door helemaal rechts op het kruisje te klikken worden al uw wijzigingen geannuleerd. Het record wordt dan geladen zoals het was voor u met de randomisatie begon.



3.2.7 Randomisatie voortzetten / Patiënt selecteren (laden)

Klik in de *index* op *all cases* en vervolgens met de rechter muisknop op het *subject ID* (grijze vakje) van de patiënt die u wilt laden. U kunt nu verder met de randomisatie.



Center Id	Subject Id	Center	Date of birth	Age at registration	Trialnumber [auto-calculated]	Physician [automatically from	Date of registration for omittin	Last date in study	Date of death
1005	14001	EIDEN [LUMC]							
1005	14002	EIDEN [LUMC]							
1005	14003	EIDEN [LUMC]							
1005	14004	EIDEN [LUMC]							
1005	14005	EIDEN [LUMC]							

3.2.8 Aanpassingen

Om te voldoen aan GCP richtlijnen, worden wijzigingen in de data automatisch gelogd. Er wordt gelogd:

- Wie de wijziging heeft aangebracht (user)
- Wanneer dit is gedaan
- Welke variabele is gewijzigd
- Wat de oude waarde was en wat de nieuwe waarde is

In een studie kan daarnaast nog een optie worden aangezet waarmee de invoerder kan aangeven waarom een al ingevoerde waarde is gewijzigd. Dit kan worden aangegeven d.m.v. het invoeren van de 'reason for change?'. Dit vak komt alleen tevoorschijn als er al ingevoerde data bestaan. Door nu niet op Enter of Accept te klikken, maar op Tab, springt u naar dit vak. Deze 'reason for change?' optie is per item specifiek wel of niet ingesteld en hoeft dus niet zichtbaar te zijn. Deze reden voor modificatie wordt ook gelogd.

Survival status	1	1	reason for change?						
Notes follow-up			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>						
Signature, Name and Date									
Person signed F08									
Date signed F08									
Follow-up F08 Issues on Comment Form F50									
Notes follow-up F08 reported on comment form F50			<table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>alive</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>dead</td> </tr> <tr> <td>99</td> <td>unknown</td> </tr> </table>	1	alive	2	dead	99	unknown
1	alive								
2	dead								
99	unknown								

3.2.9 Read only

Het kan gebeuren dat u op hetzelfde moment als een andere gebruiker (collega en/of Datacenter) een patiënt open heeft staan. Om fouten/dubbele invoer te voorkomen krijgt u dan de mededeling 'read only' en kan de data van deze patiënt niet bewerkt worden.

4. Afsluiten

Als u wilt afsluiten dient u (indien gewenst) eerst uw gegevens op te slaan. Afsluiten kunt u doen door op *Exit* te klikken.

