

BMJ Open Comparison of conventional and cooled radiofrequency treatment of the genicular nerves versus sham procedure for patients with chronic knee pain: protocol for a multicentre, double-blind, randomised controlled trial (COGENIUS)

Thibaut Vanneste ^{1,2}, Amy Belba,^{1,3} Sander van Kuijk ⁴, Merel Kimman,⁴ Johan Bellemans,^{3,5} Vincent Bonhomme,^{6,7} Micha Sommer,² Pieter Emans,⁸ Patrik Vankrunkelsven,^{9,10} Katrien Tartaglia,¹¹ Jan Van Zundert^{1,2}

To cite: Vanneste T, Belba A, van Kuijk S, *et al.* Comparison of conventional and cooled radiofrequency treatment of the genicular nerves versus sham procedure for patients with chronic knee pain: protocol for a multicentre, double-blind, randomised controlled trial (COGENIUS). *BMJ Open* 2023;13:e073949. doi:10.1136/bmjopen-2023-073949

► Prepublication history and additional supplemental material for this paper are available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2023-073949>).

Received 27 March 2023
Accepted 19 July 2023



© Author(s) (or their employer(s)) 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to

Dr Thibaut Vanneste;
thibaut.vanneste@zol.be

ABSTRACT

Introduction The prevalence of chronic knee pain is increasing. Osteoarthritis (OA) and persistent postsurgical pain (PPSP) are two important causes of knee pain. Chronic knee pain is primarily treated with medications, physiotherapy, life-style changes and intra-articular infiltrations. A radiofrequency treatment (RF) of the genicular nerves is a therapeutical option for refractory knee pain. This study investigates the effectiveness and cost-effectiveness of conventional and cooled RF in patients suffering from chronic, therapy resistant, moderate to severe knee pain due to OA and PPSP.

Methods and analysis The COGENIUS trial is a double-blinded, randomised controlled trial with 2-year follow-up. Patients and outcome assessors are blinded. Patients will be recruited and treated in Belgium and the Netherlands. All PPSP after a total knee prosthesis and OA patients (grades 2–4) will undergo a run-in period of 1–3 months where conservative treatment will be optimised. After the run-in period, 200 patient per group will be randomised to conventional RF, cooled RF or a sham procedure following a 2:2:1 ratio. The analysis will include a comparison of the effectiveness of each RF treatment with the sham procedure and secondarily between conventional and cooled RF. All comparisons will be made for each indication separately. The primary outcome is the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index score at 6 months. Other outcomes include knee pain, physical functionality, health-related quality of life, emotional health, medication use, healthcare and societal cost and adverse events up to 24 months postintervention.

Ethics and dissemination Ethics approval was obtained from the Ethics Committee of the University of Antwerp (Number Project ID 3069-Edge 002190-BUN B3002022000025), the Ethics committee of Maastricht University (Number NL80503.068.22-METC22-023) and the Ethics committee of all participating hospitals. Results of the study will be published in international peer-reviewed journals.

Trial registration number NCT05407610.

STRENGTHS AND LIMITATIONS OF THIS STUDY

- ⇒ The COGENIUS trial is a powered, double-blind, multicentre, randomised controlled trial.
- ⇒ Both cooled and conventional radiofrequency treatments will be compared with a sham procedure.
- ⇒ Another strength is that a cost-effectiveness analysis will be performed.
- ⇒ All patients will undergo a run-in period of 1–3 months where all recommended conservative treatments for chronic knee pain will be optimised.
- ⇒ A limitation of the trial is that the follow-up is limited to 2 years after treatment.

INTRODUCTION

Chronic knee pain, defined as knee pain that persists or recurs for more than 3 months, is an increasing cause of pain and disability worldwide.^{1–4} The main cause of chronic knee pain is osteoarthritis (OA) of the knee.^{4–5} Therapy resistant knee pain after a surgical intervention on the knee, otherwise named persistent postsurgical pain (PPSP), is another important cause of chronic knee pain.^{6–7}

Knee OA is a progressive degenerative disease, commonly diagnosed in adults over 50 years of age, that leads to pain, stiffness and loss of function of the joint.⁸ The lifetime prevalence of OA is increasing due to the ageing of the population and an increase in obesity, which are well-known risk factors.^{8–10} Due to the lack of disease-modifying drugs, the cornerstone of care for OA is conservative treatment.^{9–11–13} This includes non-pharmacological care (education, lifestyle changes, exercise programmes, weight management), pharmacological care (non-steroidal anti-inflammatory drugs, paracetamol, duloxetine)

and/or intra-articular (IA) infiltrations with corticosteroids or hyaluronic acid.^{12 13} Unfortunately, conservative care for knee OA is often insufficient or associated with side effects. Around 50% of patients who are first diagnosed with symptomatic knee OA are estimated to eventually undergo a total knee arthroplasty (TKA) in their lifetime.¹⁴ Despite being an effective procedure, up to 20% of patients after primary TKA express dissatisfaction and experience moderate to severe PPSP.^{6 7 15 16} Similar to OA, treatment of PPSP is symptomatic and limited to non-interventional conservative care.^{6 7} The disease burden of patients with knee OA pain and PPSP refractory to conservative care is high and leads to sleeping disorders, psychological distress and a diminished quality of life.^{17–19}

This underlines the need for improvement in treatment strategies for OA and PPSP. Growing research on a radiofrequency (RF) treatment of the genicular nerves, points to the potential of this treatment for patients with therapy resistant OA and PPSP.^{20 21} An RF treatment blocks the transmission of painful stimuli from the sensory genicular nerves of the knee to the central nervous system by means of a thermal lesion created using RF current.^{20 21} Since the first report on RF of the genicular nerves by Choi *et al* in 2011, the procedure has evolved to target the genicular nerves more accurately. Furthermore, different RF modalities have been introduced to clinical practice aiming to increase the effectivity of the treatment.^{20 22 23} Conventional and cooled RF are the two most used RF modalities. Recent systematic reviews report that conventional RF treatment of the genicular nerves is an effective, well-tolerated and safe procedure in knee OA.^{24–27} At the moment, literature on RF for knee PPSP is scarcer.²⁸ Furthermore, retrospective and pilot studies indicate a possible larger effectivity of cooled RF compared with conventional RF on knee pain. However, these have not been directly compared in powered prospective studies in both the OA and PPSP population.^{29 30} Comparison of RF to a sham procedure is only tested in the relative small study of Choi *et al*.³¹ Confirmation of superiority of RF treatment over a sham procedure in a larger trial is essential for the incorporation of an RF treatment in the clinical treatment algorithm for chronic knee pain.

To address the above-mentioned research questions, we aim to conduct a powered, randomised controlled trial that compares the effectivity of cooled RF versus conventional RF versus a sham procedure in patients with chronic knee pain because of therapy resistant OA or PPSP after a TKA. Our hypothesis is that cooled RF is superior to conventional RF and that both RF treatments are superior to a sham procedure in both populations at 6 months after intervention. Other objectives are to further determine the effects of the cooled RF versus conventional RF versus sham procedure up to 24 months in terms of pain reduction, physical functioning, medication use, other patient-reported outcomes and side effects of the performed interventions, and the cost-effectiveness.

METHODS AND ANALYSIS

Study design

The COGENIUS study is a three-arm, pragmatic, prospective, multicentre, double-blind (participant-blinded and

assessor-blinded), randomised sham-controlled trial of estimated 4 years' duration. Four hundred patients with chronic moderate to severe anterior knee pain refractory to conventional treatments, 200 with knee OA and 200 with PPSP, will be included and followed up for a period of 24 months. Participants will be recruited and treated in 13 hospitals in Belgium and 2 hospitals in the Netherlands. Each patient will undergo a run-in period of 1–3 months to guarantee that conservative treatment is maximally carried out in all patients. Stratified per group (OA and PPSP), participants who fulfil the inclusion criteria after the run-in period will be randomly allocated to a conventional RF intervention, a cooled RF intervention or a sham procedure following a 2:2:1 ratio. Patients will be encouraged to continue usual care during the study. During the follow-up, patients will not be actively offered a repeat intervention. However, a repeat RF intervention will be allowed after the completion of the primary endpoint at 6 months as part of usual care. Figure 1 depicts the schematic flow of the patients in the COGENIUS trial. The study will follow the Standard Protocol Items Recommendations for Interventional Trials and the Consolidated Standards of Reporting Trials.^{32 33} Design of the COGENIUS trial was preceded by a pilot trial, the COCOGEN study, comparing cooled to conventional RF in the OA and PPSP population.²⁹

Participants and recruitment

Potential participants for the study will be identified by pain physicians in hospital centres after primary identification and referral from general practitioners, rheumatologists, orthopaedic surgeons, rehabilitation physicians and other pain physicians. The recruiting physicians will be informed about the study by means of information leaflets and scientific meetings. The potential participants will be screened by a researcher based on the inclusion and exclusion criteria presented in table 1. Before inclusion in this trial, PPSP patients are required to have undergone a negative orthopaedic workup. This constitutes an orthopaedic visit where mechanical prosthetic problems, joint infection, inflammatory or allergic response to implanted material and nerve damage are excluded. All assessments necessary for inclusion are performed as standard of care. After the acquirement of the informed consent (see online supplemental documents 1–3), the eligible patients will be enrolled in the run-in period.

The run-in period

A run-in period of approximately 1–3 months depending on the specific needs of the patient is planned to optimise the conservative care of the patients enrolled in the trial.

The run-in period includes education on OA or PPSP, physiotherapy following a standardised physiotherapy prescription, dietary weight management with possible referral to a dietician, self-efficacy and self-management programmes in patient organisations, use of gait aids and optimisation of the pharmacological treatment. All patients will be required to have undergone treatment

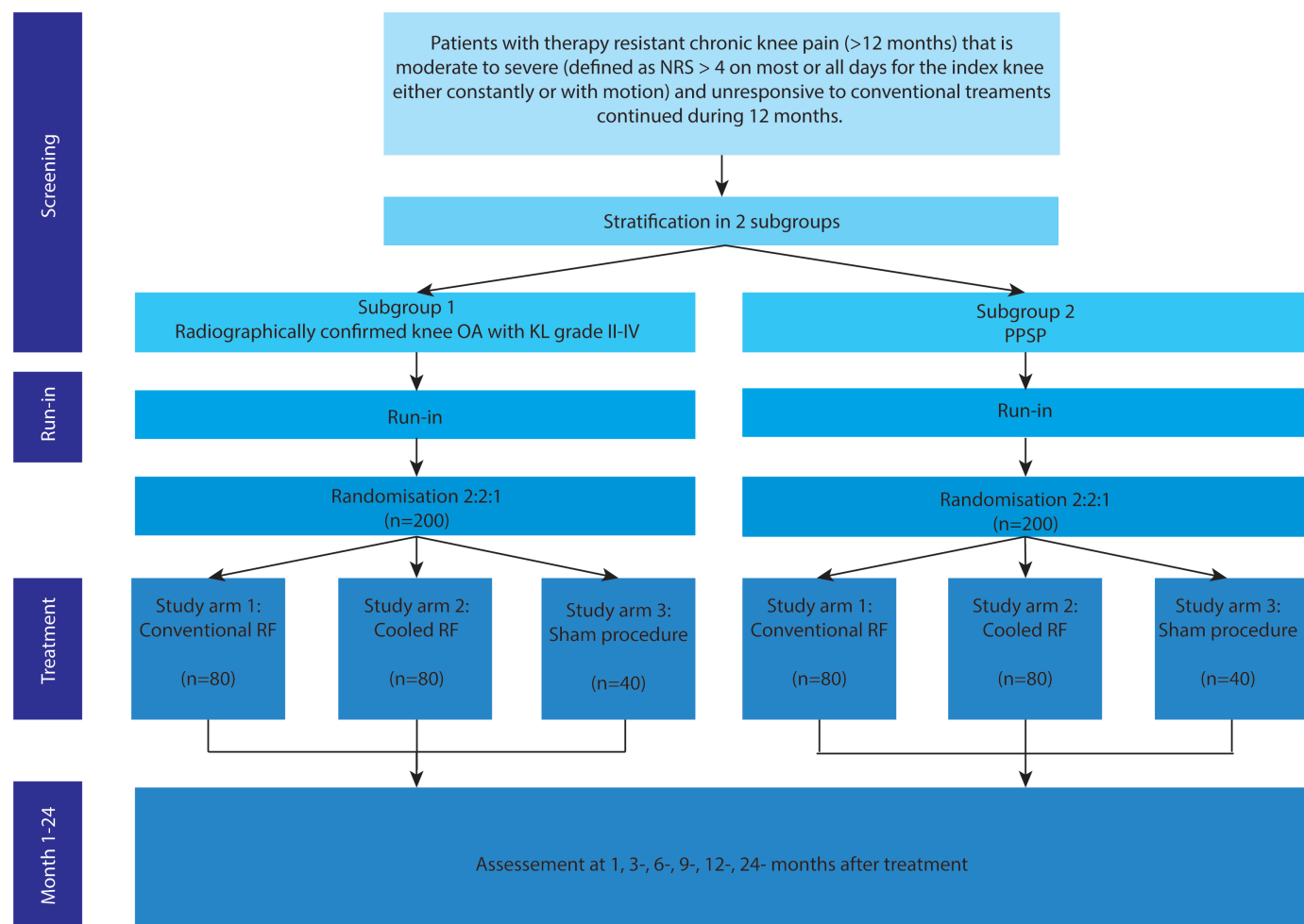


Figure 1 Schematic flow of the design of the randomised study comparing cooled RF to conventional RF to a sham procedure. KL, Kellgren-Lawrence; NRS, Numerical Rating Scale; OA, osteoarthritis; PPSP, osteoarthritis; RF, radiofrequency.

with the following medication for the knee pain before or during the run-in period if not medically contraindicated: topical and oral Non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), paracetamol, tramadol and duloxetine. At the end of the run-in period, the success of conservative treatment will be evaluated. The participant will proceed to the randomisation and study intervention phase if the mean Numerical Rating Scale (NRS) of the participant is >4 during the 4 days prior to the run-in evaluation contact. Baseline measurements will be gathered by a researcher.

Randomisation

Patients will be randomised on the day of study intervention through the CASTOR EDC application after stratification following the aetiology of pain into the OA or PPSP group. CASTOR is a web-based software designed for randomisation and data collection during clinical trials that protects the privacy of the participants, conforming to all applicable medical data privacy laws and regulations (GCP, 21 CFR Part 11, EU Annex 11, the European Data Protection Directive, ISO9001 and ISO27001/NEN7510). Patients will be assigned in a 2:2:1 ratio to receive either conventional RF intervention of the genicular nerves,

cooled RF intervention of the genicular nerves or sham procedure.

Blinding

The COGENIUS study is designed as a double-blind study: the participants and the outcome assessor will be blinded to the intervention group. The intervention team (pain physician performing the RF/sham intervention and the assisting nurse) will be the only persons that are aware of the allocation group. Special attention was given to the uniformisation of the procedure during the administration of the three study interventions. Therefore, all three interventions will be performed in the same operating room, using similar monitoring and patient positioning, similar vertical drape to hinder the vision of the patient, the communication with the participant will be similar, the length of procedure and the auditory information the participant will hear, will also be similar. Patients will not be systematically unblinded. Unblinding will be possible in case of a valid safety reason or after the termination of the study at 24 months postprocedure.

The blinding of each patient enrolled in this study will be tested at 1 month after randomisation. Patients will be asked to provide their 'best guess' of the intervention

Table 1 The inclusion and exclusion criteria used in the COGENIUS trial

Inclusion criteria	Exclusion criteria
Adult patients (age ≥ 18 years old)	Local or systemic infection (bacteraemia)
Chronic anterior knee pain (>12 months) that is moderate to severe (defined as NRS >4 on most or all days for the index knee either constantly or with motion at time of screening and, an average NRS score reported in the patient diary >4 at the end of the run-in period)	Evidence of inflammatory arthritis or an inflammatory systemic disease responsible for knee pain
Unresponsive to conventional treatments ongoing for at least 12 months prior to inclusion	Intra-articular injections (steroids, hyaluronic acid, platelet enriched plasma, ...) in the index knee during the 3 months prior to procedure
Only for knee OA patients: Radiologic confirmation of osteoarthritis of Kellgren-Lawrence grade 2 (mild), 3 (moderate) or 4 (severe)	Pregnant, nursing or planning to become pregnant
Only for patients with PPSP after TKA: a negative orthopaedic workup	Previous diagnosis of chronic widespread pain
	Patients with unstable psychosocial disorder
	Allergies to lidocaine, propofol, chlorhexidine
	Uncontrolled coagulopathy
	Uncontrolled immune suppression
	Patient is currently implanted with a neurostimulator
	Current radicular pain in index leg
	Previous conventional or cooled radiofrequency of the index knee
	Bilateral knee pain
	Patients who have a planned TKA in the near future
	Patients who are unwilling or mentally incapable to participate
	Participating in another clinical trial
NRS, Numerical Rating Scale; OA, osteoarthritis; PPSP, persistent postsurgical pain; TKA, total knee arthroplasty.	

allocation and to provide the confidence level of their guess (a five-point scale ranging from 'not at all' to 'extremely'). The success of blinding will be measured using a blinding index (BI) that ranges from -1 to 1 and measures the intervention-specific proportion of unblinded subjects considering the confidence in the guess.^{33 34}

Interventions

All patients will be placed in a supine position on a fluoroscopy table with the index knee flexed and will be monitored with pulse oximetry. Sedation with propofol can be administered if considered necessary so that the patient is comfortable and able to communicate and report the stimulation during the procedure adequately.

No diagnostic block is performed prior to the study intervention. The superomedial (SMG), the superolateral (SLGN) and the inferomedial (IMGN) genicular nerve will be targeted under sterile conditions using a high frequency linear ultrasound probe as depicted in figure 2.³⁵

For the SMGN, the transducer is placed in a coronal orientation over the medial side of the femur at the junction between the epiphysis and diaphysis of the femur. In case of visualisation of the SM genicular artery at this level

just above the bony cortex, the RF cannula will be placed directly next to this artery, otherwise the target is just anteriorly to the adductor tubercle at the posterior side of the femur. After the out-of-plane entry point is determined, the skin and soft tissues are anaesthetised with 1 mL lidocaine 2%. The cannula is inserted subcutaneously and the transducer is turned 90° into the transverse plane. The cannula is advanced anterior to posterior 'in plane' until contact is made with the bony cortex at the posterior half of the femur. An RF electrode is introduced in the cannula.

For the IMGN, the transducer is placed in a coronal orientation over the medial side of the distal knee to visualise the junction of the tibial medial epiphysis and diaphysis, the inferomedial genicular artery and the medial collateral ligament. In case the IM genicular artery is visualised below the medial collateral ligament and above the bony cortex, the RF cannula is targeted next to this artery, otherwise the physician will aim at the junction between the epiphysis and diaphysis under the medial collateral ligament. After the out-of-plane entry point of the needle is determined, the skin and soft tissues are anaesthetised with 1 mL lidocaine 2%. The cannula is inserted subcutaneously, and the transducer is turned 90°

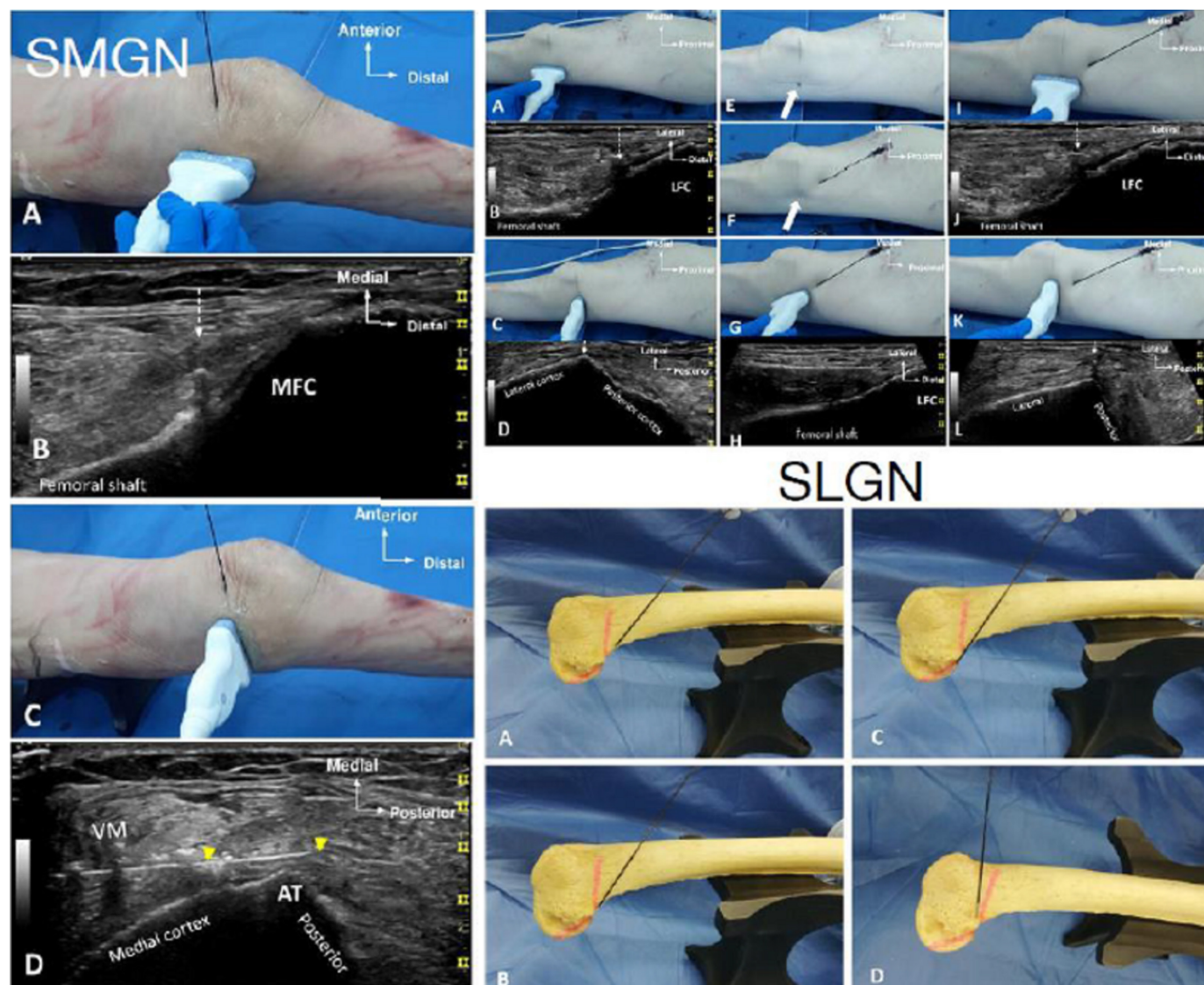


Figure 2 The ultrasound approach to target the SMGN and the SLGN. The procedure to target the IMGN is similar to the SMGN. The RF needle is marked with yellow arrows. The target point is marked with white arrows.³⁵ IMGN, inferomedial genicular nerve; RF, radiofrequency; SMGN, superomedial genicular nerve; SLGN, superolateral genicular nerve.

into the transverse plane. The cannula is advanced anterior to posterior ‘in plane’ until contact is made with the bony cortex at the centre of the tibia. An RF electrode is introduced in the cannula.

For the SLGN, the transducer is placed in a coronal orientation over the lateral side of the proximal knee at the junction between the epiphysis and diaphysis. In case the SL genicular artery is visible, the RF cannula is aimed next to the artery, otherwise the posterior side of the junction between the epiphysis and diaphysis of the femur is the target point. The transducer is centred to this target point and consecutively turned 45° into an oblique view. After the ‘in plane’ entry point of the needle is determined, the skin and soft tissue are anaesthetised with 1 mL lidocaine 2%. The RF cannula is inserted and advanced using an ‘in plane’ approach in the oblique plane until contact is made with the posterior side of the

bony cortex of the femur. An RF electrode is introduced in the cannula.

After all three cannulas are positioned, their proximity to the genicular nerves is tested using sensory stimulation (50 Hz). Paraesthesia should be present at a threshold of less than 0.5 V. Additionally, motoric stimulation (2 Hz) should confirm the absence of fasciculations below 1 V. Before study treatment, the position of the cannulas is controlled using fluoroscopy. First, an AP view is made, and the needle tip should be at the junction between the diaphysis and the epiphysis in proximity of the bony cortex. Second, a lateral view is made where the needle tip should be within the two middle quarters of the tibia width for the IMGN and within the posterior half of the femur width for the SMG and SLGN. After confirmation of needle position 1 mL of lidocaine 2% is injected close to each genicular nerve with the exception of the sham procedure.

Conventional RF of the genicular nerves

A 100 mm long, 18G straight RF introducer and an electrode with a 10 mm active tip is used during conventional RF to apply 80°C at the tip during 90 s for each genicular nerve.

Cooled RF of the genicular nerves

A 100 mm long, 17G straight RF introducer and an 18 G cooled electrode with a 4 mm active tip is used during cooled RF to apply 60°C at the tip and on average 80°C in the targeted tissue during 150 s for each genicular nerve.

The sham procedure

Each genicular nerve will be similarly targeted with an 18-gauge introducer using ultrasound. Subcutaneous local anaesthetic (1 mL lidocaine 2% per entry point) will be administered before introducer. Probe placement and sensory and motor testing will be applied similar as above mentioned. The interventional team will simulate the acquisition of fluoroscopic images and also the RF treatment by using a recording of the sound of the working RF generator.

Outcome measures

The chosen primary and secondary outcomes are chosen based on the OMERACT-OARSI and IMMPACT core outcome guidelines.^{36 37}

Primary outcome measures

The primary outcome is the total Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index score (WOMAC) at 6 months postintervention.³⁸ The WOMAC score is derived from a self-administered OA-specific validated questionnaire on pain, stiffness and physical functioning of the knee joint and ranges between 0 and 96 points with 96 indicating the highest possible disease burden. Per stratification, the WOMAC score of each RF groups will be compared with the score of the sham group and the WOMAC score of the cooled RF will be compared with the conventional RF group.

Secondary outcome measures

The secondary outcomes of the study are as follows: (1) the WOMAC score at 1-month, 3-month, 12-month and 24-month postintervention; (2) pain intensity assessed by the mean NRS (range 0–10) of the 4 days prior to each visit; (3) the proportion of patients with a pain reduction of at least 50% assessed by the NRS compared with baseline; (4) health-related quality of life assessed by the Euro-QoL-5 Dimensions-5 Levels (EQ-5D-5L); (5) physical functioning assessed by goniometry by using the CJOOrtho app, 'Timed Up and Go Test' and 6 min walk test; (6) mental health status assessed by the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and Pain Catastrophising Scale (PCS); (7) Patient Global Impression of Change (PGIC); (8) patient's satisfaction assessed by 7-point Likert scale; (9) medication use measured by the Medication Quantification Scale III (MQS III); (10) opioid dependence and (11) the incidence of related adverse events (AEs).^{39–45} All

the secondary outcomes will be measured and analysed at 1-month, 3-month, 6-month, 12-month and 24-month post-intervention. Extra information will be gathered on the EQ-5D-5L, MQS III, opioid dependence and related AE at 9 months after intervention for the health economic analysis. We defined certain AE of interest that will be systematically questioned. There are the following: post-operative pain (transient neuritis), infection, damage to collateral tissue (nervous tissue: eg, deafferentation dysesthesia, paralysis; blood vessel: eg, bruising or haematoma; ligaments: eg, pes anserine damage; skin: for example, superficial burns), failure of technique and allergy.

Additionally, in order to perform the health economic analysis data will be gathered on healthcare resource utilisation (including AEs, additional or reinterventions to the knee, pain medication, visits to a range of medical specialists and general practitioner visits) and productivity loss resulting from work absence and/or reduced labour input due to sickness assessed by the Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) questionnaire at baseline and at 3-month, 6-month, 9-month, 12-month and 24-month postintervention.^{46 47}

The analysis of these endpoints will be performed by means of the cross-sectional difference of the endpoints at 6, 12 and 24 months following the three comparisons similar to the primary endpoint (cooled RF vs sham, conventional RF vs sham and cooled vs conventional RF) and by means of an analysis of longitudinal changes for the whole follow-up of the study.

We chose to assess the proportion of patients with a pain reduction of at least 50% assessed by the NRS compared with baseline despite the fact that the IMMPACT guidelines recommend only a threshold of 30%.³⁷ This decision was made since a 50% threshold is the most used threshold in the clinical setting as well as in previous studies on RF on chronic knee pain. This choice will facilitate the comparison with the current literature.

Exploratory endpoints

This trial aims additionally to define the phenotype of patients suffering from PPSP in Belgium and the Netherlands as no large regional studies have been performed in this population and to assess the proportion of patients requiring additional interventions after RF treatment. The latter includes minimally invasive interventions (IA steroid injections, IA hyaluronic acid, platelet rich plasma infiltrations, repeat RF of the genicular nerves) and surgery (primary/revision TKA and other knee related surgery) and will be measured using the variable 'time to additional interventions' recorded at each time point.

Data collection and management

Follow-up is organised with online questionnaires (used at baseline, 1-month, 3-month, 6-month, 9-month, 12-month and 24-month postintervention), telephonic consultations (at the end of the run-in phase) and in-hospital visits at baseline, 1-month, 3-month, 6-month, 12-month and 24-month postintervention as shown in

Table 2 Table of trial procedures of the COGENIUS trial (also see online supplemental file)

Procedures	Baseline 3 days prior to T0 and the latest on T0	Intervention phase	Follow-up phase					
		T0	T1 (1MFU) 30 days post T0±3 days	T2 (3MFU) 90 days post T0±7 days	T3 (6MFU) 180 days post T0±7 days	T4 (9MFU) 9 months post T0±14 days	T5 (12MFU) 12 months post T0±14 days	T6 (24MFU) 24 months post T0±14 days
Eligibility assessment	x							
Randomisation	x							
Anthropometric measurements	x							
Concomitant medication (eg, MQS III, opioid dependence)	x		x	x	x	x	x	x
Medical history	x							
NRS	x		x	x	x		x	x
Previous or additional treatment of the knee	x		x	x	x	x	x	x
DN4	x							
WOMAC, HADS and PCS	x		x	x	x		x	x
EQ-5D-5L	x		x	x	x	x	x	x
Patient's satisfaction and PGIC			x	x	x		x	x
Functional tests (goniometry, Timed Up and Go Test and 6 min walk test)	x		x	x	x		x	x
Healthcare resource use questions				x	x	x	x	x
WPAI	x		x	x	x	x	x	x
Intervention		x						
Assessment of the success of the blinding procedure			x					
Adverse events		x	x	x	x	x	x	x
Monitoring of conservative therapy	x		x	x	x		x	x

NRS values after screening will be calculated as the mean value of the 4 previous days. Radiologic imaging for assessment of Kellgren-Lawrence is necessary only for patients who will be included in the OA group.
 DN4, Douleur Neuropathique 4 questionnaire; EQ-5D-L, EuroQoL-5D-5L; FU, follow-up; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; MFU, month follow-up; MQS III, Medication Quantification Scale III; NRS, Numerical Rating Scale; OA, osteoarthritis; PCS, Pain Catastrophising Scale; PGIC, Patients' Global Impression of Change; T, time point; WOMAC, Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index score; WPAI, Work Productivity and Activity Impairment questionnaire.

table 2 (and online supplemental table 1). Baseline data include demographic data (eg, age, sex, body mass index), medical history, information on the knee (eg, symptom duration, OA grade, presence of neuropathic pain assessed by the DN4), medication use, questionnaires (eg, WOMAC, HADS, PCS) and functionality tests (eg, Timed Up and Go Test, 6 min walk test). The data will be collected in an electronic case report form in CASTOR EDC in a pseudoanonymised manner and will be stored according to the current legal requirements.

Statistical plan

Sample size

The sample size was calculated to have 80% statistical power to detect a 10-point difference in the total WOMAC score between the compared groups with an estimated SD of 15 at 6 months after intervention. Ten

points is reported to be the minimally clinically relevant difference in the total WOMAC score. As we plan three comparisons (cooled RF vs sham, conventional RF vs sham and cooled RF vs conventional RF), the Bonferroni correction for multiple testing was used to adjust the alpha used for testing ($0.05/3=0.017$) the superiority hypotheses.⁴⁸ For each knee pain aetiology (OA and PPSP separately), given the 2:2:1 randomisation ratio and after adjustment for a drop-out rate of up to 10%, we plan to include 80 patients in the conventional RF group, 80 in the cooled RF group and 40 in the sham group adding up to 400 patients in total. To compute the sample size, we used the formula for computing sample sizes to detect a between-group difference on a continuous outcome.⁴⁹ To do the computation, we used R V.4.0.2 with the package Trial Size V.1.3.

Statistical analysis

All analyses will be performed according to the intention-to-treat principle (ITT) for each group apart (OA and PPSP). Baseline characteristics will be reported stratified by group. Continuous variables will be reported as mean and SD or median and first and third quartile, depending on the nature of the distribution. Categorical variables will be reported as count and percentage.

Missing data will be imputed using multiple imputation with fully conditional specification, using predictive mean matching to draw imputations for continuous variables. However, for longitudinal analyses, the original data before imputation will be used, taking the likely mechanism of missing data into account in the linear mixed-effects regression.

For the primary endpoint, analysis of variance (ANOVA) with post hoc tests adjusted for multiple testing using the Bonferroni correction will be used. The comparison will be considered statistically significant if the $p < 0.017$ ($0.05/3$).

The WOMAC score at 12 months and 24 months follow-up will also be analysed longitudinally as a secondary outcome using linear mixed-effects regression. Other continuous secondary outcome parameters (NRS, functional tests, EQ-5D-5L, HADS, PCS, MQS III, WPAI and healthcare resource use) will be reported using descriptive statistics and compared between groups at 6 months using ANOVA with post hoc tests, and longitudinal data using linear mixed-effects regression, similar to the primary outcome. PGIC will be dichotomised into intervention success (ie, scoring 'much improved' or 'very much improved') and compared between groups using Pearson's χ^2 test. Time to TKA in the OA group and time to additional intervention in both groups will be assessed within groups using Kaplan-Meier tables. For all secondary hypothesis testing, a conventional alpha of 0.05 will be used.

To assess the success of the double-blind procedure and thus the internal validity of this trial, we will report the BI values for all treatment arms.

All analyses will be performed in the latest version of R after collection of all the study data by a blinded statistical team assigned by the sponsor.

Health economic analysis

A health economic evaluation will be performed from a healthcare payer perspective following the Belgian guidelines, if appropriate.⁵⁰ Individual-level healthcare costs will be calculated using healthcare resource utilisation data collected during the trial. The most relevant healthcare elements include the initial intervention received, subsequent hospital visits, related AEs, additional or reinterventions to the index knee, pain medication, medical specialists and general practitioner visits. Belgian market prices or reimbursement fees will be used to value resource use. The measure of effectiveness is the quality-adjusted life-year (QALY). QALYs will be calculated using the area under the curve approach using the EQ-5D-5L scores.

A cost-utility analysis will be conducted using an ITT approach and cost-effectiveness will be expressed using an incremental cost-effectiveness ratio (ICER): the difference in costs divided by the difference in QALYs.⁵¹ Non-parametric bootstrapping techniques are used to address the uncertainty surrounding the differences in costs and effects, and to estimate the probability of (cooled) RF intervention being cost-effective for various willingness to pay thresholds for the ICER, presented in a cost-effectiveness acceptability curve. Several one-way sensitivity analyses will be performed to assess the robustness of results. Due to the expected benefit of (cooled) RF intervention on the ability to participate in society, an additional scenario analysis will include the cost-effectiveness estimate from a societal perspective, including productivity costs.

Assessment and management of risk of trial

The risk associated with the trial interventions is estimated to be comparable to the risk of standard medical care based on the following: (1) the RF equipment device has a CE Marketing Authorisation in Europe and it is used in this trial in accordance with its indication and (2) as COGENIUS is designed as a pragmatic trial, the other study procedures do not deviate from routine clinical practice in Belgium and The Netherlands, apart from the use of more standardised functional tests and questionnaires. These, however, do not add additional safety risks to the study subjects.

Patient and public involvement

Individual patients and patient representatives from three patient organisations (Vlaamse Reumaliga, VMCP and ReumaNet vzw) who represent patients with chronic knee pain and knee OA were involved in the formulation of the research question, design of the study and protocol development. The close collaboration resulted in among others: change of the randomisation rate from 1:1:1 to 2:2:1, formulation of comprehensible informed consent forms and trial information brochures and active participation of two patient experts in the trial steering committee of the COGENIUS as patient researchers.

Status of study

The first patient was enrolled in the study on 2 June 2022. The last patient his last visit is expected in 2026.

ETHICS AND DISSEMINATION

Ethics approval was obtained from the central Ethics Committee of the University of Antwerp (Number Project ID 3069-Edge 002190-BUN B3002022000025) and the Ethics committee of Maastricht University (Number NL80503.068.22-METC22-023) following national requirements and the separate ethics committees of each participating hospital. As such approval was consented from the following local ethics committees of the hospitals (reference number if provided): AZ Klina (N/A), UZ Leuven (S66382), AZ Maria Middelaers (MMS.2023.002),

UCL Saint-LUC (N/A), AZ Delta (N/A), AZ Groeninge (AZGS2022002), Hôpital Erasme-ULB (CTC-2022-055 P2022/108), Rijnstate (N/A), AZ Turnhout (N/A), Ziekenhuis Oost-Limburg (Z-2021109), Jessa Ziekenhuis (2022/002), CHR de la Citadelle (N/A) and CHU de Liège (N/A). The protocol has been reviewed by the funder (KCE) and by high-quality independent peer-review experts contacted by the funder. On completion, the results of the study will be published in high-quality open access peer-reviewed journals and will be submitted for presentation at national and international congresses of pain and orthopaedic scientific societies. The full study report will be accessible on ClinicalTrials.gov and results will be additionally disseminated in the COGENIUS website and websites of patient organisations. Substantial amendments that require review by EC will not be implemented until the EC grants a favourable opinion for the study.

DISCUSSION

The COGENIUS trial is designed to compare the effectiveness of conventional and cooled RF interventions versus a sham procedure in patients suffering from therapy-resistant chronic knee pain. To our knowledge, no previous powered randomised controlled trial reported this comparison in mentioned population. The design further allows the comparison of both RF treatments to each other and the evaluation of the cost-effectiveness of the RF treatments in two large populations: knee OA and PPSP after a total knee prosthesis.

Beside our aim to provide novel clinical information by this pragmatic trial, we addressed several topics relevant to chronic knee pain research during the design of the protocol. First, to include a representatively large population, recruitment of patients will happen in 2 countries and 15 hospitals in total assuring a wide geographical distribution. Small sample size is often reported to be a limitation of systematic reviews on RF. Second, we stringently incorporated a multimodal approach to treat knee pain in the protocol during run-in and patient follow-up. This was done conform to guidelines on the treatment of knee pain and also clinical practice increasing the external validity of the trial.^{9 11–13} The results of the trial will thus reflect the additional effect of RF treatment on top of optimal conservative care. Thirdly, the primary outcome of the COGENIUS is planned at 6 months and the total follow-up extends to 24 months. This contrasts with previously reported trials on RF of the genicular nerves where the primary endpoint is often at 3–6 months and follow-up averages around 6 months. There is a resulting controversy on the expected duration of the effect of RF due to a potential nerve regeneration.⁵² We aim to provide mid-term to long-term information on the effect of RF. Lastly, there is only a single study of Desai *et al* that reports a cost-effectiveness analysis. Lack of information on the cost-effectiveness of different RF treatments compared with each other and to usual care

prevents incorporation of RF in clinical decision-making algorithms and healthcare reimbursement strategies. We try to address these topics in the COGENIUS trial.

There are a few inherent limitations to the protocol of this trial. We opted to use no diagnostic block prior to the study intervention. This decision was based on the study of McCormick *et al* in which the standard prognostic block (1 mL of local anaesthetic and a 50% threshold of success) did not lead to improved outcomes. Furthermore, there are no prospective studies showing a better outcome with the use of prognostic genicular nerves blocks, multiple studies do not perform a prognostic block, and a prognostic block leads to additional patient discomfort and a potential risk of infection especially in PPSP patients post-TKA.^{53–56} The use of a 80% threshold for success could lead to better patient selection in the future, however, presently no prospective studies use this criterion.⁵⁷

Inherent to a relative new technique, there is still evolution in which the RF procedure is performed. Kim *et al* wonder whether it would be better to treat more nerves without answering the question.²² Despite this, a comparison of Fonkoue *et al* of an RF treatment between 3 and 5 genicular nerves showed no differences.⁵⁸ The anatomical targets for the genicular nerves during the RF procedure are also regularly updated to increase the chance of treatment success. We incorporated the revised anatomic landmarks of the SMGN and SLGN in this protocol. We concluded, however, that treating three genicular nerves most accurately reflects present clinical practice.

Author affiliations

¹Department of Anesthesiology, Intensive Care Medicine, Emergency Medicine and Multidisciplinary Pain Center, Ziekenhuis Oost-Limburg, Genk, Belgium

²Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Maastricht University Medical Center+, Maastricht, The Netherlands

³Faculty of Medicine and Life Sciences, Hasselt University, Hasselt, Belgium

⁴Department of Clinical Epidemiology and Medical Technology Assessment, Maastricht University Medical Center+, Maastricht, The Netherlands

⁵GRIT Belgian Sports Clinic, Leuven, Belgium

⁶Department of Anesthesia and Intensive Care Medicine, Liege University Hospital, Liege, Belgium

⁷Anesthesia and Perioperative Neuroscience Laboratory, GIGA-Consciousness Thematic Unit, GIGA-Research, Liege University, Liege, Belgium

⁸Department of Orthopaedic Surgery, CAPHRI School for Public Health and Primary Care, Maastricht University Medical Center+, Maastricht, The Netherlands

⁹Department of Public Health and Primary Care, Catholic University of Leuven Faculty of Medicine, Leuven, Belgium

¹⁰CEBAM (Belgian Centre for Evidence-Based Medicine), Leuven, Belgium

¹¹Clinical Trial Unit, Ziekenhuis Oost-Limburg, Genk, Belgium

Contributors TV conceived the study, designed the study protocol, provided domain knowledge expertise and clinical input, revised the manuscript and is co-chief investigator. AB conceived the study, designed the study protocol, provided domain knowledge expertise and clinical input and revised the manuscript. SVK designed the study protocol, provided statistical and epidemiological support and revised the manuscript. MK designed the study protocol, provided statistical and epidemiological support, aided with health economics analysis and revised the manuscript. JB provided domain knowledge expertise and clinical input and revised the manuscript. VB provided domain knowledge expertise and clinical input, revised the manuscript and is co-chief investigator. MS designed the study protocol, provided domain knowledge expertise and clinical input, revised the manuscript and is co-chief investigator. PE provided domain knowledge expertise and clinical

input and revised the manuscript. PV provided domain knowledge expertise and clinical input and revised the manuscript. KT designed the study protocol, provided support with grant application and clinical trial management and revised the manuscript. JVZ conceived the study, designed the study protocol, provided domain knowledge expertise and clinical input, revised the manuscript and is chief investigator. All authors have contributed substantially to the manuscript and agree with the content.

Funding This study (KCE-201255) is an independent research study funded by the Belgian Health Care Knowledge Centre under the KCE Trials Programme.

Disclaimer The views expressed in this publication are those of the author(s) and not necessarily those of Belgian Health Care Knowledge Centre.

Competing interests None declared.

Patient and public involvement Patients and/or the public were involved in the design, or conduct, or reporting, or dissemination plans of this research. Refer to the Methods section for further details.

Patient consent for publication Not applicable.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Supplemental material This content has been supplied by the author(s). It has not been vetted by BMJ Publishing Group Limited (BMJ) and may not have been peer-reviewed. Any opinions or recommendations discussed are solely those of the author(s) and are not endorsed by BMJ. BMJ disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on the content. Where the content includes any translated material, BMJ does not warrant the accuracy and reliability of the translations (including but not limited to local regulations, clinical guidelines, terminology, drug names and drug dosages), and is not responsible for any error and/or omissions arising from translation and adaptation or otherwise.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

ORCID iDs

Thibaut Vanneste <http://orcid.org/0000-0002-1920-8085>

Sander van Kuijk <http://orcid.org/0000-0003-2796-729X>

REFERENCES

- Treede R-D, Rief W, Barke A, *et al.* Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP classification of chronic pain for the International classification of diseases (ICD-11). *Pain* 2019;160:19–27.
- Safiri S, Kolahi A-A, Smith E, *et al.* Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990–2017: a systematic analysis of the global burden of disease study 2017. *Ann Rheum Dis* 2020;79:819–28.
- Kennedy S, Tambiah JRS, Lane NE. Osteoarthritis today: lost in translation. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2022;36:101810.
- Heidari B. Knee osteoarthritis prevalence, risk factors, pathogenesis and features: part I. *Casp J Intern Medicine* 2011;2:205–12.
- National Clinical Guideline Centre (UK). *Osteoarthritis: Care and Management in Adults*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2014.
- Vergne-Salle P. Management of neuropathic pain after knee surgery. *Joint Bone Spine* 2016;83:657–63.
- Willinger ML, Heimroth J, Sodhi N, *et al.* Management of refractory pain after total joint replacement. *Curr Pain Headache Rep* 2021;25:42.
- Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, *et al.* Osteoarthritis: A disease of the joint as an organ. *Arthritis & Rheumatism* 2012;64:1697–707. 10.1002/art.34453 Available: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.v64.6>
- Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet* 2019;393:1745–59.
- Kulkarni K, Karssiens T, Kumar V, *et al.* Obesity and osteoarthritis. *Maturitas* 2016;89:22–8.
- Block JA, Cherny D. Management of knee osteoarthritis: what internists need to know. *Rheum Dis Clin North Am* 2022;48:549–67.
- Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, *et al.* OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and Polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2019;27:1578–89.
- Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, *et al.* 2019 American college of rheumatology/arthritis foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Rheumatism* 2020;72:220–33.
- Weinstein AM, Rome BN, Reichmann WM, *et al.* Estimating the burden of total knee replacement in the United States. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95:385–92.
- Gunarathne R, Pratt DN, Banda J, *et al.* Patient dissatisfaction following total knee Arthroplasty: A systematic review of the literature. *J Arthroplasty* 2017;32:3854–60.
- Wylde V, Bruce J, Beswick A, *et al.* Assessment of chronic Postsurgical pain after knee replacement: A systematic review. *Arthritis & Rheumatism* 2013;65:1795–803. 10.1002/acr.22050 Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/toc/21514658/65/11>
- Conaghan PG, Peloso PM, Everett SV, *et al.* Inadequate pain relief and large functional loss among patients with knee osteoarthritis: evidence from a prospective multinational longitudinal study of osteoarthritis real-world therapies. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:270–7.
- Hunter DJ, Schofield D, Callander E. The individual and socioeconomic impact of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:437–41.
- Kingsbury SR, Gross HJ, Isherwood G, *et al.* Osteoarthritis in Europe: impact on health status, work productivity and use of Pharmacotherapies in five European countries. *Rheumatology* 2014;53:937–47.
- Bhatia A, Peng P, Cohen SP, Cohen SP. Radiofrequency procedures to relieve chronic knee pain: an evidence-based narrative review. *Reg Anesth Pain Med* 2016;41:501–10.
- Bistolfi A, Zorzo I, Rold I, *et al.* Radiofrequencies for painful total knee Arthroplasty: rationale and applications. *Phys Med Rehabil Res* 2017;2.
- Kim PY, Cohen SP. Genicular nerve blocks and radiofrequency ablation for knee osteoarthritis: more nerves, more questions. *Pain Med* 2021;22:1019–21.
- Fonkoué L, Behets C, Kouassi J-ÉK, *et al.* Distribution of sensory nerves supplying the knee joint capsule and implications for Genicular blockade and radiofrequency ablation: an anatomical study. *Surg Radiol Anat* 2019;41:1461–71.
- Prabjit A, Lenny R, Anuj B, *et al.* Radiofrequency procedures for the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review. *Pain Med* 2020;21:333.
- Huang Y, Deng Q, Yang L, *et al.* Efficacy and safety of ultrasound-guided radiofrequency treatment for chronic pain in patients with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Pain Res Manag* 2020;2020:2537075.
- Chou S-H, Shen P-C, Lu C-C, *et al.* Comparison of efficacy among three radiofrequency ablation techniques for treating knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *IJERPH* 2021;18:7424.
- Chen AF, Mullen K, Casambre F, *et al.* Thermal nerve radiofrequency ablation for the Nonsurgical treatment of knee osteoarthritis: A systematic literature review. *J Am Acad Orthop Surg* 2021;29:387–96.
- Cheppalli N, Bhandarkar AW, Sambandham S, *et al.* Safety and efficacy of Genicular nerve radiofrequency ablation for management of painful total knee replacement: A systematic review. *Cureus* 2021;13:e19489.
- Vanneste T, Belba A, Kallewaard JW, *et al.* Comparison of cooled versus conventional radiofrequency treatment of the Genicular nerves for chronic knee pain: a multicenter non-inferiority randomized pilot trial (COCOGEN trial). *Reg Anesth Pain Med* 2023;48:197–204.
- Kapural L, Minerali A, Sanders M, *et al.* Cooled radiofrequency ablation provides prolonged pain relief compared to traditional radiofrequency ablation: A real-world, large retrospective clinical comparison from a single practice. *J Pain Res* 2022;15:2577–86.
- Choi W-J, Hwang S-J, Song J-G, *et al.* Radiofrequency treatment relieves chronic knee osteoarthritis pain: A double-blind randomized controlled trial. *Pain* 2011;152:481–7.
- Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Revista Panam De Salud Publica Pan Am J Public Heal* 2015;38:506–14.
- Bang H, Ni L, Davis CE. Assessment of blinding in clinical trials. *Control Clin Trials* 2004;25:143–56.
- Bang H. Random guess and wishful thinking are the best blinding scenarios. *Contemp Clin Trials Commun* 2016;3:117–21.
- Fonkoué L, Stoeniu MS, Behets CW, *et al.* Validation of a new protocol for ultrasound-guided Genicular nerve radiofrequency ablation with accurate anatomical targets: Cadaveric study. *Reg Anesth Pain Med* 2021;46:210–6.
- Smith T, Conaghan PG, OMERACT-OARSI Hip and Knee Osteoarthritis Update Working Group. The OMERACT-OARSI core

- domain set for measurement in clinical trials of hip and/or knee osteoarthritis. *Rheumatology* 2019;58:981–9.
- 37 Dworkin RH, Turk DC, Peirce-Sandner S, *et al.* Research design considerations for Confirmatory chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* 2010;149:177–93.
 - 38 Collins NJ, Misra D, Felson DT, *et al.* Measures of knee function: International knee documentation Committee (IKDC) subjective knee evaluation form, knee injury and osteoarthritis outcome score (KOOS), knee injury and osteoarthritis outcome score physical function short form (KOOS-PS). *Arthritis Care Res* 2011;63:S208–28. 10.1002/acr.20632 Available: <http://doi.wiley.com/10.1002/acr.v63.11s>
 - 39 Haefeli M, Elfering A. Pain assessment. *Eur Spine J* 2006;15:S17–24.
 - 40 Bilbao A, García-Pérez L, Arenaza JC, *et al.* Psychometric properties of the EQ-5D-5L in patients with hip or knee osteoarthritis: reliability, validity and responsiveness. *Qual Life Res* 2018;27:2897–908.
 - 41 Steffen TM, Hacker TA, Mollinger L. Age- and gender-related test performance in community-dwelling elderly people: six-minute walk test, Berg balance scale, timed up & go test, and gait speeds. *Phys Ther* 2002;82:128–37.
 - 42 Smarr KL, Keefer AL. Measures of depression and depressive symptoms. *Arthritis Care Res* 2020;72:608–29. 10.1002/acr.24191 Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/toc/21514658/72/S10>
 - 43 Ikemoto T, Hayashi K, Shiro Y, *et al.* A systematic review of Cross-Cultural validation of the pain Catastrophizing scale. *Eur J Pain* 2020;24:1228–41.
 - 44 Ferguson L, Scheman J. Patient global impression of change scores within the context of a chronic pain rehabilitation program. *The Journal of Pain* 2009;10:S73.
 - 45 Gallizzi M, Gagnon C, Harden RN, *et al.* Medication Quantification scale version III: internal validation of detriment weights using a chronic pain population. *Pain Practice* 2008;8:1–4. 10.1111/j.1533-2500.2007.00163.x Available: <http://www.blackwell-synergy.com/toc/ppr/8/1>
 - 46 Bouwmans C, Roijen L, Koopmanschap MA, *et al.* Handleiding iMTA medical cost questionnaire (iMCQ). 2013.
 - 47 Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics* 1993;4:353–65.
 - 48 Chow S-C, Wang H, Shao J. *Sample Size Calculations in Clinical Research*. Chapman & Hall/CRC Biostatistics Series, 2003.
 - 49 Chow S-C. *Sample size calculation in clinical research*, 2nd edn. Chapman & Hall/CRC, 2008.
 - 50 Cleemput I, Neyt M, Sande S, *et al.* Belgische Richtlijnen Voor Economische Evaluaties en budget impact analyses: Tweede Editie. KCE report 183A D/2012/10273/52. *Health Technology Assessment (HTA)* 2012.
 - 51 Paulden M. Calculating and interpreting Icers and net benefit. *Pharmacoeconomics* 2020;38:785–807.
 - 52 Kapural L, Mekhail N. Radiofrequency ablation for chronic pain control. *Curr Pain Headache Rep* 2001;5:517–25.
 - 53 McCormick ZL, Reddy R, Korn M, *et al.* A prospective randomized trial of Prognostic Genicular nerve blocks to determine the predictive value for the outcome of cooled radiofrequency ablation for chronic knee pain due to osteoarthritis. *Pain Med* 2018;19:1628–38.
 - 54 San S, Aydın ON, Turan Y, *et al.* Which one is more effective for the clinical treatment of chronic pain in knee osteoarthritis: radiofrequency Neurotomy of the Genicular nerves or Intra-Articular injection *Int J Rheum Dis* 2018;21:1772–8.
 - 55 Qudsi-Sinclair S, Borrás-Rubio E, Abellan-Guillén JF, *et al.* A comparison of Genicular nerve treatment using either radiofrequency or analgesic block with corticosteroid for pain after a total knee Arthroplasty: A double-blind, randomized clinical study. *Pain Pract* 2017;17:578–88.
 - 56 El-Hakeim EH, Elawamy A, Kamel EZ, *et al.* Fluoroscopic guided radiofrequency of Genicular nerves for pain alleviation in chronic knee osteoarthritis: A single-blind randomized controlled trial. *Pain Physician* 2018;21:169–77.
 - 57 Chen Y, Vu T-NH, Chinchilli VM, *et al.* Clinical and technical factors associated with knee radiofrequency ablation outcomes: A multicenter analysis. *Reg Anesth Pain Med* 2021;46:298–304.
 - 58 Fonkoue L, Steyaert A, Kouame J-EK, *et al.* A comparison of Genicular nerve blockade with corticosteroids using either classical anatomical targets vs revised targets for pain and function in knee osteoarthritis: A double-blind, randomized controlled trial. *Pain Med* 2021;22:1116–26.

Supplementary information file

SPIRIT checklist

#2b Trial registration: data set, #3 Protocol version, #5b Roles and responsibilities: sponsor contact information

Data category	Information
Primary registry and trial identifying number	ClinicalTrials.gov NCT05407610
Date of registration in primary registry	6 June, 2020
Protocol version	4.1 19/10/2022
Secondary identifying numbers	- COGENIUS - Ethics Committee of University of Antwerp (Number Project ID 3069 - Edge 002190 - BUN B3002022000025) - Ethics committee of Maastricht University (Number NL80503.068.22 - METC22-023) - Sponsor number Z-2021109 - KCE trial number KCE20-1255
Source(s) of monetary or material support	Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE) Administrative Centre Botanique, Doorbuilding, Boulevard du Jardin Botanique 55, B-1000 Brussels, Belgium Trials@kce.fgov.be +32 (0)22 87 33 88
Primary sponsor	Ziekenhuis Oost Limburg AV Schiepse bos 6, 3600 Genk, Belgium Main contact person: Evi Theunissen Evi.theunissen@zol.be +32 (0)89 32 71 92
Contact for public queries	Katrien Tartaglia ctu@zol.be +32 (0)89 21 20 87
Contact for scientific queries	Katrien Tartaglia ctu@zol.be +32 (0)89 21 20 87
Public title	COMPARISON OF CONVENTIONAL AND COOLED RADIOFREQUENCY TREATMENT OF THE GENICULAR NERVES VERSUS SHAM PROCEDURE FOR PATIENTS WITH CHRONIC KNEE PAIN: PROTOCOL FOR A MULTICENTRE, DOUBLE BLIND, RANDOMISED CONTROLLED TRIAL.
Scientific title	COMPARISON OF CONVENTIONAL AND COOLED RADIOFREQUENCY TREATMENT OF THE GENICULAR NERVES VERSUS SHAM PROCEDURE FOR PATIENTS WITH CHRONIC KNEE PAIN: PROTOCOL FOR A MULTICENTRE, DOUBLE BLIND, RANDOMISED CONTROLLED TRIAL.
Countries of	Belgium

Data category	Information
recruitment	The Netherlands
Health condition(s) or problem(s) studied	Chronic knee pain due to therapy resistant osteoarthritis of the knee or persistent post-surgical knee pain after total knee arthroplasty.
Intervention(s)	Active comparator: cooled and conventional radiofrequency (RF) intervention of the superolateral, superomedial and inferomedial genicular nerves.
	Placebo comparator: sham procedure with placement of three needles in the subcutaneous area of the superolateral, superomedial and inferomedial genicular nerves with injection of local anaesthetic which will mimic the intervention(s) mentioned above.
Key inclusion and exclusion criteria	- Signed written informed consent - Adult patients (Age ≥ 18 years old) - Chronic anterior knee pain (> 12 months) that is moderate to severe - Unresponsive to conventional treatments ongoing for at least 12 months prior to inclusion. - Only for patients with OA: Radiologic confirmation of knee osteoarthritis of grade 2 (mild), 3 (moderate) or 4 (severe)
	- Local or systemic infection (bacteraemia) - Evidence of inflammatory arthritis or an inflammatory systemic disease responsible for knee pain - Intra-articular injections (steroids, hyaluronic acid, platelet enriched plasma, ...) in the index knee during the 3 months prior to procedure. - Pregnant, nursing or planning to become pregnant before the study intervention. Participants who become pregnant after the study intervention during the follow-up period will not be excluded - Chronic widespread pain - Patients with unstable psychosocial disorder - Allergies to products used during the procedure (lidocaine, propofol, chlorhexidine) - Uncontrolled coagulopathy defined as supratherapeutic dose of anticoagulation medication - Uncontrolled immune suppression - Participating in another clinical trial/investigation within 30 days prior to signing informed consent - Patient is currently implanted with a neurostimulator - Current radicular pain in index leg - Previous conventional or cooled radiofrequency of the index knee - Patients with bilateral knee pain - Patients who have a planned TKA in the near future - Patients who are unwilling or mentally incapable to complete the study questionnaires
Study type	Interventional
	Allocation: randomized intervention model. Participants will be randomly allocated to a conventional RF intervention, a cooled RF intervention or a sham procedure following a 2:2:1 ratio.

Data category	Information
	Parallel assignment masking: double blind (subject, caregiver, investigator, outcomes assessor)
	Primary purpose: To compare knee pain, stiffness, and function (expressed by total WOMAC score) in patients with chronic knee pain at 6 months.
Date of first enrolment	June 2022
Target sample size	400
Recruitment status	Recruiting
Primary outcome(s)	The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) score (range 0-96) at 6 months post-intervention.
Key secondary outcomes	- WOMAC score - Pain intensity expressed by the Numerical Rating Scale (NRS) (0-10) and the proportion of patients with a pain reduction of at least 50% compared to baseline - EuroQoL-5D-5L - Goniometry - Timed up and go test - 6- minute walk test - Hospital Anxiety and Depression Scale - Pain Catastrophizing Scale - Patient Global Impression of Patient’s satisfaction assessed by 7-point Likert scale - Medication Quantification Scale III - Opioid dependence - Incidence of related adverse events - Health care resource use - Productivity loss using the Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire

#5c Roles and responsibilities: sponsor and funder

Ziekenhuis Oost Limburg autonome verzorgingsinstelling (ZOL AV) shall act as sponsor of the Study, as defined in the Law of 2004, and shall assume all responsibilities and liabilities in connection therewith and procure the mandatory liability insurance coverage in accordance with the law of 2004. ZOL AV shall ensure that it shall be mentioned in the protocol, the informed consent forms and in other relevant communication with the study subjects or the regulatory authorities as sponsor of the study. ZOL AV acknowledges and agrees for the avoidance of doubt that KCE shall under no circumstances be considered as sponsor of the study or assume any responsibilities or liabilities in connection therewith, and ZOL AV shall make no representations whatsoever in this respect.

#5d Roles and responsibilities: committees

- 1.Principal Investigator (PI) of each participating centre:
- Checking for adverse events when participants attend for intervention / follow-up.
 - Using medical judgement in assigning seriousness, causality, and expectedness.
 - Ensuring that all Serious Adverse Device Effect (SADE) (including unexpected SADEs) are recorded and reported to the Sponsor within 24 hours of becoming aware of the event and provide further follow-up information as soon as available.

- Ensuring that Adverse Device Effects are recorded and reported to the Sponsor in line with the requirements of the protocol.
2. Chief Investigator (CI) / Co-Chief Investigator/ delegate:
- Clinical oversight of the safety of patients participating in the trial, including an ongoing review of the risk / benefit.
 - Using medical judgement in assigning seriousness, causality, and expectedness of SAEs where it has not been possible to obtain local medical assessment.
 - Using medical judgement in assigning expectedness of all reported SAEs.
 - Immediate review of all SAEs.
3. Sponsor:
- Central data collection and verification of adverse events according to the trial protocol.
 - Reporting safety information to the CI/Co-CI, delegate, or independent clinical reviewer for the ongoing assessment of the risk / benefit.
 - Reporting safety information to the independent oversight committees identified for the trial.
 - Reporting of ADE and SADE (including USADEs) to the Ethics Commission (EC) within required timelines.
 - Notifying Investigators of USADEs that occur within the trial.
 - The unblinding of a participant for the purpose of USADEs by unblinded responsible person.
 - Suspend the study if there is sufficient ground that continuation of the study will jeopardise subject health or safety. The sponsor will notify the EC without undue delay of a temporary halt including the reason for such an action. The study will be suspended pending a further positive decision by the EC.
4. Trial Steering Committee (TSC):
- To provide the overall supervision of the trial.
 - To monitor trial progress, conduct and advise on scientific credibility.
 - To carry the responsibility for deciding whether a trial needs to be stopped on grounds of safety or efficacy.
 - To oversee the performance of the study and discuss important topics in relation thereto.
 - Periodically reviewing safety data.
5. Independent Safety reviewer:
- Reviewing safety information presented yearly by means of the safety report.
 - Advising the Sponsor on suspension of the study if there is sufficient ground that continuation of the study will jeopardise subject health or safety.

#11b Interventions: modifications

As the radiofrequency treatment is performed only once, there are no criteria for discontinuing or modifying the intervention. All patients will receive the allocated interventions. During the follow-up, patients will not be actively offered a crossover option. However, if indicated and at participant's request, a repeat conventional RF could be performed after the primary endpoint at 6 months.

#15 Recruitment

Patients will be recruited by approximately 20 sites within a period of approximately 24 months. The recruitment rate will start slow due to the site initiation activities at each centre, which are performed in parallel during the first recruitment months. A feasibility study has been performed identifying centres who are experienced in performing the study intervention and in conducting research. Once the sites are up and running, we expect on average of 20 inclusions / month to reach an average inclusion of 240 inclusions/year. Taking a buffer into account, this should allow us to finish enrolment of the patient population within 24 months. Each site is on average estimated to see 2 potential patients per month of which 1 is eligible for the study.

Also, with the publication of monthly research letters to the participating sites and announcement through posters/leaflets of the COGENIUS-study in the outpatient departments, the inclusion process might be enhanced.

#16a Allocation: sequence generation

Randomisation will be performed via the CASTOR EDC application. The system will randomly assign the patient to one of the following intervention groups (2:2:1 ratio):

- Group 1: Conventional RF intervention of the genicular nerves, or
- Group 2: Cooled RF intervention of the genicular nerves, or
- Group 3: Sham procedure

The randomisation process has been set-up within each group (knee OA and knee PPSP) with variable block sizes.

#16c Allocation: implementation

During the consultation at the pain centre, the pain physician (Principal investigator of the COGENIUS trial (PI) or delegated physician) assesses the patient's potential eligibility for the study and, if applicable, provides all information regarding the study to the patient. The PI or delegated physician will enrol the patient in the trial and assign them to the intervention using the randomization procedure in the automated web-based system of CASTOR EDC.

#18b Data collection plan: retention

At any time during the study and without giving reasons, subjects may withdraw from the study at their own request. All efforts will be made to reduce the number of discontinuations as much as possible. Discontinuation of the study after receiving study intervention is not always the equivalent of withdrawal of informed consent. In cases where subjects indicate they do not want to continue, investigators must determine whether this refers to unwillingness to attend the follow-up visit, unwillingness to have telephone contact, unwillingness to have any contact with study personnel, or unwillingness to allow contact with a third party (e.g., family member, doctor) and collect the most possible data.

If a patient is lost to follow-up, every effort will be made to obtain follow-up information and if necessary, to determine the reason for loss to follow-up. The latter will be done by means of contact with the patient's primary physician, a telephone call and a letter to the subject requesting contact with the researcher for the reason for discontinuation of the study. The reason for loss to follow-up and date of loss to follow-up will be the only additional data that will be collected.

Patients that receive an intervention that deviates from the protocol will be followed up throughout the trial per protocol.

#19 Data management

All data relating to the trial must be recorded in the eCRF prepared by the Sponsor. Data reported in the electronic case report form (eCRF) will be in English, consistent with the source data or the discrepancies should be explained. All missing and ambiguous data will be queried. The study data will be transcribed by study personnel from the source documents onto an eCRF, within 5 working days of the subject's visit.

The Principal Investigator or delegated person must verify that all data entries in the eCRF are accurate and correct. All eCRF entries, corrections, and alterations must be made by the Investigator or other authorised study-site personnel.

COGENIUS uses an eCRF to collect the data which will be used to perform statistical analysis for the trial. The CRF has been constructed to ensure:

- adequate data collection
- proper audit trails will be kept to demonstrate the validity of the trial (both during and after the trial)
- that only the data required by the protocol are captured in the CRF

An annotated CRF is developed with coding convention as will be used in the database. At the end of the trial a copy of the CRF of each enrolled patient will be provided to the Principal Investigator for archiving. The principal investigator is responsible to keep records of all participating patients (sufficient information to link records e.g., CRFs, hospital records and samples), all original signed informed consent forms and copies of the CRF pages.

During the study, the patient will be asked to complete several questionnaires on paper or electronically. If the patient decides to complete the questionnaires on paper, the paper will contain source data and this data will be transferred by the PI or delegated person to the eCRF. If the patient decides to complete the questionnaires electronically, the PI or delegated person will provide these questionnaires via CASTOR to the patient prior to a study visit.

Data handling and record keeping

All collected study data will be recorded and stored in the electronic the case report form (eCRF) created with the CASTOR® software. To protect the privacy of the participants, all collected data will be encoded. Following the creation of a new study record in the eCRF, a study specific patient code will be created. The code will consist of a code specific for the site of recruitment (i.e. 01, 02 etc), the abbreviation of the study (COG), and an incremental 3-digit number per centre (starting from 001 in order of inclusion). Examples of study codes could be 01-COG-023 or 02-COG-008.

CASTOR® complies with all applicable medical data privacy laws and regulations: GCP, 21 CFR Part 11, EU Annex 11, the European Data Protection Directive, ISO9001, and ISO27001/NEN7510.

All other data collected that is not/cannot be stored in the eCRF (i.e., paper notes, signed ICFs etc.) are stored in the local investigator site file, which is stored behind a locked environment which is only accessible by the local PI or delegated study person.

All handling of data will be in agreement with the 'EU General Data Protection Regulation' and the implementing law of Belgium and the Netherlands

The Principal Investigator will be responsible for data entry and the quality of the data at his/her hospital.

The sponsor will be responsible for the data analysis.

Detailed information regarding data handling and record keeping is provided in the Data Management Plan.

Access to Data

Only the local PI and local delegated study person have access to the key linking the individual patient to the study patient code. At no point will the key leave the local study site. Access to the decoded data can be necessary to for controlling and monitoring purposes.

Direct access will be granted to authorised representatives from the Sponsor, host institution and the national (e.g. in the Netherlands: Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ), In Belgium: Federal agency for medicines and health products (FAMHP) and international regulatory authorities to permit trial-related monitoring, audits, and inspections. No data will be shared with countries outside of the EU.

Archiving

The encoded study data will be archived for research purpose in relation to publications related to this study.

Archiving will be authorised by the Sponsor following the submission of the clinical study report.

It is the responsibility of the Principal Investigator at each site to ensure all essential trial documentation (e.g., GCP certificates, training logs, delegation logs, etc.) and source records (e.g., signed Informed Consent Forms, patients' hospital notes, etc.) at their site are securely retained as long as required by the national regulations (i.e. 10 years for Belgium and 15 years for the Netherlands) following termination of the trial.

The sponsor will be responsible for archiving the Trial Master File (including the CRF documents and trial database) as long as required by the national regulations (i.e. 10 years for Belgium and 15 years for the Netherlands) following termination of the trial.

Therefore, all essential documents will be archived for a minimum period after completion of trial as required by the applicable legislation.

Archived data may be held on electronic record, provided that media back-up exists, hard copies can be obtained, if required and measures are taken to prevent accidental or premature loss or destruction of data.

#21a data monitoring committee

The Investigator will permit direct access to Trial data and documents for the purpose of monitoring, audits and/or inspections by authorised entities such as but not limited to: the Sponsor or its designees and competent regulatory or health authorities. As such eCRFs, source records and other Trial related documentation (e.g., the investigator site file, pharmacy records, etc.) must be kept current, complete, and accurate at all times.

Monitoring

In accordance with ICH-GCP E6(R2) the Sponsor is responsible for monitoring the Trial to ensure compliance with GCP and current legislation, and to verify, among other requirements, that proper written informed consent has been obtained and documented, that the Trial procedures have been followed as shown in the approved protocol, and that relevant Trial data have been collected and reported in a manner that assures data integrity. Therefore, Source Data will be compared with the data recorded in the eCRF. Remote and on-site monitoring of the Trial will be performed by qualified individuals (independent from the site Trial staff) according to the monitoring plan. The Investigator/Participating Site will permit direct access to the Trial data and corresponding Source Data and to any other Trial related documents or materials to verify the accuracy and completeness of the data collected. More details about the monitoring strategy are described in the Trial specific Monitoring Plan (MP). The Trial Monitoring Plan has been developed and agreed by the Trial Management Group based on the trial risk assessment which will be done by exploring the trial dataset or performing site visits.

#21b data monitoring interim analysis + #23 auditing

There will be no interim analysis.

The role of the TSC is to provide the overall supervision of the trial. The trial steering committee (TSC) monitors trial progress, conducts and advises on scientific credibility. The TSC will consider and act, as appropriate, and ultimately carries the responsibility for deciding whether a trial needs to be stopped on grounds of safety or efficacy. The trial steering committee (TSC) will meet on average 3 times per year the first year and twice each year after that. The TSC is composed of the chief investigator, co-chief investigator, the trial statistician, the trial coordinator, two independent experts, a physiotherapist specialised in knee rehabilitation, a representative of other participating centres, up to 2 patients or members of the patient organisations, 1 representative of the sponsor, 1 representative of the funder. KCE shall have the right (but not the obligation) to be present at each TSC meeting. Details of the final members of the TSC, their responsibilities, number of meetings and reporting procedures can be found in the TSC charter.

Trial management group (TMG)

The TMG includes those individuals responsible for the day-to-day management of the trial, such as the CI, co-CI, TC, statistician, and data manager. The role of the group is to monitor all aspects of the conduct and progress of the trial, to ensure that the protocol is adhered to and to take appropriate action to safeguard the participants and the quality of the trial itself.

Data Safety Monitoring Committee (DSMC)

Given the nature of this study a DSMC is not required based on the FDA guidance document, "Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees" and EMA guideline "Guideline on data monitoring committees". Monitoring of the data is important and will be performed by a clinical research monitor (Clinical Trial Unit - ZOL) and an independent safety reviewer.

#27 confidentiality

All investigators and trial site staff must comply with the requirements of the Regulation (EU) 2016/679 of April 27, 2016 of the European Parliament and the Council Concerning the protection of individuals with regard to the processing of personal data and the free movement of such data and repealing Directive 95/46/EC (General Data Protection Regulation), the European Privacy Act of 8 December 1992 on the protection of privacy in relation to the processing of personal data and, as of the 5th of September 2018 the Law of 30 July 2018 related to the protection of natural persons with regard to the processing of personal data, the Law of 22 August 2002 related to the rights of patients, including their respective Royal Decrees), with regards to the collection, storage, processing, and disclosure of personal information and will uphold the Act's core principles.

Therefore:

personal information will be collected, kept secure, and maintained at the participating centers in a way that is conform all regulation concerning privacy the creation of coded, depersonalised data where the participant's identifying information is replaced by an unrelated sequence of characters secure maintenance of the data and the linking code in separate locations using encrypted digital files within password protected folders and storage media limiting access to the minimum number of individuals necessary for quality control, audit, and analysis with a list of persons who have access to data, and all this conform the regulation concerning privacy the confidentiality of data will be preserved when the data are transmitted to sponsors and coinvestigators the data will be stored as long as required by the national regulations (i.e. 10 years for Belgium and 15 years for the Netherlands). The data custodian is the sponsor.

Supplemental Table 1 Table of trial procedures of the COGENIUS trial. NRS values after screening will be calculated as the mean value of the 4 previous days. Radiologic imaging for assessment of Kellgren Lawrence is necessary only for patients who will be included in the OA group. *NRS, numerical rating scale; DN4, douleur neuropathique 4 questionnaire; WOMAC, Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index score; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; PCS, Pain Catastrophizing Scale; EQ-5D-L, EuroQoL-5D-5L; PGIC, Patients' Global Impression of Change; WPAI, Work Productivity and Activity Impairment questionnaire; T, timepoint; FU, Follow-up.*

Procedures	Screening Phase		Run-in Phase		Intervention Phase	Follow-up Phase					
	Pre-screening	Screening	Run-in evaluation consultation	Baseline	T0	T1 (1MFU) 30 days post T0 ± 3d	T2 (3MFU) 90 days post T0 ± 7d	T3 (6MFU) 180 days post T0 ± 7d	T4 (9MFU) 9 months post T0 ± 14d	T5 (12MFU) 12 months post T0 ± 14d	T6 (24MFU) 24 months post T0 ± 14d
Informed consent		x									
Eligibility assessment	x	x	x	x							
Randomisation				x							
Demographic data		x									
Anthropometric measurements		x		x							
Concomitant medication (e.g. MQS III, opioid dependence)		x		x		x	x	x	x	x	x
Medical history				x							
NRS		x	x			x	x	x		x	x
Radiologic imaging		x									
Previous or additional treatment of the knee		x		x		x	x	x	x	x	x
DN4		x		x							
WOMAC, HADS, and PCS				x		x	x	x		x	x
EQ-5D-5L				x		x	x	x	x	x	x
Patient's satisfaction and PGIC						x	x	x		x	x
Functional tests (Goniometry, Timed up and go test, and 6-minute walk test)				x		x	x	x		x	x
Health care resource use questions							x	x	x	x	x
WPAI				x		x	x	x	x	x	x
Intervention					x						
Assessment of the success of the blinding procedure						x					
Adverse events					x	x	x	x	x	x	x
Monitoring of conservative therapy			x	x		x	x	x		x	x

COGENIUS TRIAL Informed Consent

**COGENIUS Trial**

Comparaison du traitement par radiofréquence conventionnelle et refroidie des nerfs géniculés par rapport à une procédure fictive chez les patients souffrant de douleurs chroniques du genou : une étude contrôlée, randomisée, multicentrique et en double aveugle

Numéro de l'étude:	Z-2021109
Promoteur de l'étude:	Ziekenhuis Oost Limburg AV Schiepse bos 6, 3600 Genk, Belgium
Bailleur de fonds de l'étude	Centre fédéral d'expertise des soins de santé
Nom du centre de l'étude:	...
Adresse principale du centre de l'étude:	...

COGENIUS TRIAL Informed Consent

Qui contacter en cas de questions ?

Nom	Fonction	En cas de	Coordonnées de contact
Nom de famille, prénom	Investigateur principal du centre de l'étude	Informations, problèmes ou préoccupations	E-mail, N° de téléphone
	Personnel de l'étude	Informations, problèmes, préoccupations, questions relatives à vos droits en tant que participant à une étude	N° de téléphone
	Contact en cas d'urgence	Urgence	N° de téléphone
	Médiateur des droits du patient	Préoccupations relatives à vos droits en tant que participant à une étude	N° de téléphone
Ethias Siège Flamand Prins-Bisschopssingel 73, 3500 Hasselt Florian Pirard Head of Property & Liability Underwriting Public & Corporate	Compagnie d'assurances du promoteur	En cas de désaccord ou de réclamation concernant un sinistre	Tel. 011 28 21 11 Fax 011 85 63 10 Police n°. 45.388.767
	Délégué à la protection des données du centre de l'étude	Questions relatives à la confidentialité de vos données	N° de téléphone E-mail : e-mail
	Autorité belge de protection des données	Plaintes relatives à la confidentialité de vos données	contact@apd-gba.be Tel. 02 274 48 00

COGENIUS TRIAL Informed Consent

Sommaire:

COGENIUS TRIAL	1
Qui contacter en cas de questions ?.....	2
L'ÉTUDE EN QUELQUES MOTS.....	5
CHAPITRE I - DESCRIPTION DE L'ÉTUDE ET DE VOS DROITS EN TANT QUE PARTICIPANT	7
1. Pourquoi réalisons-nous cette étude?	7
2. Pourquoi me demande-t-on de participer?.....	7
3. Suis-je obligé de participer à une étude clinique ?.....	8
4. Que se passera-t-il pendant l'étude ?	8
5. Vais-je tirer un bénéfice de l'étude ?	9
6. Quels sont les risques et les désagréments potentiels liés à la participation à l'étude ?	10
6.1. Quels sont les effets secondaires possibles du traitement par radiofréquence conventionnelle ou refroidie ou du traitement fictif?	10
6.2. Quels sont les risques ou les désagréments potentiels des examens prévus pendant l'étude ? ...	11
6.3. Est-ce que je peux prendre d'autres médicaments pendant l'étude ?	11
6.4. Ma participation à l'étude aura-t-elle d'autres répercussions sur mes activités quotidiennes ? ...	12
6.5. Est-ce que je peux ou est-ce que ma partenaire peut tomber enceinte ou allaiter pendant la durée de l'étude ?	12
7. Qu'en est-il si quelque chose se passe mal pendant l'étude ?.....	12
8. Qu'en est-il si d'autres options de traitement ou de nouvelles informations sur le traitement à l'étude sont rendues disponibles pendant l'étude ?.....	13
9. Peut-il être prématurément mis fin à ma participation à l'étude ?	13
9.1. Vous décidez de retirer votre consentement.....	13
9.2. L'investigateur décide de mettre fin à votre participation à l'étude.....	14
9.3. D'autres entités peuvent interrompre ou mettre fin à l'étude	14
10. Quel traitement vais-je recevoir après ma participation à l'étude ?	14
11. Ma participation à l'étude entraînera-t-elle des frais supplémentaires pour moi ?	14
11.1. Examens et traitements pris en charge par le promoteur	14
11.2. Autres dépenses prises en charge par le promoteur	16
12. Quelles sont les données collectées sur moi pendant l'étude et qu'en adviendra-t-il ?	16
12.1. Quelles données sont collectées et traitées pendant l'étude ?	16
12.2. Comment l'investigateur traite-t-il mes données à caractère personnel ?.....	16
12.3. Qu'advient-il des informations me concernant recueillies pendant l'étude ?	16
12.4. Comment mes données seront-elles traitées ?	17
12.5. Est-ce que j'ai accès à mes données collectées et traitées pendant l'étude et est-ce que je peux les rectifier ?	18

Document d'information et consentement éclairé version 2.0, du 01/04/2022, page 3 sur 25

Model Version 1.0 approuvé par le WG ICF - 27/06/2019

COGENIUS TRIAL Informed Consent

12.6. À part l'investigateur et son personnel, qui d'autre a accès à mes données à caractère personnel?
18

12.7. Qu'advient-il des résultats de l'étude? 18

12.8. Mes données seront-elles utilisées à d'autres fins que l'étude à laquelle je participe? 19

12.9. Combien de temps mes données seront-elles conservées? 19

13. Qui a révisé et approuvé les documents de l'étude ? 19

CHAPITRE II - CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ 20

PARTICIPANT 20

TÉMOIN IMPARTIAL / INTERPRÈTE (Réf.) 22

INVESTIGATEUR 23

GLOSSAIRE 24

RÉFÉRENCES..... 25

COGENIUS TRIAL Informed Consent

L'étude en quelques mots

Madame, Monsieur,

Vous souffrez depuis plus d'un an d'une **arthrose au niveau du genou douloureuse** ou de **douleurs persistantes après la pose d'une prothèse totale du genou**. Les traitements classiques ne vous aident pas assez. C'est pourquoi nous vous invitons à **participer à cette étude clinique**, où nous étudions si nous pouvons soulager la douleur au niveau du genou par un traitement électrique par radiofréquence (RF). La radiofréquence est une forme de courant électrique. Pendant ce traitement, **3 aiguilles** sont placées à proximité du genou. Grâce à elles, un courant électrique est délivré près des **nerfs responsables de la transmission des signaux de la douleur** du genou au cerveau. Ceci entraîne un blocage de la conduction de la douleur.

Avant que vous n'acceptiez de participer à cette étude, nous vous informons d'abord de son contenu, de sa conception et des avantages et risques éventuels. De cette façon, vous pourrez décider vous-même si vous souhaitez participer. Cette démarche s'appelle « **le consentement éclairé** ».

Dans cette étude, **deux formes de traitement par radiofréquence** des nerfs du genou seront étudiées : le traitement conventionnel (classique) et le traitement par radiofréquence refroidie. Ces deux traitements seront comparés à un traitement fictif (mise en place des aiguilles, mais sans radiofréquence). Le traitement que vous recevrez sera tiré au sort. Il n'y a qu'une chance sur cinq que vous receviez le traitement factice.

En pratique, votre participation à l'étude comprendra d'abord une période de rodage, au cours de laquelle le traitement conservateur de votre douleur au genou sera optimisé. Ce traitement conservateur comprendra la kinésithérapie, l'apprentissage de techniques d'autogestion, l'optimisation de vos médicaments contre la douleur et l'adoption d'une bonne hygiène de vie (réduction de poids si nécessaire). Cette période de rodage est indispensable pour participer à l'étude. Si, après cette période de rodage, il apparaît que les douleurs au genou ont diminué à la suite du traitement conservateur, le médecin traitant peut décider que vous cessiez de participer à l'étude. A l'issue de cette période si les douleurs ne se sont pas améliorées, vous recevrez soit le traitement par radiofréquence, soit le traitement factice.

Tous les traitements peuvent avoir **des effets indésirables**. Si des effets indésirables ou de nouveaux problèmes de santé surviennent pendant votre participation à l'étude, vous devez dans tous les cas les signaler au personnel de l'étude. Le promoteur de l'étude, l'hôpital Oost-Limburg, a souscrit à cet effet **une assurance** pour cette étude.

Si vous acceptez de participer à l'étude, **aucun examen complémentaire ne sera nécessaire**. Votre participation à cette étude **durera en moyenne 27 mois** : 1° la période de rodage de maximum 3 mois ; 2° le traitement par radiofréquence (1 jour) ; 3° la période de suivi de 2 ans.

Toutes les visites et traitements que vous allez subir dans le cadre de cette étude sont **pris en charge par le promoteur** pour vous. Tous les autres examens et traitements que vous auriez autrement reçus si vous n'aviez pas participé, doivent être **payés par l'assurance maladie et vous-même**.

Les données collectées au cours de cette étude **seront traitées de manière confidentielle**.

Une chose doit être soulignée avec force : vous n'êtes pas obligé de participer à cette étude. De même si vous avez commencé l'étude, vous pouvez interrompre votre participation à tout moment.

Document d'information et consentement éclairé version 2.0, du 01/04/2022, page 5 sur 25

Model Version 1.0 approuvé par le WG ICF - 27/06/2019

COGENIUS TRIAL Informed Consent

L'étude a été approuvée par plusieurs comités d'éthique, mais ce n'est pas parce qu'ils ont approuvé cette étude que vous devez vous sentir obligé d'y participer.

Si vous consentez à participer, merci de signer le formulaire de consentement éclairé. Vous recevrez un exemplaire signé et daté du formulaire. Il est très important, si vous donnez votre permission, que vous coopériez et suiviez les instructions données par le personnel de l'étude. Vous recevrez également une "carte d'urgence" indiquant que vous participez à un essai clinique.

Maintenant que vous avez une idée de ce qu'implique cette étude, vous pouvez lire à votre guise les autres pages de ce document. Si vous le souhaitez, vous pouvez discuter de cette étude avec d'autres personnes de confiance (tels que votre médecin, votre famille ou vos amis). Le personnel de l'étude est également disponible s'il y a des choses qui ne sont pas claires. Il est de notre devoir de nous assurer que vous compreniez tout correctement.

Cordialement,

L'équipe de recherche

COGENIUS TRIAL Informed Consent

CHAPITRE I - DESCRIPTION DE L'ÉTUDE ET DE VOS DROITS EN TANT QUE PARTICIPANT

1. Pourquoi réalisons-nous cette étude?

Nous vous invitons à participer à une étude clinique (ci-après appelée « étude ») qui évaluera l'intervention de l'étude, la radiofréquence (RF) des nerfs du genou, chez des patients qui souffrent de douleurs chroniques du genou causées par de l'arthrose ou des douleurs persistantes après la pose d'une prothèse totale de genou.

Le but de cette étude est d'en apprendre davantage sur :

- L'effet de l'intervention de l'étude sur la douleur au genou, la fonction du genou, la qualité de vie, la santé mentale et l'utilisation des ressources des soins de santé.
- Les effets secondaires de l'intervention de l'étude.

Si l'étude montre que l'un des traitements fonctionne mieux que les autres, les données de l'étude pourront ensuite être utilisées pour déterminer si le rapport qualité-prix est également meilleur.

2. Pourquoi me demande-t-on de participer?

Votre médecin a constaté que vous souffrez de douleurs chroniques au genou causées par de l'arthrose ou de douleurs persistantes après la pose d'une prothèse totale de genou.

On vous demande de participer à cette étude car : 1° vous êtes âgé de 18 ans ou plus et 2° vous souffrez de douleurs chroniques au genou qui ne s'améliorent pas suffisamment avec les traitements standards.

Par contre, si vous remplissez l'un des critères suivants, vous n'êtes pas apte à participer à cette étude :

- Vous avez une infection locale ou systémique (générale).
- La cause de votre douleur au genou est une inflammation de l'articulation du genou, causée par une maladie rhumatismale.
- Vous avez reçu une injection/infiltration dans votre genou moins de 3 mois avant l'intervention de l'étude.
- Vous êtes enceinte, allaitez ou planifiez une grossesse avant l'intervention de l'étude.
- Vous souffrez de douleurs chroniques diffuses.
- Vous souffrez d'une maladie mentale/psychiatrique instable, c'est-à-dire non traitée ou avec un traitement introduit/modifié depuis moins de 3 mois. Une maladie mentale/psychiatrique est une combinaison de problèmes psychologiques et sociaux qui entraînent des plaintes physiques.
- Vous êtes allergique à un ou plusieurs des produits utilisés lors de l'intervention de l'étude (lidocaïne, propofol, chlorhexidine).
- Vous avez un trouble de la coagulation qui contre-indiquent les interventions percutanées.
- Vous avez un déficit immunitaire.
- Vous participez à une autre étude clinique.
- Vous avez un neurostimulateur implanté.
- Vous avez une douleur irradiante dans la jambe du côté de votre douleur au genou.

Document d'information et consentement éclairé version 2.0, du 01/04/2022, page 7 sur 25

Model Version 1.0 approuvé par le WG ICF - 27/06/2019

COGENIUS TRIAL Informed Consent

- Vous avez déjà été traité par radiofréquence conventionnelle ou refroidie au même genou.
- Vous avez des douleurs modérées à sévères dans les deux genoux.
- La pose d'une prothèse totale de genou est déjà planifiée.
- Vous ne voulez pas ou vous ne sentez pas capable moralement de remplir les questionnaires.

L'investigateur ou le personnel de l'étude discutera avec vous des conditions à remplir pour être autorisé à participer à l'étude.

3. Suis-je obligé de participer à une étude clinique ?

Votre participation à une étude est volontaire et doit rester libre de toute contrainte. Cela signifie que vous avez le droit de ne pas y participer ou de vous retirer de l'étude, à n'importe quel moment, sans devoir fournir de justification et cela même si vous aviez préalablement accepté d'y participer. Votre décision n'affectera pas votre relation avec l'investigateur ou votre médecin traitant, ni la qualité de vos soins médicaux futurs.

Si d'autres traitements contre votre douleur chronique au genou sont disponibles, l'investigateur ou son délégué en discutera avec vous. Cela pourrait concerner les traitements suivants : pose d'une prothèse totale de genou en cas d'arthrose.

Si vous ne participez pas à cette étude, vous seriez également éligible au traitement par radiofréquence conventionnelle, qui sera également effectué si vous ne participez pas à l'étude. Par contre, le traitement par radiofréquence refroidie est nouveau et peu utilisé en pratique clinique actuellement.

Seul un genou peut être traité dans cette étude. Si nécessaire, vous pourrez évidemment être traité pour votre autre genou pendant la phase de suivi de l'étude.

4. Que se passera-t-il pendant l'étude ?

Cette étude comprendra environ 400 participants, recrutés dans toute la Belgique et aux Pays-Bas, dont environ 360 viennent de Belgique et 40 des Pays-Bas.

Cette étude est une étude randomisée. Cela signifie qu'un programme informatique décidera de manière aléatoire quel des 3 traitements vous recevrez. Il y a 1) 40 % de chances d'être affecté au traitement par radiofréquence conventionnelle, 2) 40 % de chances d'être affecté au traitement par radiofréquence refroidie et 3) 20 % de chances d'être affecté au traitement fictif (= placebo). Ni vous, ni l'ensemble du personnel de l'étude ne saurez à quel groupe de traitement vous avez été affecté, à l'exception du médecin qui effectuera l'intervention de l'étude. Cette randomisation et le fait que vous et le personnel de l'étude ne connaissiez pas votre groupe de traitement rendent les résultats de l'étude plus fiables. S'il est important pour votre santé de savoir dans quel groupe de traitement vous vous trouvez, nous pourrions le savoir à tout moment.

Lors du traitement par radiofréquence des nerfs du genou, les signaux provenant des nerfs allant au cerveau sont partiellement désactivés. En conséquence, le soulagement de la douleur se produit dans de nombreux cas. Pendant la réalisation du traitement par radiofréquence conventionnelle ou refroidie et du traitement fictif, trois aiguilles sont placées au niveau du genou, à proximité des nerfs du genou qui sont responsables de transmettre les signaux de douleur au cerveau. Pour localiser ces nerfs, le médecin de la douleur utilise une échographie (= l'imagerie médicale qui utilise des ondes sonores). Lorsque les 3 aiguilles sont placées, une radiographie de contrôle est prise pour confirmer le

COGENIUS TRIAL Informed Consent

bon emplacement des aiguilles. Aucun rayonnement inutile n'est utilisé dans la procédure fictive. Une fois mises en place, ces aiguilles permettent de délivrer un courant électrique aux nerfs, qui a pour but de bloquer la conduction des influx nerveux.

Dans le traitement par radiofréquence conventionnelle, le courant fait chauffer la pointe de l'aiguille jusqu'à 80°C. Pendant le traitement par radiofréquence refroidie, un système de refroidissement par eau maintient la température de la pointe de l'aiguille en-dessous de 60°C. Cela permet à plus de courant de circuler à travers la pointe de l'aiguille, ce qui résulte en un blocage plus étendu de la conduction nerveuse. Dans le traitement fictif, les aiguilles sont mises en place, mais aucun courant n'est appliqué.

Le traitement par radiofréquence conventionnel et refroidie a été approuvé et est utilisé dans le cadre de son étiquette CE approuvée.

Quel que soit le traitement prévu (radiofréquence ou traitement fictif), nous prévoyons une ou plusieurs techniques d'anesthésie. Avant la procédure, le médecin pratiquera une anesthésie locale, qui engourdira la peau et les tissus sous-jacents. Optionnellement, si vous le souhaitez, le médecin pourra utiliser un anesthésique par voie générale, qui provoquera un sommeil léger afin que vous puissiez mieux tolérer la procédure.

Votre participation à l'étude comprendra les phases suivantes :

1. **La phase de rodage** : Pendant cette phase, le traitement standard de votre douleur chronique au genou est continué (par exemple, avec de la kinésithérapie, l'apprentissage de techniques d'autogestion et un mode de vie sain (comme la perte de poids)). Cette phase durera d'un à trois mois. Si, après cette période de rodage, il apparaît que vos douleurs ont diminué à la suite du traitement conservateur, le médecin traitant peut décider que vous cessiez de participer à l'étude
2. **La phase de traitement** : Au cours de cette phase, vous bénéficierez de l'intervention de l'étude (le traitement par radiofréquence refroidie ou conventionnelle ou le traitement fictif). Ce traitement sera réalisé en **hospitalisation de jour** et dure **environ 30 minutes**.
3. **La phase de suivi** : Après l'intervention de l'étude, vous serez suivi pendant 2 ans. Au cours de ces 2 années, vous devrez effectuer **5 autres visites à l'hôpital** (1, 3, 6, 12 et 24 mois après l'intervention de l'étude). Chaque visite dure environ une heure. De plus, le neuvième mois, on vous demandera de répondre par voie électronique à certaines questions. Si cela n'est pas possible ou s'il y a d'autres questions après que vous ayez effectué cette opération, vous serez contacté par téléphone.

Avant chaque visite à l'hôpital, vous devrez remplir un questionnaire à domicile via l'ordinateur (si cela n'est pas possible, cela peut également être fait sur papier). De plus, nous vous demandons également de noter le score de douleur de votre genou, vos problèmes de santé et votre consommation de médicaments dans un journal. Une liste des visites est mentionnée au paragraphe § 11.1.

Dans l'ensemble, votre participation à l'étude durera environ 27 mois et comportera 7 visites. Si vous présentez des effets indésirables importants, l'investigateur pourrait estimer nécessaire d'effectuer des examens complémentaires, qui seront alors considérés comme spécifiques à l'étude.

5. Vais-je tirer un bénéfice de l'étude ?

Les informations obtenues pendant l'étude pourraient contribuer à une meilleure compréhension de l'utilisation de l'intervention de l'étude, pour votre traitement ou celui de futurs patients.

Document d'information et consentement éclairé version 2.0, du 01/04/2022, page 9 sur 25

Model Version 1.0 approuvé par le WG ICF - 27/06/2019

COGENIUS TRIAL Informed Consent

L'intervention de l'étude pourra, ou non, se révéler bénéfique pour vos douleurs chroniques de genou. Même si elle se révèle bénéfique, une récurrence ou une aggravation des symptômes, de la maladie ou de l'affection restent possibles.

6. Quels sont les risques et les désagréments potentiels liés à la participation à l'étude ?

6.1. Quels sont les effets secondaires possibles du traitement par radiofréquence conventionnelle ou refroidie ou du traitement fictif?

La participation à une étude comporte certains risques.

Tous les traitements peuvent avoir des effets indésirables, connus ou imprévisibles. Des études antérieures utilisant le traitement par radiofréquence ont montré que sa balance bénéfices/risques semblait favorable et que ses effets indésirables sur les nerfs du genou étaient acceptables. Toutefois, vous devez avoir conscience que des effets indésirables peuvent survenir :

- Douleur pendant la procédure.
- Douleur après la procédure (en moyenne jusqu'à 2 semaines après l'intervention de l'étude).
- Dommages aux tissus et nerfs voisins (par exemple, ecchymose ou contusion, lésion d'un tendon, brûlures superficielles).
- Infection de la peau ou du genou. L'infection du genou pourrait entraîner le remplacement d'une prothèse du genou chez les patients souffrant de douleurs persistantes après la pose d'une prothèse totale de genou.
- Allergie aux substances utilisées.

Dans la table ci-dessous, les effets indésirables possibles sont énumérés par ordre de fréquence. Le traitement par radiofréquence étant une intervention relativement nouvelle, les fréquences indiquées sont des estimations basées sur des études antérieures. Les douleurs pendant et après l'intervention et les lésions des tissus voisins sont les seuls effets indésirables dont la fréquence est connue. Les autres effets indésirables sont théoriquement possibles, mais jusqu'à présent ils n'ont pas été décrits dans de grandes études.

Effet secondaire	Fréquence
Douleur lors de l'intervention	Très souvent (chez plus de 1 patient sur 10)
Douleurs après l'intervention (2 semaines)	Très souvent (chez plus de 1 patient sur 10)
Dommages aux tissus nerveux voisins ou aux tissus	Moins souvent (chez 1 patient sur 100 à 1000)
Infection	Rarement (chez 1 patient sur 1000 à 10 000)
Allergie	Rarement (chez 1 patient sur 1000 à 10 000)

Après l'intervention à l'étude, vous devez être attentif aux signes d'infection et d'allergie. Un diagnostic rapide est important pour initier un traitement approprié. Les symptômes à surveiller sont les suivants:

- Fièvre, gonflement et échauffement du genou. L'augmentation de la douleur au genou peut indiquer le début d'une infection.

COGENIUS TRIAL Informed Consent

- Démangeaisons, éruption cutanée, difficulté à respirer, gonflement du visage ou d'autres parties du corps peuvent indiquer une allergie.

En cas de symptômes ci-dessus, veuillez contacter votre médecin traitant dès que possible.

Puisque l'intervention de l'étude est encore à l'étude, d'autres risques et désagréments encore inconnus à ce jour pourraient également survenir. **Par conséquent, il est très important que vous signaliez rapidement tout nouveau problème de santé ou toute aggravation d'un problème de santé à l'investigateur, que vous estimez lié ou non à l'étude, et cela même lorsqu'il est déjà décrit dans ce document.**

Si, pour quelle que raison que ce soit, vous consultez un autre médecin traitant pendant l'étude, vous devez l'informer que vous participez à une étude et lui présenter votre carte d'urgence. Cela peut être important pour établir un diagnostic et vous donner le bon traitement si nécessaire.

6.2. Quels sont les risques ou les désagréments potentiels des examens prévus pendant l'étude ?

Les examens pratiqués font partie des soins standards nécessaires pour traiter votre douleur chronique au genou. Ces examens complémentaires au cours de l'étude peuvent entraîner les inconvénients et les risques suivants :

- Nouvelle imagerie du genou (par exemple, radiographie): La dose de rayonnement supplémentaire d'une radiographie du genou est de 0,001 mSv, ce qui correspond à 1 jour d'exposition naturelle (basé sur les données officielles pour l'utilisation des rayonnements pour des applications médicales en Belgique (www.pasderayonssansraisons.be) et celles des mesures effectuées dans l'un des centres participants (U.Z. Leuven). Si une imagerie a déjà été réalisée au cours des 12 derniers mois, il n'est pas nécessaire d'en refaire une pour l'étude.
- Rayonnement au cours de l'intervention de l'étude: La dose supplémentaire de rayonnement des 2 radiographies du genou est de 0,001 mSv (0,0004 % du rayonnement de fond naturel d'un an en Belgique). La dose de rayonnement moyenne qui sera utilisée au cours de l'étude est très faible. Les femmes enceintes et l'enfant à naître constituent un groupe vulnérable et les radiographies ne sont pas recommandées chez les femmes enceintes. Il est donc très important de signaler une possible grossesse au médecin.

Les examens spécifiques à l'étude (cf. tableau page 16) signifient que vous devez venir à l'hôpital en plus. Ces études influencent alors la durée des visites à l'hôpital. Pour l'étude, il vous est également demandé de remplir un certain nombre de questionnaires et un journal à domicile.

6.3. Est-ce que je peux prendre d'autres médicaments pendant l'étude ?

Vous pouvez prendre tous vos autres médicaments au cours de l'étude. Rien n'indique qu'il existe une interaction entre le traitement par radiofréquence et d'autres médicaments. L'utilisation d'analgésiques pour le genou est à discuter avec le médecin traitant habituellement votre douleur. N'hésitez pas à demander au personnel de l'étude des explications supplémentaires concernant l'utilisation d'autres médicaments et de compléments alimentaires.

COGENIUS TRIAL Informed Consent

6.4. Ma participation à l'étude aura-t-elle d'autres répercussions sur mes activités quotidiennes ?

Vous pouvez continuer toutes vos activités habituelles après l'intervention de l'étude, si la douleur et l'inconfort ne sont pas trop importants. Nous vous recommandons d'éviter les exercices physiques très intenses dans les premiers jours suivant l'intervention de l'étude.

Vous n'êtes pas autorisé à conduire le jour de l'intervention de l'étude.

6.5. Est-ce que je peux ou est-ce que ma partenaire peut tomber enceinte ou allaiter pendant la durée de l'étude ?

Pour une femme qui participe à l'étude, il est facile de comprendre que l'exposition du fœtus en développement à un traitement ou une dose de rayonnement peut constituer un risque pour l'enfant à naître. Cela signifie qu'une grossesse doit être évitée au moment de l'intervention de l'étude. Si vous, en tant que participante, tombez enceinte avant le traitement, le traitement ne sera pas effectué et la participation à l'étude sera interrompue. Si vous tombez enceinte après le traitement, cela ne présente aucun risque pour vous-même ou pour l'enfant à naître et l'étude se poursuivra comme prévu.

Pour un homme qui participe à une étude, il n'y a pas de risque d'effets indésirables sur la qualité du sperme et donc sur le développement du fœtus en cas de grossesse.

Participante féminine : Étant donné que les effets du traitement sur l'enfant à naître ou le nourrisson ne sont pas connus, vous ne serez pas autorisée à participer à l'étude si :

- vous êtes enceinte ;
- vous souhaitez être enceinte avant le traitement;
- si vous allaitez pendant la durée du traitement.

Si malgré tout, vous tombez enceinte avant le traitement, vous devrez en informer immédiatement l'investigateur et votre médecin traitant.

7. Qu'en est-il si quelque chose se passe mal pendant l'étude ?

Même sans faute, le promoteur est responsable du préjudice qui vous a été causé, qu'il soit directement ou indirectement lié à votre participation à l'étude. Le promoteur a souscrit une assurance appropriée (appelée « ASSURANCE RESPONSABILITÉ SANS FAUTE ») pour couvrir cette responsabilité (Réf. 1). Une copie du certificat d'assurance peut être obtenue sur demande adressée à l'investigateur ou au personnel de l'étude.

Si vous (ou, en cas de décès, vos ayants droit) demandez une indemnisation pour un préjudice lié à votre santé résultant directement ou indirectement de votre participation à l'étude, vous devez en informer votre investigateur ou le personnel de l'étude dans les meilleurs délais.

Si l'investigateur estime qu'il peut y avoir un lien entre le(s) nouveau(x) problème(s) de santé ou l'aggravation de celui-ci (ceux-ci), il en informera le promoteur de l'étude qui se chargera de lancer immédiatement la procédure de déclaration à la compagnie d'assurances. Si la compagnie d'assurances l'estime nécessaire, elle nommera un expert qui sera chargé d'évaluer s'il existe un lien entre votre ou vos problèmes de santé rapportés et l'étude. L'assurance ne couvre pas l'évolution naturelle de votre maladie ou de votre affection ni les effets secondaires connus du traitement que vous auriez reçu sans participer à l'étude (c'est-à-dire votre traitement standard).

COGENIUS TRIAL Informed Consent

Si vous l'estimeriez utile ou si vous ou vos ayants droit sont en désaccord soit avec l'investigateur, soit avec l'expert nommé par la compagnie d'assurances, vous pouvez contacter ou assigner la compagnie d'assurances. Vous trouverez les coordonnées nécessaires sur la première page de ce formulaire.

8. Qu'en est-il si d'autres options de traitement ou de nouvelles informations sur le traitement à l'étude sont rendues disponibles pendant l'étude ?

Pendant l'étude, de nouvelles informations importantes peuvent être découvertes et rendues disponibles, ce qui pourrait influencer sur votre décision de (continuer à) participer à l'étude. Par exemple, si d'autres traitements pour votre douleur chronique au genou ou de nouvelles informations importantes sur le traitement à l'étude deviennent disponibles. Dans ce cas, il est du devoir de l'investigateur de discuter de ces nouvelles informations avec vous et de vous donner l'occasion de réévaluer votre participation à l'étude.

Si vous décidez de mettre fin à votre participation à l'étude ou si vous n'êtes plus en état d'y participer, l'investigateur veillera à ce que vous continuiez à recevoir les meilleurs soins possibles.

9. Peut-il être prématurément mis fin à ma participation à l'étude ?

Comme expliqué en détail ci-dessous, il peut être prématurément mis fin à votre participation à l'étude si :

- vous décidez de retirer votre consentement ;
- l'investigateur décide de mettre fin à votre participation à l'étude ;
- d'autres entités interrompent ou mettent fin à l'étude.

Dans tous les cas, s'il est prématurément mis fin à votre participation à l'étude, l'investigateur discutera avec vous de vos soins médicaux ultérieurs. Le promoteur pourra continuer à conserver et à utiliser toutes les données qui auront été collectées avant la fin de votre participation. Ceci afin d'éviter de biaiser les résultats de l'étude (comme décrit à la section I. § 12.4., page 18).

Si vous ressentez un effet secondaire au moment de l'arrêt de l'intervention de l'étude, l'investigateur pourra vous contacter ultérieurement afin de vous demander si cet effet secondaire a disparu ou pas après la fin de votre participation à l'étude.

Si vous ressentez un nouvel effet secondaire après la fin de votre participation à l'étude, vous pouvez contacter l'investigateur pour demander un suivi.

9.1. Vous décidez de retirer votre consentement

Vous avez le droit de retirer votre consentement pour quelque raison que ce soit et à n'importe quel moment sans devoir justifier votre décision. Cependant, pour votre sécurité, vous devez informer l'investigateur de votre décision. Sans que cela soit obligatoire, il peut être utile pour l'investigateur et pour le promoteur de connaître la raison de votre décision (p. ex. effets secondaires, fréquence des visites cliniques, ...).

Si vous retirez votre consentement, cela signifie que vous décidez d'arrêter :

- le traitement avec l'intervention de l'étude, et

Document d'information et consentement éclairé version 2.0, du 01/04/2022, page 13 sur 25

Model Version 1.0 approuvé par le WG ICF - 27/06/2019

COGENIUS TRIAL Informed Consent

- toutes les visites et les examens liés à l'étude.

Veillez discuter avec l'investigateur pour évaluer les modalités pratiques de votre retrait (en fonction de votre situation), y compris votre suivi.

9.2. L'investigateur décide de mettre fin à votre participation à l'étude

L'investigateur peut mettre fin à votre participation à l'étude pour les raisons suivantes :

- vous tombez enceinte pendant l'étude,
- cela est préférable pour votre santé,
- il estime que vous ne suivez pas les instructions données aux participants,
- ou pour n'importe quelle autre raison qu'il vous expliquera.

9.3. D'autres entités peuvent interrompre ou mettre fin à l'étude

Le promoteur et le Comité d'éthique peuvent interrompre ou mettre fin à l'étude pour les raisons suivantes:

- les informations recueillies montrent que l'intervention de l'étude n'est pas efficace (n'apporte pas un niveau suffisant d'amélioration de la santé des participants à l'étude),
- l'intervention de l'étude engendre plus d'effets secondaires (graves) que prévu, ou
- toute autre raison qui sera dûment motivée par la partie concernée.

10. Quel traitement vais-je recevoir après ma participation à l'étude ?

Après avoir bénéficié de l'intervention de l'étude, l'investigateur évaluera votre état de santé. Si nécessaire, il (elle) vous prescrira le meilleur traitement standard disponible ou vous dirigera vers un autre médecin traitant de votre choix. Si le meilleur traitement standard pour vous est un traitement par radiofréquence, celui-ci pourra ou non être remboursé par l'INAMI.

11. Ma participation à l'étude entraînera-t-elle des frais supplémentaires pour moi ?

11.1. Examens et traitements pris en charge par le promoteur

Le promoteur a pris des dispositions pour indemniser l'hôpital ou le centre d'étude pour les frais suivants :

- le temps consacré à l'étude par l'investigateur et le personnel de l'étude,
- les visites/consultations et tous les examens programmés spécifiques à l'étude,
- le traitement expérimental (l'intervention de l'étude, toute autre médication et tout matériel spécifiquement utilisé pour l'étude).

Vous trouverez dans le tableau ci-dessous, les examens qui sont spécifiques à l'étude et qui ne vous seront donc pas facturés en tant que participant. Les autres procédures ou examens, qui font partie des soins standards liés à votre condition, devront être payés par vous ou par votre mutuelle (la sécurité sociale belge).

COGENIUS TRIAL Informed Consent

Visite de d'étude	Tâches à l'hôpital	Tâches à domicile
Screening	Questionnaires* Antécédents médicaux	Non applicable
Évaluation de la période de rodage**	Non applicable	Remplir un journalier quatre jours avant l'entretien d'évaluation*
Traitement	Tester la fonction du genou* Traitement par radiofréquence/ traitement fictif	Questionnaires*
Suivi à un mois	Tester la fonction du genou* Utilisation de médicaments* Suivi du traitement conservateur Effets indésirables	Questionnaires* Remplir un journalier quatre jours avant la visite*
Suivi à 3 mois	Tester la fonction du genou* Utilisation de médicaments* Suivi du traitement conservateur Effets indésirables	Questionnaires* Remplir un journalier quatre jours avant la visite*
Suivi à 6 mois	Tester la fonction du genou* Utilisation de médicaments* Suivi du traitement conservateur Effets indésirables	Questionnaires* Remplir un journalier quatre jours avant la visite*
Suivi à 9 mois***	Non applicable	Questionnaires*
Suivi à 12 mois	Tester la fonction du genou* Utilisation de médicaments* Suivi du traitement conservateur Effets indésirables	Questionnaires* Remplir un journalier quatre jours avant la visite*
Suivi à 24 mois	Tester la fonction du genou* Utilisation de médicaments* Suivi du traitement conservateur Effets indésirables	Questionnaires* Remplir un journalier quatre jours avant la visite*

* évaluations spécifiques à l'étude

** Contact téléphonique.

COGENIUS TRIAL Informed Consent

****Pas de visite à l'hôpital. Si vous ne pouvez pas exécuter les tâches à domicile par voie électronique ou s'il y a des questions supplémentaires après l'exécution des tâches à domicile, vous serez contacté par téléphone.*

Les questionnaires peuvent être complétés par voie électronique avant chaque visite d'étude. Cela raccourcira la durée de la visite à l'hôpital. Si vous ne remplissez pas ce questionnaire avant cette visite d'étude, la visite à l'hôpital prendra plus de temps (environ 60 minutes au total).

Les visites et traitements qui résultent d'un effet indésirable sont aussi considérés comme spécifiques à l'étude.

11.2. Autres dépenses prises en charge par le promoteur

Vous recevrez une compensation pour les dépenses suivantes:

Frais	Montant du remboursement
Frais de transport et de parking	25 EUR par visite (screening et suivi (visite à l'hôpital).

Le personnel de l'étude prendra contact avec vous pour les modalités pratiques.

12. **Quelles sont les données collectées sur moi pendant l'étude et qu'en adviendra-t-il ?**

12.1. Quelles données sont collectées et traitées pendant l'étude ?

Les données à caractère personnel recueillies et traitées concernent des informations sur votre santé et votre maladie, y compris vos antécédents médicaux, certaines informations de contexte (par exemple, votre âge, votre sexe) et les résultats des examens nécessaires dans le cadre de l'étude.

12.2. Comment l'investigateur traite-t-il mes données à caractère personnel ?

L'investigateur est tenu au secret professionnel concernant les données recueillies.

Cela signifie qu'il ne révélera jamais votre identité, y compris dans une publication scientifique ou lors d'un exposé, et qu'il codera vos données (c.-à-d. remplacera votre identité par un code d'identification dans l'étude) avant de les envoyer au promoteur. Ce code ne contiendra aucun identifiant personnel ou combinaison d'identifiants (nom, prénom, initiales, date de naissance complète ou partielle, numéro de dossier, etc.).

Par conséquent, seuls l'investigateur et le personnel de l'étude placé sous la responsabilité de l'investigateur seront capables d'établir un lien entre votre identité et les données transmises tout au long de l'étude, sauf dans le cas des exceptions énumérées au point 12.6.

Les données transmises au promoteur ne permettront pas à celui-ci de vous identifier.

12.3. Qu'advientra-t-il des informations me concernant recueillies pendant l'étude ?

Votre participation à l'étude signifie que vos données à caractère personnel :

- soient recueillies par l'investigateur,

Document d'information et consentement éclairé version 2.0, du 01/04/2022, page 16 sur 25

Model Version 1.0 approuvé par le WG ICF - 27/06/2019

COGENIUS TRIAL Informed Consent

- soient utilisées sous une forme codée par le promoteur de l'étude.

L'investigateur et le promoteur ne peuvent utiliser les données à caractère personnel codées à des fins de recherche dans le cadre de publications scientifiques que dans le contexte de l'étude à laquelle vous participez. Si une utilisation plus large des données codées est prévue, cela sera indiqué ci-dessous.

De plus, le promoteur peut donner accès à des chercheurs extérieurs (qui ne sont pas impliqués dans cette étude) par un comité d'éthique et avec votre consentement. Dans le cas où un chercheur extérieur souhaite utiliser les données dans un projet autre que celui décrit dans ce document, ce projet devra être approuvé par un comité d'éthique. Si vos données d'étude codées sont transmises, même si elles ne sont pas vendues à titre onéreux, vous n'en tirerez aucun bénéfice. Cependant, le commanditaire s'assurera que vos données ne seront jamais transmises à des fins de marketing. Vos données pourraient être transmises à des fins de recherche.

En acceptant de participer à cette étude, vous acceptez que vos données issues de cette étude puissent être utilisées par le bailleur de fonds (KCE – centre fédérale d'expertise des soins de santé) ou par des instituts de recherche en santé publique similaires en Europe pour des analyses supplémentaires, par exemple pour déterminer lequel des traitements étudiés est préférable. Le KCE est un centre de recherche indépendant qui fournit des conseils scientifiques sur des sujets liés aux soins de santé. L'objectif et les missions du KCE sont définis par les articles 262 à 268 de la loi programme (I) du 24 décembre 2002. Dans le cadre de ces missions, le KCE doit avoir accès à certaines données personnelles relatives à la santé du Citoyens Belges et a pour mission d'effectuer des analyses basées sur des données codées (données pseudonymes) dans l'intérêt public.

Pour ces éventuels projets futurs, le KCE ou les instituts de recherche similaires en santé publique en Europe demanderont l'accord de la chambre sécurité sociale et santé du Comité de sécurité de l'information (« CSI »), conformément à la législation en la matière. Les décisions de la CSI sont publiques et consultables sur le site internet de la CSI (<https://www.ehealth.fgov.be/ehealthplatform/fr/comite-sectoriel/documents>). Les rapports du KCE sont également accessibles au public (<https://kce.fgov.be/fr/tous-les-rapports>). Il n'est pas possible pour le KCE de vous informer personnellement car le KCE n'a pas vos coordonnées.

Pour ces analyses complémentaires, votre numéro de registre national sera collecté et peut-être utilisé par un tiers de confiance pour faire correspondre vos données d'étude avec des données provenant d'autres sources (données de facturation des soins et données cliniques minimales collectées pendant l'hospitalisation).

En aucun cas, les chercheurs réalisant les analyses complémentaires ne verront votre identité et tous les chercheurs seront tenus à leur devoir de confidentialité professionnelle.

12.4. Comment mes données seront-elles traitées ?

Vos données relatives à l'étude seront traitées conformément au Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD, Réf. 2) et la loi belge du 30 juillet 2018 (Réf. 3) sur la protection des données. Le promoteur est responsable de la protection des données.

La raison pour laquelle nous sommes autorisés à traiter vos données à caractère personnel, est que nous menons des recherches scientifiques et que vous avez donné votre consentement.

COGENIUS TRIAL Informed Consent

- 12.5. Est-ce que j'ai accès à mes données collectées et traitées pendant l'étude et est-ce que je peux les rectifier ?

Vous avez le droit de demander à l'investigateur quelles sont les données collectées à votre sujet et quelle est leur utilité dans le cadre de l'étude. Vous avez également le droit de vérifier et d'accéder à ces données. Vous avez également le droit de recevoir vos données.

- 12.6. À part l'investigateur et son personnel, qui d'autre a accès à mes données à caractère personnel?

Pour vérifier la qualité de l'étude, il est possible que vos données à caractère personnel non codées ou les informations contenues dans votre dossier médical, pertinentes pour l'étude, soient examinées par des personnes extérieures au personnel de l'étude, mais toujours sous la responsabilité de ce dernier. Ces personnes sont être soumises au secret professionnel ou à un accord de confidentialité. Les personnes suivantes pourraient donc avoir accès à vos données à caractère personnel :

- le personnel désigné par le promoteur (MONITEURS et AUDITEURS) et les personnes ou les organismes qui fournissent des services au promoteur ou collaborent avec lui. Cependant, ils ne transmettront jamais votre nom et vos coordonnées au promoteur,
- des inspecteurs des autorités de santé compétentes dans le monde entier,
- un groupe d'audit indépendant,
- des personnes désignées par le Comité d'éthique.

Pour les besoins de l'étude clinique, les données de l'étude codées peuvent être envoyées dans d'autres pays membres ou non de l'Union Européen (UE) et peuvent être révisées par :

- le personnel (autre que les inspecteurs) des autorités compétentes de la Belgique (l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, AFMPS) ou d'autres pays de l'UE et hors UE,
- le(s) comité(s) d'éthique belges chargé(s) de l'évaluation,
- des chercheurs extérieurs,
- le promoteur de l'étude, le personnel désigné par le promoteur et les personnes ou organismes qui fournissent des services au promoteur ou qui collaborent avec lui, et/ou
- des sociétés du groupe du promoteur en Belgique et dans d'autres pays de l'UE et hors UE.

La législation européenne et la législation belge relative à la protection des données imposent des règles en cas de transfert de données vers des pays tiers. Le promoteur doit s'assurer de la mise en place de garanties équivalentes en matière de protection des données à caractère personnel avant de transférer les données codées de l'étude aux pays tiers. À cet effet, s'il existe un accord sur la protection des données, une copie de cet accord peut être obtenue par l'intermédiaire de l'investigateur.

Vous pouvez toujours contacter votre investigateur pour obtenir de plus amples informations sur ces transferts.

- 12.7. Qu'advient-il des résultats de l'étude?

Après la clôture de l'étude, une description et les résultats de cette étude clinique seront publiés dans des revues médicales spécialisées. Une copie des publications scientifiques ou un résumé

Document d'information et consentement éclairé version 2.0, du 01/04/2022, page 18 sur 25

Model Version 1.0 approuvé par le WG ICF - 27/06/2019

COGENIUS TRIAL Informed Consent

compréhensible pour les participants peut être obtenue auprès de l'investigateur ou du personnel de l'étude.

Une description de l'étude sera aussi disponible sur <https://www.clinicaltrialsregister.eu/> et/ou sur <https://www.Clinicaltrials.gov>. Les sites Web comprendront un résumé des résultats dans l'année qui suit la fin de l'étude (Réf. 4).

Ces sites web ou ces publications ne contiendront pas d'informations permettant de vous identifier.

12.8. Mes données seront-elles utilisées à d'autres fins que l'étude à laquelle je participe?

Les résultats de l'étude ne seront utilisés que pour répondre aux questions scientifiques de l'étude.

Toute recherche supplémentaire en dehors de cette étude doit être approuvée par un comité d'éthique belge agréé.

Vous pouvez accepter ou refuser l'utilisation de vos données de l'étude à d'autres fins en cochant la case appropriée au chapitre II.

12.9. Combien de temps mes données seront-elles conservées?

Après la fin de l'étude, vos données codées seront conservées pendant au moins 10 ans (Réf. 5) pour assurer la validité de la recherche. Ce sera également le cas si vous mettez prématurément fin à votre participation à l'étude.

13. Qui a révisé et approuvé les documents de l'étude ?

Les documents de l'étude ont été révisés par plusieurs Comités d'éthique belges.

Les comités d'éthique ont pour tâche de protéger les personnes qui participent à une étude¹. Vous ne devez, en aucun cas, considérer leur approbation comme une incitation à participer à l'étude.

COGENIUS TRIAL Informed Consent

CHAPITRE II - CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ**PARTICIPANT**

CONDITIONS PRÉALABLES À VOTRE PARTICIPATION À L'ÉTUDE.

- Je déclare avoir été informé et avoir compris le but de l'étude clinique, sa durée, ses risques et désagréments éventuels, les précautions que je dois prendre et ce que l'on attend de moi. On m'a expliqué et j'ai compris mes droits en tant que participant à une étude.
- J'ai disposé de suffisamment de temps pour y réfléchir et en discuter avec une personne de confiance (amis, parents, médecin traitant, ...).
- J'ai eu l'occasion de poser toutes les questions qui me sont venues à l'esprit et j'ai obtenu une réponse satisfaisante à mes questions.
- Je comprends que je participerai à cette étude volontairement et sans aucune contrainte, et que je suis libre de mettre fin à ma participation à l'étude à tout moment.
- J'ai compris que des données me concernant seront récoltées et que la confidentialité est garantie.
- J'accepte que mes données à caractère personnel soient traitées comme décrit au chapitre I, § 12.
- Je comprends que le promoteur a souscrit une assurance au cas où je subirais des dommages en rapport avec ma participation à cette étude.
- Je comprends qu'en participant à cette étude, je n'encourrai aucun frais à l'exception des frais liés au traitement standard que requiert ma maladie.
- J'accepte que mon/mes médecin(s) traitant(s) soi(en)t informé(s) de ma participation à cette étude.
- J'accepte de ne pas participer simultanément à une autre étude clinique et interventionnelle (par exemple, avec un médicament, un dispositif médical, des techniques chirurgicales expérimentales) sans en avoir informé l'investigateur ou le personnel de l'étude, et que ma participation pour une raison motivée peut être refusée.
- Je comprends que je dois coopérer et suivre les instructions de l'investigateur et du personnel de l'étude concernant l'étude.
- Je comprends qu'il peut être mis fin à ma participation à l'étude sans mon consentement si j'ai besoin d'un autre traitement, si je ne suis pas le plan de l'étude, si je subis un dommage en lien avec ma participation à l'étude ou pour toute autre raison justifiée.
- Je certifie que tous les renseignements que j'ai fourni au sujet de mes antécédents médicaux sont exacts. Je comprends que le fait de ne pas informer l'investigateur ou son représentant d'un critère d'exclusion peut me nuire.

COGENIUS TRIAL Informed Consent

CONSETEMENTS FACULTATIFS QUI NE CONSTITUENT PAS UNE CONDITION PRÉALABLE À VOTRE PARTICIPATION À CETTE ÉTUDE.

1. Comme indiqué au chapitre I, § 12.8, le promoteur souhaite pouvoir utiliser vos données issues de cette étude dans le cadre d'autres activités de recherche et développement (et des publications scientifiques associées) à condition que ces objectifs de recherche aient été approuvés par un comité d'éthique Belge agréé.

Êtes-vous d'accord avec l'utilisation de vos données obtenues dans le cadre de cette étude à d'autres fins de recherche ?

(Cochez la case appropriée. Si vous laissez cette question ouverte, nous supposerons que votre réponse est « Je ne suis pas d'accord ».)

☐ Je suis d'accord	☐ Je ne suis pas d'accord
---	--

Je consens à participer à l'étude, avec les restrictions ci-dessus, et j'ai reçu une copie signée et datée de toutes les pages du présent document.

Nom et prénom du participant :

Date (JJ/MMM/AAAA) :

Signature du participant :

COGENIUS TRIAL Informed Consent

TÉMOIN IMPARTIAL / INTERPRÈTE (Réf. 6)

Je soussigné(e) (cochez la case appropriée),

☐ Témoin impartial

☐ Interprète

déclare avoir été présent(e) durant tout le processus d'information au participant et je confirme que l'information sur les objectifs et les procédures de l'étude a été fournie de manière adéquate, que le participant (ou son représentant légal) a apparemment compris en quoi consistait l'étude et que le consentement à participer à l'étude a été donné librement.

Je déclare, en outre, qu'en tant que témoin impartial, je suis indépendant du promoteur et de l'investigateur.

Nom et prénom du témoin impartial / de l'interprète :

Qualification du témoin impartial / de l'interprète :

Date (JJ/MMM/AAAA) :

Signature du témoin impartial / de l'interprète :

COGENIUS TRIAL Informed Consent

INVESTIGATEUR

Je, soussigné, l'investigateur, confirme que

- Le participant a reçu verbalement les informations nécessaires au sujet de l'étude, a reçu des explications sur le contenu de l'étude et a reçu un original signé du présent document.
- J'ai vérifié que le participant a compris l'étude.
- J'ai laissé suffisamment de temps au participant pour décider de participer ou pas à l'étude et poser ses questions.
- Aucune pression n'a été exercée pour que le participant accepte de participer à l'étude.
- Je travaille en accord avec les principes éthiques énoncés dans la dernière version de la « Déclaration d'Helsinki », des « Bonnes pratiques Cliniques » et de la loi belge (Réf. 7).

Nom et prénom de l'investigateur :

Date (JJ/MMM/AAAA) :

Signature de l'investigateur

COGENIUS TRIAL Informed Consent

Glossaire

RF: Radiofréquence

AFMPS: l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

AFD: L'autorité de protection des données veille à ce que les données à caractère personnel soient utilisées et sécurisées soigneusement, et que votre vie privée future soit également garantie.

ASSURANCE RESPONSABILITÉ SANS FAUTE : Le promoteur sera responsable de tout préjudice ou dommage subi par le participant, directement ou indirectement liés à l'étude clinique. Vous n'avez pas à prouver qu'il y a eu erreur à cet égard.

MONITEUR ET AUDITEUR :Le moniteur et l'auditeur travaillent pour le promoteur.

Le moniteur assure un contrôle de qualité continu pendant le déroulement de l'étude. L'auditeur mène une enquête après ou pendant l'étude. Ils vérifient si l'étude est / a été réalisée conformément au protocole, si les données rapportées sont fiables et si l'étude est conforme aux lois applicables.

COGENIUS TRIAL Informed Consent

RÉFÉRENCES

¹ Conformément à l'article 29 de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine.

² Règlement général sur la protection des données n° 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, et abrogeant la directive 95/46/CE.

³ Loi belge de 30 Juillet 2018 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel.

⁴ En vertu de la section 4.3. des Lignes directrices de la Commission : Orientations sur l'enregistrement et la publication des informations sur les résultats des essais cliniques dans le cadre de l'application de l'article 57, paragraphe 2, du règlement (CE) no 726/2004 et de l'article 41(2) du règlement (CE) no 1901/2006 - 2012/C 302/3. [Après entrée en vigueur du CTR : Conformément à l'article 37 du Règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE le promoteur fournit un résumé des résultats de l'essai clinique et un résumé présenté en des termes compréhensibles pour une personne profane.

⁵ En vertu du Règlement (EU) no. 2017/745 et la loi belge de 22 Décembre 2020 relative aux dispositifs médicaux.

⁶ Le recours à un témoin impartial est nécessaire quand le sujet ou son représentant légal autorisé parle et/ou comprend parfaitement la langue du formulaire de consentement éclairé approuvé, mais qu'il ne peut ni lire, ni écrire en raison d'une déficience physique ou visuelle. Un interprète est nécessaire quand l'investigateur ne parle pas la langue du patient.

⁷ Loi belge du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, et ses arrêtés

COGENIUS TRIAL Informed Consent

**COGENIUS TRIAL**

Vergelijking van de CONventionele en gekoelde radiofrequente behandeling van de GENiculaire zenuwen versUS een schijnbehandeling in patiënten met chronische kniepijn: een multicentrische, dubbel geblindeerde, gerandomiseerde gecontroleerde klinische studie

Studie nummer:	Z-2021109
Opdrachtgever van de studie:	Ziekenhuis Oost Limburg AV Schiepse bos 6, 3600 Genk, Belgium
Financierder van de studie	Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
Naam studiecentrum:	...
Hoofdadres studiecentrum:	...

Formulier geïnformeerde toestemming versie 2.0, gedateerd 01/04/2022, pagina 1 van 25

Versie 1.0 Sjabloon aanvaard door de WG ICF op 27/06/2019

COGENIUS TRIAL Informed Consent

Met wie kan ik contact opnemen als ik vragen heb?

Naam	Functie	Voor	Contact-gegevens
Familienaam, voornaam	Hoofdonderzoeker van het studiecentrum	Informatie, problemen, bezorgdheden	Telefoonnr./ E-mail
	Studiepersoneel	Informatie, problemen, bezorgdheden	Telefoonnr.
	Contact voor dringende gevallen	Noodgeval	Telefoonnr.
	Ombudspersoon patiëntenrechten	Bezorgdheden over je rechten als deelnemer aan een studie	Telefoonnr.
Ethias Zetel voor Vlaanderen Prins-Bisschopssingel 73, 3500 Hasselt Florian Pirard Head of Property & Liability Underwriting Public & Corporate	Verzekeringsmaatschappij van de opdrachtgever	Betwisting of klacht over een schadeclaim	Tel. 011 28 21 11 Fax 011 85 63 10 Polisnr. 45.388.767
	Functionaris voor gegevensbescherming van het studiecentrum	Vragen over de vertrouwelijkheid van je gegevens	Telefoonnr. E-mail: e-mail
	Belgische gegevensbeschermingsautoriteit	Klachten over de vertrouwelijkheid van je gegevens	contact@apd-gba.be Tel. 02 274 48 00

COGENIUS TRIAL Informed Consent

INHOUDSOPGAVE:

COGENIUS TRIAL.....	1
Met wie kan ik contact opnemen als ik vragen heb?	2
DE STUDIE IN EEN OOGOPSLAG	5
HOOFDSTUK I - BESCHRIJVING VAN DE STUDIE EN JE RECHTEN BIJ DEELNAME ...	7
1. Waarom doen we deze studie?	7
2. Waarom wordt mij gevraagd deel te nemen?	7
3. Moet ik deelnemen aan een studie?	8
4. Wat gaat er tijdens de studie gebeuren?	8
5. Zal ik voordeel halen uit de studie?	10
6. Welke zijn de mogelijke risico's en ongemakken bij deelname aan de studie?	10
6.1. Welke zijn de mogelijke bijwerkingen van de behandeling met conventionele of gekoelde radiofrequentie of de schijnbehandeling?	10
6.2. Welke zijn de mogelijke risico's of ongemakken van de onderzoeken tijdens de studie?	11
6.3. Mag ik tijdens de studie andere geneesmiddelen nemen?	11
6.4. Zal mijn deelname aan de studie een invloed hebben op mijn dagelijkse activiteiten?	12
6.5. Mag ik (of mijn partner) zwanger worden of mag ik borstvoeding geven tijdens de studie?	12
7. Wat als er tijdens de studie iets fout gaat?	12
8. Wat als er tijdens de studie andere behandelingen of nieuwe informatie over de studie interventie beschikbaar worden?	13
9. Kan mijn deelname aan de studie vroegtijdig eindigen?	13
9.1. Je besluit je toestemming in te trekken	13
9.2. De onderzoeker besluit je deelname aan de studie te stoppen	14
9.3. Andere instanties kunnen de studie onderbreken of beëindigen	14
10. Welke behandeling zal ik krijgen na mijn deelname aan de studie?	14
11. Zal mijn deelname aan de studie bijkomende kosten met zich meebrengen voor mij?	14
11.1. Onderzoeken en behandelingen betaald door de opdrachtgever	14
11.2. Andere uitgaven die betaald worden door de opdrachtgever	16
12. Welke gegevens worden over mij verzameld tijdens de studie en wat gaat ermee gebeuren?	16
12.1. Welke gegevens worden tijdens de studie verzameld en verwerkt?.....	16
12.2. Hoe zal de onderzoeker mijn persoonsgegevens behandelen?	16
12.3. Wat zal er gebeuren met de informatie over mij die tijdens de studie verzameld wordt?	17

Formulier geïnformeerde toestemming versie 2.0, gedateerd 01/04/2022, pagina 3 van 25

Versie 1.0 Sjabloon aanvaard door de WG ICF op 27/06/2019

COGENIUS TRIAL Informed Consent

12.4. Hoe zullen mijn gegevens verwerkt worden? 18

12.5. Heb ik toegang tot mijn gegevens die tijdens de studie verzameld en verwerkt zijn en kan ik ze rechtzetten? 18

12.6. Wie anders dan de onderzoeker en zijn personeel heeft toegang tot mijn persoonsgegevens? 18

12.7. Wat zal er gebeuren met de resultaten van de studie? 19

12.8. Zullen mijn gegevens gebruikt worden voor andere doeleinden dan de studie waaraan ik deelneem? 19

12.9. Hoe lang worden mijn gegevens bijgehouden? 19

13. Wie heeft de documenten inzake de studie nagekeken en goedgekeurd? 19

HOOFDSTUK II - GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING20

DEELNEMER 20

ONPARTIJDIGE GETUIGE / TOLK (REF.) 22

ONDERZOEKER..... 23

VERKLARENDE WOORDENLIJST.....24

REFERENTIES25

COGENIUS TRIAL Informed Consent

DE STUDIE IN EEN OOGOPSLAG

Beste patiënt,

Je lijdt al meer dan een jaar aan **chronische kniepijn** die veroorzaakt wordt door **(osteo)artrose** of je lijdt aan **aanhoudende pijn na plaatsing van een totale knieprothese**. Klassieke behandelingen helpen je hiervoor onvoldoende. Daarom nodigen we je uit om **deel te nemen aan deze klinische studie**, waarbij we onderzoeken of we via een elektrische behandeling met radiofrequentie (RF) de kniepijn kunnen verlichten. Radiofrequentie is een vorm van elektrische stroom.

Tijdens de **behandeling met radiofrequentie** worden er **3 naalden** geplaatst ter hoogte van de knie. Via deze naalden wordt er een stroom toegediend in de nabijheid van de **zenuwen die verantwoordelijk zijn voor de geleiding van de pijnsignalen** vanuit de knie naar de hersenen. Dit leidt tot een blokkade van de pijngeleiding.

Vooraleer je instemt met een deelname, informeren we je eerst over de inhoud van de studie, de organisatie van het onderzoek, alsook de voordelen en mogelijke risico's. Op die manier kan je zelf beslissen over je deelname. Dit noemt men "**geïnformeerde toestemming**".

In deze studie zullen er **twee vormen van een behandeling met radiofrequentie** van de bezenuwing van de knie onderzocht worden: de conventionele (klassieke) en de gekoelde radiofrequente behandelingen. Deze twee behandelingen worden vergeleken met een schijnbehandeling (plaatsing van naalden, maar zonder behandeling). Er is 1 kans op 5 dat je geloot wordt om de schijnbehandeling te krijgen.

Concreet betekent het dat je de behandeling met radiofrequentie of de schijnbehandeling zal krijgen tijdens de studie nadat eerst de conservatieve behandeling voor de kniepijn geoptimaliseerd is tijdens een inlooperperiode van de studie. Deze conservatieve behandeling omvat onder andere kinesithérapie, zelfmanagement, het optimaliseren van je pijnmedicatie en het hanteren van een gezonde leefstijl (gewichtshreductie indien nodig). Het volgen van deze inlooperperiode is nodig voor deelname aan de studie. Indien, na deze inlooperperiode, blijkt dat jouw pijnklachten verminderd zijn als gevolg van de conservatieve behandeling kan de behandelde arts beslissen dat je verdere deelname aan de studie stopt.

Alle behandelingen kunnen **bijwerkingen** hebben. In elk geval moet je deze bijwerkingen of elk nieuw gezondheidsprobleem melden. De opdrachtgever, het Ziekenhuis Oost-Limburg, heeft voor deze studie een **verzekering** afgesloten.

Als je toestemt om deel te nemen aan de studie, moeten er **vooraf geen extra onderzoeken** gedaan worden. Deze studie zal gemiddeld **27 maanden** duren en bestaat uit volgende periodes: 1) een inlooperperiode van maximum 3 maanden, 2) de behandelingsperiode van 1 dag en 3) een opvolgingsperiode van 2 jaar.

Alle studie bezoeken en behandelingen, die je zal ondergaan in het kader van deze studie, zijn **kosteloos** voor jou. Alle andere onderzoeken en behandelingen die je anders ook zou krijgen, indien je niet zou deelnemen, moeten **wel door de ziekteverzekering en jezelf betaald worden**.

De gegevens die tijdens deze studie verzameld worden, zullen **vertrouwelijk worden behandeld**.

Eén ding moet sterk benadrukt worden: je bent absoluut niet verplicht om aan deze studie deel te nemen. Zelfs al ben je gestart met de studie, dan kan je er nog altijd uitstappen. De studie werd

COGENIUS TRIAL Informed Consent

al goedgekeurd door meerdere ethische comités. Het is niet omdat zij deze studie hebben goedgekeurd dat je je verplicht moet voelen om deel te nemen.

Als je ermee akkoord gaat om deel te nemen, onderteken je het formulier voor geïnformeerde toestemming. Je ontvangt een ondertekend en gedateerd exemplaar van het formulier. Het is ook heel belangrijk dat, als je toestemming geeft, **je meewerkt** en de instructies volgt die het studiepersoneel je geeft. Je zal bovendien een "in-geval-van-nood-kaart" krijgen, waarop staat dat je deelneemt aan een klinische studie.

Nu je al enig idee hebt wat deze studie inhoudt, kan je rustig de andere bladzijden van dit document lezen. Indien je dat wenst, mag je deze studie zeker ook met andere vertrouwenspersonen (zoals je huisarts, familie of vrienden) bespreken. Het studiepersoneel staat ook klaar om je te helpen mochten er zaken zijn die niet duidelijk zijn. Het is onze taak om er voor te zorgen dat jij alles goed begrijpt.

Met vriendelijke groeten,
het onderzoeksteam

COGENIUS TRIAL Informed Consent

HOOFDSTUK I - BESCHRIJVING VAN DE STUDIE EN JE RECHTEN BIJ DEELNAME**1. Waarom doen we deze studie?**

Deze klinische studie (verder "studie" genoemd) wordt uitgevoerd om de onderzochte behandeling of "studie interventie" namelijk een behandeling met radiofrequentie (RF), te evalueren voor de behandeling van chronische kniepijn veroorzaakt door osteoartrose (OA) of aanhoudende pijn na plaatsing van een totale knieprothese (Persisterende post chirurgische pijn (PPSP)).

Het doel van deze studie is bij te leren over:

- Het effect van de studie interventie op kniepijn, op de kniefunctie, op de levenskwaliteit, op de mentale gezondheid en op de gezondheidszorg.
- De neveneffecten van de studie interventie.

Als de studie aantoont dat één van de behandelingen beter werkt, kunnen de onderzoeksgegevens vervolgens worden gebruikt om na te gaan of de prijs-kwaliteitsverhouding ook beter is.

2. Waarom wordt mij gevraagd deel te nemen?

Er werd bij jou chronische kniepijn vastgesteld ten gevolge van osteoartrose (OA) of aanhoudende pijn na plaatsing van een totale knieprothese (PPSP).

Je wordt gevraagd om deel te nemen aan deze studie omdat je voldoet aan de volgende criteria: 1) je bent 18 jaar of ouder en 2) je lijdt aan chronische kniepijn die niet verbetert na standaardbehandelingen. Indien je aan volgende criteria voldoet mag je niet deelnemen aan deze studie:

- Je hebt een lokale of systemische (algemene) infectie.
- De oorzaak van jouw kniepijn is een ontsteking in het kniegewricht als gevolg van een reumatische ziekte
- Je hebt een spuit gekregen in jouw knie 3 maanden voorafgaand aan de studie interventie
- Je bent zwanger, je geeft borstvoeding of je bent van plan zwanger te worden voor de studie interventie
- Je hebt algemene chronische pijn
- Je lijdt aan een instabiele psychosociale stoornis d.w.z. dat deze ziekte momenteel niet behandeld is of waarvan de medicatie aangepast werd tijdens de laatste 3 maanden. Een psychosociale stoornis is een combinatie van geestelijke en sociale problemen die tot lichamelijke klachten leiden.
- Je bent allergisch voor de producten die tijdens de studie interventie worden gebruikt (lidocaïne, propofol, chloorhexidine)
- Je bloedstolling is dermate verstoord dat het uitvoeren van de studie interventie niet mogelijk is.
- Je hebt een immuunstoornis
- Je neemt deel aan een andere klinische studie

Formulier geïnformeerde toestemming versie 2.0, gedateerd 01/04/2022, pagina 7 van 25

Versie 1.0 Sjabloon aanvaard door de WG ICF op 27/06/2019

COGENIUS TRIAL Informed Consent

- Je hebt een neurostimulator
- Je hebt uitstralingspijn in het been aan de zijde van jouw kniepijn
- Je bent al eens eerder behandeld met conventionele en/of gekoelde radiofrequentie aan dezelfde knie
- Je hebt matige tot ernstige pijn in jouw beide knieën
- Er staat een vervanging van jouw knie met een totale knieprothese gepland
- Je bent niet bereid of je bent mentaal niet in staat om de vragenlijsten in te vullen

De onderzoeker of het studiepersoneel zal met jou de voorwaarden bespreken om tot de studie te kunnen worden toegelaten.

3. Moet ik deelnemen aan een studie?

Je deelname aan een studie gebeurt vrijwillig en mag nooit onder druk gebeuren. Dit betekent dat je het recht hebt om niet deel te nemen aan de studie. Je mag je ook op elk moment terugtrekken zonder dat je hiervoor een reden hoeft te geven, zelfs al heb je eerder toegestemd om deel te nemen. Je beslissing zal geen invloed hebben op je relatie met de onderzoeker of je behandelende arts, noch op de kwaliteit van je toekomstige medische zorgen.

Indien andere behandelingen beschikbaar zijn voor jouw chronische kniepijn, zal de onderzoeker of zijn/haar afgevaardigde die behandelingen met jou bespreken. Het zou kunnen gaan om volgende behandelingen: plaatsing van een totale knieprothese in het geval van OA.

Indien je niet zou deelnemen aan deze studie, kom je ook in aanmerking voor de conventionele behandeling met radiofrequentie en zou deze zonder deelname aan de studie ook worden uitgevoerd. De behandeling met gekoelde radiofrequentie is nieuw en wordt niet breed toegepast.

In dit onderzoek kan er maar één zijde/knie behandeld worden. Indien nodig, kan je tijdens de opvolgingsfase nog behandeld worden aan jouw andere knie.

4. Wat gaat er tijdens de studie gebeuren?

Bij deze studie zullen ongeveer 400 deelnemers over heel België en Nederland betrokken zijn, waarvan naar schatting 360 uit België en 40 uit Nederland.

Deze studie is een gerandomiseerde studie. Dat betekent dat een computerprogramma willekeurig beslist welke van de 3 behandelingen dat je krijgt. Er is 1) 40% kans dat je toegewezen wordt aan de behandeling met conventionele radiofrequentie, 2) 40% kans dat je toegewezen wordt aan de behandeling met gekoelde radiofrequentie en 3) 20% kans dat je toegewezen wordt aan de schijnbehandeling (= placebo). Zowel jij als het volledige studiepersoneel zullen niet weten in welke behandelingsgroep je werd toegewezen, behalve de arts die de studie interventie zal uitvoeren. De loting en het feit dat jij en het studiepersoneel niet op de hoogte zijn van jouw behandelingsgroep, maken dat de resultaten van de studie betrouwbaarder zijn. Indien het op een gegeven moment belangrijk is voor jouw gezondheid om te weten in welke behandelingsgroep je terecht bent gekomen, kan dit op eender welk moment achterhaald worden.

Tijdens de behandeling met radiofrequentie van de knie bezenuwing worden de signalen van de zenuwen die naar de hersenen gaan gedeeltelijk uitgeschakeld. Hierdoor treedt er in veel gevallen pijnvermindering op. Tijdens de technieken d.w.z. tijdens de behandeling met conventionele/gekoelde

Formulier geïnformeerde toestemming versie 2.0, gedateerd 01/04/2022, pagina 8 van 25

Versie 1.0 Sjabloon aanvaard door de WG ICF op 27/06/2019

COGENIUS TRIAL Informed Consent

radiofrequentie en de schijnbehandeling, worden er drie naalden geplaatst ter hoogte van de knie in nabijheid van de zenuwen van de knie. Om deze zenuwen te lokaliseren, maakt de pijnarts gebruik van een echografie (=beeldvormend onderzoek waarbij gebruik wordt gemaakt van geluidsgolven). Als de 3 naalden geplaatst zijn, wordt er een controle röntgenfoto gemaakt om de correcte locatie van de naalden te bevestigen. Bij de schijnprocedure wordt er geen onnodige straling gebruikt.

Via deze naalden, wordt er een stroom toegediend ter hoogte van de zenuwen die verantwoordelijk zijn voor de geleiding van de pijnsignalen naar de hersenen. Dit resulteert in een blokkade van de pijngeleiding. Bij de conventionele behandeling met radiofrequentie veroorzaakt de stroom een verhitting van de naaldtip tot 80°C. Bij de behandeling met gekoelde radiofrequentie zal er water langs de naaldtip lopen zodat deze afgekoeld wordt tot een maximum temperatuur van 60°C. Hierdoor kan er meer stroom over de naaldtip lopen en kan er een grotere blokkade van de pijngeleiding veroorzaakt worden. Bij de schijnbehandeling wordt er geen stroom en verhitting toegediend via de naalden.

Zowel de behandeling met conventionele als gekoelde radiofrequentie werden goedgekeurd en worden gebruikt binnen hun goedgekeurd CE label.

Zowel bij de behandeling met gekoelde/conventionele radiofrequentie, als de schijnbehandeling zal je worden verdoofd. Bij de behandeling zal er altijd een plaatselijke verdoving gegeven worden waarbij de huid en het onderliggende weefsel lokaal worden verdoofd. Optioneel kan een tweede verdoving gebruikt worden indien je dit wenst. Bij deze optionele verdoving zal je in een lichte slaap gebracht worden zodat je de procedure beter kan verdragen.

Deelnemen aan de studie betekent dat je volgende fases moet doorlopen:

1. **Een inloophase:** Tijdens deze fase wordt de standaardbehandeling van jouw chronische kniepijn verder gezet (bv. kinesithérapie, zelfmanagement en een gezonde levensstijl (gewichtsreductie indien nodig)). Deze zal 1 tot 3 maanden duren. Indien, na deze inlooperperiode, blijkt dat jouw pijnklachten verminderd zijn als gevolg van de conservatieve behandeling kan de behandelde arts beslissen dat je verdere deelname stopt.
2. **De behandelingsfase:** Tijdens deze fase zal je de studie interventie (de behandeling met gekoelde radiofrequentie of de behandeling met conventionele radiofrequentie of de schijnbehandeling) ondergaan. Deze behandeling zal uitgevoerd worden in het **dagziekenhuis en zal ongeveer 30 minuten** duren.
3. **De opvolgingsfase:** Na de studie interventie, zal je nog 2 jaar opgevolgd worden. Gedurende deze **2 jaar**, wordt er verwacht dat je nog **5 keer op ziekenhuisbezoek** komt (op maand 1, maand 3, maand 6, maand 12 en maand 24 na de studie interventie). Elk bezoek duurt ongeveer een uur. Daarnaast word je op maand 9 gevraagd om enkele vragen elektronisch te beantwoorden. Indien dit niet mogelijk is of indien er na het uitvoeren hiervan bijkomende vragen zijn, zal je telefonisch gecontacteerd worden.

Vóór elk ziekenhuisbezoek wordt er verwacht dat je thuis een vragenlijst invult via de computer (indien dit niet mogelijk is voor jou via de computer, kan dit ook op papier). Daarnaast vragen wij jou ook om in een dagboekje de pijnscore van jouw knie, jouw gezondheidsklachten en jouw medicatiegebruik te noteren. Een lijst van de bezoeken wordt vermeld in paragraaf § 11.1.

Je deelname aan de studie zal maximaal 27 maanden duren en 7 bezoeken inhouden. In het geval van belangrijke bijwerkingen kan het zijn dat de onderzoeker het nodig acht bijkomende testen te doen, die dan zullen worden beschouwd als studiespecifiek.

COGENIUS TRIAL Informed Consent

5. Zal ik voordeel halen uit de studie?

De informatie die tijdens de studie verkregen wordt, kan bijdragen tot een beter inzicht in het gebruik van de studie interventie voor de behandeling van jezelf of toekomstige patiënten.

De studie interventie kan al dan niet gunstig blijken te zijn voor de behandeling van jouw chronische kniepijn of het verlichten van je symptomen. Zelfs als het effect gunstig blijkt, is een terugkeer of verergering van de symptomen, de ziekte of de aandoening nog altijd mogelijk.

6. Welke zijn de mogelijke risico's en ongemakken bij deelname aan de studie?**6.1. Welke zijn de mogelijke bijwerkingen van de behandeling met conventionele of gekoelde radiofrequentie of de schijnbehandeling?**

Deelnemen aan een studie houdt enig risico in.

Elke behandeling kan bijwerkingen hebben. In het licht van de verhouding tussen de risico's en de voordelen, is uit voorgaande studies gebleken dat de bijwerkingen van de behandeling met radiofrequentie op de knie bezenuwing beperkt waren. Echter moet je je ervan bewust zijn dat je de volgende bijwerkingen kan ondervinden:

- Pijn tijdens de procedure
- Pijn na de procedure (gemiddeld tot 2 weken na de studie interventie)
- Beschadiging van naburig (zenuw)weefsel (bv. blauwe plek of kneuzing, schade aan een pees, oppervlakkige brandwonden)
- Infectie van de huid of van de knie. Een knie-infectie zou kunnen leiden tot de vervanging van de knieprothese bij patiënten die lijden aan PPSP.
- Allergie voor gebruikte middelen

In de onderstaande tabel worden de mogelijke bovenvermelde bijwerkingen gerangschikt in volgorde van frequentie. Gezien de behandeling met radiofrequentie een relatieve nieuwe interventie is, zijn de vermelde frequenties een schatting gebaseerd op voorgaande studies. Pijn tijdens en na de procedure en beschadiging van naburig weefsel zijn de enige neveneffecten waarvan de frequentie gekend is. De andere bijwerkingen zijn theoretisch mogelijk en tot nu toe niet beschreven in grote studies.

Pijn tijdens de procedure	zeer vaak (bij meer dan 1 op 10 patiënten)
Pijn na de procedure (2 weken)	zeer vaak (bij meer dan 1 op 10 patiënten)
Beschadiging van naburig zenuwweefsel of weefsel	Minder vaak (bij 1 op 100 à 1000 patiënten)
Infectie	Zelden (bij 1 op 1000 à 10 000 patiënten)
Allergie	Zelden (bij 1 op 1000 à 10 000 patiënten)

Na de studie interventie moet je bedacht zijn voor tekenen van infectie en allergie. Een snelle diagnose is belangrijk voor het starten van de juiste behandeling. De symptomen waar je op moet letten, zijn de volgende:

Formulier geïnformeerde toestemming versie 2.0, gedateerd 01/04/2022, pagina 10 van 25

Versie 1.0 Sjabloon aanvaard door de WG ICF op 27/06/2019

COGENIUS TRIAL Informed Consent

- Koorts, zwelling en warm worden van de knie. Toenemende pijn in de knie kan wijzen op een beginnende infectie.
- Jeuk, huiduitslag, moeite met ademen, zwelling van aangezicht of andere delen van het lichaam kan wijzen op allergie.

In geval van de bovenvermelde symptomen neem zo snel mogelijk contact met je behandelende arts.

Aangezien deze studie interventie nog in onderzoek is, zouden zich nog andere, momenteel niet bekende risico's en ongemakken kunnen voordoen. **Daarom is het van groot belang dat je elk nieuw of erger geworden gezondheidsprobleem onmiddellijk bij de onderzoeker meldt. Dit geldt ook als je denkt dat het niets te maken heeft met de studie (of met de radiofrequente behandeling van de knie bezenuwing), en zelfs wanneer het reeds beschreven is in dit document.**

Indien je om gelijk welke reden een andere arts raadpleegt tijdens de studie, moet je hem/haar meedelen dat je deelneemt aan een studie en je “in-geval-van-nood-kaart” tonen. Dit kan belangrijk zijn voor een juiste diagnose en behandeling indien nodig.

6.2. Welke zijn de mogelijke risico's of ongemakken van de onderzoeken tijdens de studie?

De meeste onderzoeken die uitgevoerd worden tijdens de studie maken deel uit van de standaardzorg nodig om jouw chronische kniepijn te behandelen. Deze onderzoeken, die deel uitmaken van de standaardzorg, tijdens de studie kunnen de volgende ongemakken en risico's veroorzaken:

- Nieuwe beeldvorming van de knie (bijvoorbeeld röntgen): De extra stralingsdosis van twee röntgen opnames van de knie is 0.001 mSv, wat overeenkomt met minder dan één dag van de natuurlijke blootstelling (gebaseerd op officiële data voor gebruik van straling voor medische toepassingen in België (www.zuinigmetstraling.be) en op metingen uitgevoerd in een van de deelnemende centra (U.Z. Leuven)). Indien er in de laatste 12 maanden al een beeldvorming werd uitgevoerd, is dit niet meer nodig voor de studie.
- Straling tijdens de studie interventie: De extra stralingsdosis van de 2 röntgen opnames van de knie is 0.001 mSv (0.0004 % van de natuurlijke achtergrondstraling van 1 jaar in België). De gemiddelde stralingsdosis die gebruikt zal worden tijdens de studie is zeer laag en er worden geen problemen verwacht. Zwangere vrouwen samen met het ongeboren kind vormen een kwetsbare groep en röntgenfoto's worden niet aangeraden bij zwangere vrouwen. Het is dus zeer belangrijk om een mogelijke zwangerschap te melden aan de behandelende arts.

De studie specifieke onderzoeken (cfr. Tabel pagina 16) zorgen ervoor dat u extra naar het ziekenhuis moet komen. De tijdsduur van de bezoeken in het ziekenhuis zal dan extra zijn. Voor de studie wordt er ook gevraagd om thuis een aantal vragenlijsten en een dagboekje in te vullen.

6.3. Mag ik tijdens de studie andere geneesmiddelen nemen?

Tijdens de studie mag je alle andere geneesmiddelen nemen. Er is geen indicatie dat er een interactie is tussen de radiofrequente behandeling en andere geneesmiddelen. Gebruik van pijnmedicatie voor de knie kan je best overleggen met de behandelende pijnarts. Aarzel niet om je onderzoeker meer uitleg te vragen over het gebruik van andere geneesmiddelen en voedingssupplementen.

COGENIUS TRIAL Informed Consent

6.4. Zal mijn deelname aan de studie een invloed hebben op mijn dagelijkse activiteiten?

Je mag na de studie interventie alle activiteiten uitvoeren zoals voordien indien de pijn en ongemak niet te groot is. Wij raden je aan om de eerste dagen na de studie interventie grote inspanningen te vermijden.

Je mag niet rijden op de dag van de studie interventie.

6.5. Mag ik (of mijn partner) zwanger worden of mag ik borstvoeding geven tijdens de studie?

Voor vrouwen die zelf aan de studie deelnemen is het gemakkelijk te verstaan dat blootstelling van de foetus aan de studie interventie en de röntgen straling een risico kan inhouden voor het ongeboren kind. Dit wil zeggen dat zwangerschap op het moment van de studie interventie moet vermeden worden. Als jij, als vrouwelijke deelnemer, zwanger wordt **vóór** de behandeling, zal de behandeling niet worden uitgevoerd en de deelname aan de studie wordt gestopt. Indien je zwanger wordt na de behandeling, houdt dit geen risico voor jezelf of het ongeboren kind en zal de studie verder lopen zoals gepland.

Voor mannen die aan de studie meedoen, is er geen risico op schadelijk effect op de kwaliteit van het sperma en uiteindelijk voor de ontwikkeling van de foetus in geval van zwangerschap.

Vrouwelijke deelnemer: Omdat de effecten van studie interventie op een ongeboren kind of baby niet bekend zijn, mag je niet aan deze studie deelnemen indien

- je zwanger bent,
- je wenst zwanger te worden voor de studie interventie of
- je borstvoeding geeft gedurende de periode van studie interventie

Als je toch zwanger wordt voor de studie interventie, dien je onmiddellijk de onderzoeker en je behandelende arts op de hoogte te brengen.

7. Wat als er tijdens de studie iets fout gaat?

Zelfs als er geen sprake is van fout, is de opdrachtgever aansprakelijk voor de schade die je lijdt en die rechtstreeks of onrechtstreeks verband houdt met je deelname aan de studie. De opdrachtgever heeft voor die aansprakelijkheid een verzekering afgesloten (met "FOUTLOZE" AANSPRAKELIJKHEID) (Ref. 1). Een kopie van het verzekeringsattest kan verkregen worden via de onderzoeker of het studiepersoneel.

Indien je (of bij overlijden je erfgenamen) een vergoeding wenst voor de schade die je oploopt als rechtstreeks of onrechtstreeks gevolg van je deelname aan de studie, moet je de onderzoeker of het studiepersoneel daarvan zo snel mogelijk op de hoogte brengen.

Als de onderzoeker gelooft dat een verband tussen nieuwe of verergerde gezondheidsklacht(en) en de studie mogelijk is, zal hij/zij dat melden bij de opdrachtgever van de studie. De opdrachtgever zal dan meteen een aangifte doen bij zijn verzekeringsmaatschappij. Indien de maatschappij het nodig vindt, zal zij een expert aanstellen om na te gaan of er een verband is tussen je gemelde gezondheidsklacht(en) en de studie. De verzekering dekt niet de natuurlijke evolutie van je ziekte/aandoening of de gekende bijwerkingen van de behandeling die je zou hebben gekregen zonder

COGENIUS TRIAL Informed Consent

deel te nemen aan de studie (dit is je standaardbehandeling). De verzekering dekt de bijwerkingen van de studie interventie.

Wanneer je het nodig vindt of in geval van onenigheid met de onderzoeker of met de expert van de verzekeringsmaatschappij, kunnen jij of je erfgenamen de verzekeraar contacteren of indien nodig dagvaarden. De contactgegevens vind je op het voorblad van dit formulier.

8. Wat als er tijdens de studie andere behandelingen of nieuwe informatie over de studie interventie beschikbaar worden?

In de loop van de studie zou nieuwe belangrijke informatie beschikbaar kunnen worden, die een invloed zou kunnen hebben op je beslissing om (verder) deel te nemen. Zo kunnen bijvoorbeeld andere behandelingen voor jouw chronische kniepijn of belangrijke nieuwe informatie over de studie interventie beschikbaar worden. Het is de plicht van de onderzoeker deze nieuwe informatie met jou te bespreken en je de kans te geven je deelname aan de studie te herbekijken.

Indien je besluit je deelname aan de studie te beëindigen of indien je niet langer kan deelnemen, zal je onderzoeker erop toezien dat je de best mogelijke behandeling blijft krijgen.

9. Kan mijn deelname aan de studie vroegtijdig eindigen?

Zoals verder in dit deel gedetailleerd besproken wordt, kan je deelname aan de studie vroegtijdig eindigen wanneer

- je besluit je toestemming in te trekken,
- de onderzoeker besluit je deelname aan de studie te stoppen, of
- andere instanties de studie onderbreken of beëindigen.

In elk geval, als je deelname aan de studie vroegtijdig stopt, zal de onderzoeker je verdere medische zorg met jou bespreken. De opdrachtgever kan gegevens die reeds werden verzameld vóór de beëindiging van je deelname, blijven bewaren en gebruiken. Dit is bedoeld om een foutieve interpretatie van de studieresultaten te vermijden (zoals beschreven in paragraaf § 12.4).

Als je een bijwerking ondervindt op het moment waarop je met de studie interventie stopt, kan de onderzoeker nadien contact met je opnemen om na te gaan of de bijwerking verdwenen is of niet na afloop van je deelname aan de studie.

Als je na het beëindigen van je deelname aan de studie een nieuwe bijwerking ondervindt, mag je de onderzoeker contacteren en vragen om opvolging daarvan.

9.1. Je besluit je toestemming in te trekken

Je hebt het recht je toestemming in te trekken zonder een reden op te geven. Wel moet je, voor je eigen veiligheid, de onderzoeker op de hoogte brengen van je beslissing. Ook al is het niet verplicht, kan het voor de onderzoeker en voor de opdrachtgever nuttig zijn de reden voor je beslissing te kennen (bv. bijwerkingen, te veel verplaatsingen, ...).

Als je je toestemming intrekt, betekent dit dat je besluit te stoppen met

- de behandeling met de studie interventie, en
- alle aan de studie verbonden raadplegingen en onderzoeken.

Formulier geïnformeerde toestemming versie 2.0, gedateerd 01/04/2022, pagina 13 van 25

Versie 1.0 Sjabloon aanvaard door de WG ICF op 27/06/2019

COGENIUS TRIAL Informed Consent

Gelieve met de onderzoeker de praktische kant van de stopzetting van je deelname te bespreken (afhankelijk van je situatie), met inbegrip van je verdere opvolging.

Er zullen alleszins geen nieuwe gegevens bezorgd worden aan de opdrachtgever.

9.2. De onderzoeker besluit je deelname aan de studie te stoppen

De onderzoeker kan je deelname aan de studie beëindigen omdat

- je zwanger wordt vóór de studie interventie,
- het beter is voor je gezondheid,
- hij/zij ervaart dat je de instructies die de deelnemers krijgen niet volgt, of
- er een andere reden is die je zal worden uitgelegd.

9.3. Andere instanties kunnen de studie onderbreken of beëindigen

De opdrachtgever, en het ethische comité kunnen de studie onderbreken of beëindigen,

- omdat uit de verzamelde informatie blijkt dat de studie interventie niet goed genoeg werkt (onvoldoende verbetering in de gezondheid van de deelnemers aan de studie oplevert),
- omdat de studie interventie meer (ernstige) bijwerkingen veroorzaakt dan verwacht, of
- om een andere reden die door de betrokken instantie zal worden uitgelegd.

10. Welke behandeling zal ik krijgen na mijn deelname aan de studie?

Nadat je gestopt bent met de studie interventie, zal de onderzoeker je gezondheidstoestand evalueren. Indien nodig zal hij/zij je de beste beschikbare standaardbehandeling voorschrijven of je doorverwijzen naar een andere behandelende arts van je keuze. Als de beste standaardbehandeling voor u een radiofrequente behandeling is, dan kan deze behandeling al dan niet vergoed worden door het RIZIV.

11. Zal mijn deelname aan de studie bijkomende kosten met zich meebrengen voor mij?

11.1. Onderzoeken en behandelingen betaald door de opdrachtgever

De opdrachtgever vergoedt het ziekenhuis of studiecentrum voor

- de tijd die door de onderzoeker en het studiepersoneel aan de studie wordt besteed,
- de bezoeken/raadplegingen en alle geplande onderzoeken die specifiek zijn voor de studie,
- de bestudeerde behandeling (studie interventie, en elke andere medicatie en ander materiaal specifiek gebruikt voor de studie).

In onderstaande tabel vind je de behandelingen en onderzoeken die je moet ondergaan. Sommige daarvan zijn studiespecifiek en andere behoren tot de standaardbehandeling voor je situatie. De behandelingen en onderzoeken die studiespecifiek zijn, zullen door de opdrachtgever worden betaald en zullen je niet worden aangerekend. De behandelingen en onderzoeken die behoren tot je

COGENIUS TRIAL Informed Consent

standaardbehandeling zullen worden aangerekend aan jou of je mutualiteit (Belgische sociale zekerheid).

Neem contact op met het studiepersoneel voor meer details of indien je niet aangesloten bent bij een mutualiteit (Belgische sociale zekerheid).

Studie visite	Ziekenhuisbezoek	Thuisopdracht
Screening	Vragenlijsten* Medische voorgeschiedenis	Niet van toepassing
Evaluatie van inlooperperiode**	Niet van toepassing	Vier dagen voor evaluatie gesprek een dagboek invullen*
Behandeling	Kniefunctie testen* Radiofrequente behandeling/schijnbehandeling	Vragenlijsten*
1 Maand opvolging	Kniefunctie testen* Medicatiegebruik* Opvolging conservatieve behandeling i.v.m. kniepijn Nevenwerkingen	Vragenlijsten* Vier dagen voor bezoek een dagboek invullen*
3 Maand opvolging	Kniefunctie testen* Medicatiegebruik* Opvolging conservatieve behandeling i.v.m. kniepijn Nevenwerkingen	Vragenlijsten* Vier dagen voor bezoek een dagboek invullen*
6 Maand opvolging	Kniefunctie testen* Medicatiegebruik* Opvolging conservatieve behandeling i.v.m. kniepijn Nevenwerkingen	Vragenlijsten* Vier dagen voor bezoek een dagboek invullen*
9 Maand opvolging***	Niet van toepassing	Vragenlijsten*
12 Maand opvolging	Kniefunctie testen* Medicatiegebruik* Opvolging conservatieve behandeling i.v.m. kniepijn Nevenwerkingen	Vragenlijsten* Vier dagen voor bezoek een dagboek invullen*
24 Maand opvolging	Kniefunctie testen* Medicatiegebruik*	Vragenlijsten* Vier dagen voor bezoek een dagboek invullen*

Formulier geïnformeerde toestemming versie 2.0, gedateerd 01/04/2022, pagina 15 van 25

Versie 1.0 Sjabloon aanvaard door de WG ICF op 27/06/2019

COGENIUS TRIAL Informed Consent

Studie visite	Ziekenhuisbezoek	Thuisopdracht
	Opvolging conservatieve behandeling i.v.m. kniepijn Nevenwerkingen	

**Studie-specifieke onderzoeken*

***Telefonisch contact*

****Geen ziekenhuisbezoek. Indien het elektronisch uitvoeren van de thuisopdracht niet mogelijk is of indien er na het uitvoeren van de thuisopdracht bijkomende vragen zijn, zal je telefonisch gecontacteerd worden.*

De vragenlijsten kunnen elektronisch ingevuld worden voor elke studie visite. Dit zal de duur van het ziekenhuisbezoek inkorten. Indien je deze vragenlijst dus niet invult voor deze studie visite zal het ziekenhuisbezoek langer duren (+/- 60 minuten in het totaal).

De raadgevingen en behandelingen die een gevolg zijn van een bijwerking worden ook beschouwd als studiespecifiek.

11.2. Andere uitgaven die betaald worden door de opdrachtgever

Je zal een vergoeding ontvangen voor de volgende uitgaven:

Type	Bedrag
Vervoersonkosten + parking	25 EUR per bezoek (screening en opvolgingsbezoeken in het ziekenhuis)

Het studiepersoneel informeert je hoe dit praktisch geregeld wordt.

12. Welke gegevens worden over mij verzameld tijdens de studie en wat gaat ermee gebeuren?

12.1. Welke gegevens worden tijdens de studie verzameld en verwerkt?

De verzamelde en verwerkte persoonsgegevens gaan over je gezondheid en medische toestand, met inbegrip van je medische geschiedenis, een deel van je achtergrondinformatie (bv. je leeftijd, geslacht) en de resultaten van de studieonderzoeken.

12.2. Hoe zal de onderzoeker mijn persoonsgegevens behandelen?

De onderzoeker is gebonden door het beroepsgeheim bij het verzamelen en verwerken van je gegevens.

Dit betekent dat hij/zij je identiteit nooit zal bekendmaken, ook niet in een wetenschappelijke publicatie of een voordracht, en dat hij/zij je gegevens zal coderen (d.w.z. je identiteit in de studie vervangt door een identificatiecode) alvorens ze naar de opdrachtgever te sturen. Deze code bevat geen persoonlijke identificatiegegevens of een combinatie van identificatiegegevens (zoals naam, voornaam, initialen, een volledige of gedeeltelijke geboortedatum, dossiernummer, enz.).

Daardoor zullen de onderzoeker, en het studiepersoneel onder de verantwoordelijkheid van de onderzoeker, de enigen zijn die je identiteit zullen kunnen koppelen aan de gegevens die tijdens de studie zijn doorgegeven, met de uitzonderingen vermeld onder paragraaf § 12.6.

COGENIUS TRIAL Informed Consent

De gegevens die de opdrachtgever krijgt, zullen hem dus niet in staat stellen je te identificeren.

12.3. Wat zal er gebeuren met de informatie over mij die tijdens de studie verzameld wordt?

Je deelname aan de studie betekent dat je persoonsgegevens

- door de onderzoeker worden verzameld, en
- in gecodeerde vorm gebruikt worden door de opdrachtgever van het onderzoek.

De onderzoeker en de opdrachtgever mogen de gecodeerde persoonsgegevens alleen gebruiken voor onderzoeksdoeleinden in verband met wetenschappelijke publicaties in het kader van de studie waaraan je deelneemt.

Indien ruimer gebruik van de gecodeerde gegevens gepland is, zal dat hieronder vermeld staan.

Bovendien kan de opdrachtgever externe onderzoekers (die niet betrokken zijn bij deze studie) toegang verlenen tot de gecodeerde gegevens door een Ethisch Comité en met jouw toestemming. Indien een externe onderzoeker de gegevens wil gebruiken in onderzoek dat nog niet beschreven staat in dit document, moet dit onderzoek door een Ethisch Comité goedgekeurd worden. Als je gecodeerde gegevens worden doorgegeven, al dat niet tegen betaling, zal je daarvoor niet vergoed worden. Wel zal de sponsor ervoor zorgen dat je gegevens nooit doorgegeven zullen worden voor marketingdoeleinden. Je gegevens zouden doorgegeven kunnen worden in het kader van onderzoeksdoeleinden.

Door in te stemmen met de deelname aan deze studie, kunnen jouw gegevens uit deze studie worden gebruikt door de financierder (KCE – federaal kenniscentrum voor de gezondheidszorg) of door gelijkaardige onderzoeksinstituten voor volksgezondheid in Europa voor verdere analyses, bv. om te bepalen welke van de bestudeerde behandelingen de voorkeur verdient. Het KCE is een onafhankelijk onderzoekscentrum dat wetenschappelijk advies geeft over onderwerpen in de gezondheidszorg. De doelstelling en de taken van het KCE zijn vastgelegd in de artikelen 262 tot en met 268 van de programmawet (I) van 24 december 2002. In het kader van deze opdrachten moet het KCE toegang hebben tot bepaalde persoonsgegevens met betrekking tot de gezondheid van de Belgische burgers en heeft zij de taak om analyses uit te voeren op basis van gecodeerde gegevens (gepseudonimiseerde gegevens) in het publiek belang.

Voor deze toekomstige projecten zal KCE of de gelijkaardige onderzoeksinstituten voor volksgezondheid in Europa als verwerkingsverantwoordelijke toestemming vragen aan de Kamer Sociale Zekerheid en Gezondheid van het Informatieveiligheidscomité ("IVC") conform de relevante wetgeving. De beslissingen van het IVC zijn openbaar en kunnen worden geraadpleegd op de website van het IVC (<https://www.ehealth.fgov.be/ehealthplatform/nl/sectoraal-comite/documenten>). Ook de KCE rapporten zijn publiek beschikbaar (<https://kce.fgov.be/nl/publicaties/alle-rapporten>). Het is niet mogelijk voor het KCE om u persoonlijk te informeren omdat het KCE niet over jouw contactgegevens beschikt.

Voor deze verdere analyses zal jouw rijksregisternummer worden verzameld en kan dit gebruikt worden door een vertrouwde derde partij, om jouw studiegegevens te koppelen aan gegevens uit andere bronnen (facturatiegegevens voor zorg en minimale klinische gegevens verzameld tijdens een hospitalisatie).

COGENIUS TRIAL Informed Consent

De onderzoekers die de aanvullende analyses uitvoeren zullen in geen geval jouw identiteit zien, en alle onderzoekers zullen gehouden zijn aan hun professionele geheimhoudingsplicht.

12.4. Hoe zullen mijn gegevens verwerkt worden?

Je studiegegevens zullen verwerkt worden in overeenstemming met de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG) (Ref. 2) en de Belgische wet over gegevensbescherming van 30 juli 2018 (Ref. 3). De opdrachtgever is hiervoor verantwoordelijk.

De reden waarom wij je persoonsgegevens mogen verwerken, is dat we wetenschappelijk onderzoek verrichten en dat je toestemming hebt gegeven.

12.5. Heb ik toegang tot mijn gegevens die tijdens de studie verzameld en verwerkt zijn en kan ik ze rechtzetten?

Je hebt het recht om aan de onderzoeker te vragen welke gegevens over jou worden verzameld en waarvoor ze gebruikt worden in deze studie.

Je hebt het recht om toegang te krijgen tot deze gegevens en ze na te kijken. Je hebt ook het recht om jouw gegevens te ontvangen.

12.6. Wie anders dan de onderzoeker en zijn personeel heeft toegang tot mijn persoonsgegevens?

Om de kwaliteit van de studie te controleren kan het gebeuren dat je niet-gecodeerde persoonsgegevens of voor deze studie relevante informatie uit je medisch dossier geïnspecteerd worden door andere mensen dan het studiepersoneel. Deze inzage gebeurt onder het toezicht van de onderzoeker en deze personen zijn gebonden aan het beroepsgeheim of via een vertrouwelijkheidsovereenkomst. Het kan gaan om:

- door de opdrachtgever aangeduid personeel (MONITORS en AUDITORS) en mensen of organisaties die diensten leveren aan of samenwerken met de opdrachtgever. Zij zullen echter nooit je naam en contactgegevens doorgeven aan de opdrachtgever.
- inspecteurs van de bevoegde gezondheidsautoriteiten van over de hele wereld
- een onafhankelijke auditgroep
- personen aangeduid door het Ethisch Comité.

Indien nodig voor de studie mogen de gecodeerde studiegegevens (gepseudonimiseerde studiegegevens) naar andere landen binnen en buiten de Europese Unie (EU) worden gestuurd en worden nagekeken door:

- personeel (andere dan de inspecteurs) van de bevoegde gezondheidsautoriteiten van België (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, FAGG) of andere landen binnen en buiten de EU,
- het/de Belgisch(e) evaluerend(e) Ethisch(e) Comité(s),
- externe onderzoekers,

Formulier geïnformeerde toestemming versie 2.0, gedateerd 01/04/2022, pagina 18 van 25

Versie 1.0 Sjabloon aanvaard door de WG ICF op 27/06/2019

COGENIUS TRIAL Informed Consent

- de opdrachtgever van de studie, door de opdrachtgever aangeduid personeel en mensen of organisaties die diensten leveren aan of samenwerken met de opdrachtgever, en/of
- bedrijven uit de groep van de opdrachtgever in België en in andere landen binnen en buiten de EU.

De Europese regelgeving en de Belgische wetgeving over gegevensbescherming leggen beperkingen op voor de overdracht van gegevens naar niet-EU landen. De opdrachtgever moet altijd verzekeren dat je gecodeerde studiegegevens gelijkwaardig beschermd worden bij overdracht naar een niet-EU land. Indien de opdrachtgever hiervoor een overeenkomst over databescherming afsluit, kan een kopie van deze overeenkomst worden verkregen via de onderzoeker.

Je kan altijd met je onderzoeker contact opnemen voor meer informatie over zulke overdracht.

12.7. Wat zal er gebeuren met de resultaten van de studie?

Na afsluiting van de studie zal een beschrijving en de resultaten van de studie gepubliceerd worden in gespecialiseerde medische tijdschriften. Een kopie van de wetenschappelijke publicatie of een voor een deelnemer begrijpelijke samenvatting, is verkrijgbaar via de onderzoeker of het studiepersoneel.

Een beschrijving van de studie zal ook beschikbaar zijn op <https://www.clinicaltrialsregister.eu/en/of> <https://www.Clinicaltrials.gov>. Binnen 1 jaar na afsluiting van de studie zullen de websites een samenvatting van de resultaten bevatten (Ref. 4).

Deze websites of publicaties zullen geen informatie bevatten waarmee je te identificeren bent.

12.8. Zullen mijn gegevens gebruikt worden voor andere doeleinden dan de studie waaraan ik deelneem?

De resultaten van de studie zullen alleen worden gebruikt om een antwoord te geven op de wetenschappelijke vragen in deze studie.

Elk bijkomend of toekomstig onderzoek buiten de studie, moet steeds goedgekeurd worden door een erkend Belgisch Ethisch Comité.

Je gaat al dan niet akkoord met het gebruik van jouw gecodeerde studiegegevens voor andere doeleinden door het betreffende vakje in Hoofdstuk II aan te vinken.

12.9. Hoe lang worden mijn gegevens bijgehouden?

Na afloop van de studie zullen je gecodeerde gegevens (gepseudonimiseerde studiegegevens) minstens 10 jaar worden bijgehouden (Ref. 5) om de geldigheid van het onderzoek te verzekeren. Dat zal ook het geval zijn indien je voortijdig met je deelname aan de studie stopt.

13. Wie heeft de documenten inzake de studie nagekeken en goedgekeurd?

De studiedocumenten werden nagekeken door een verschillende Belgisch Ethische Comités.

De bevoegde ethische comités hebben als taak de personen die aan een studie deelnemen te beschermen¹. Je mag hun goedkeuring niet opvatten als een stimulans om deel te nemen aan de studie.

COGENIUS TRIAL Informed Consent

HOOFDSTUK II - GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING**DEELNEMER****VEREISTEN VOOR JE DEELNAME AAN DE STUDIE**

- Ik verklaar dat ik geïnformeerd ben over het doel van de studie, de duur en de gevolgen ervan, mogelijke risico's en ongemakken, de voorzorgen die ik moet nemen en wat van mij verwacht wordt, en dat ik dit alles begrepen heb. Mijn rechten als deelnemer aan een studie zijn mij uitgelegd en ik heb ze begrepen.
- Ik heb voldoende tijd gehad om erover na te denken en erover te praten met een vertrouwenspersoon (bv. vrienden, familie, behandelende arts, ...).
- Ik heb de kans gekregen om alle vragen te stellen die bij me opkwamen en ik heb een bevredigend antwoord gekregen.
- Ik begrijp dat ik vrijwillig en zonder daartoe gedwongen te zijn, zal deelnemen aan deze studie en dat ik op ieder moment mijn deelname aan de studie stop kan zetten
- Ik begrijp dat er gegevens over mij zullen worden verzameld en dat deze vertrouwelijk zullen behandeld worden.
- Ik ga ermee akkoord dat mijn persoonsgegevens verwerkt worden zoals beschreven in Hoofdstuk I, § 12.
- Ik begrijp dat de opdrachtgever een verzekering heeft afgesloten voor het geval ik schade zou lijden in verband met mijn deelname aan deze studie.
- Ik begrijp dat ik bij deelname aan deze studie geen kosten heb, tenzij deze voor de standaardbehandeling van mijn ziekte.
- Ik stem ermee in dat mijn behandelende arts(en) op de hoogte worden gebracht van mijn deelname aan deze studie.
- Ik stem ermee in dat ik niet gelijktijdig aan een andere interventionele studie (bijvoorbeeld met een studiegeneesmiddel, medisch hulpmiddel, experimentele chirurgische technieken) deelneem zonder de onderzoeker of het studiepersoneel daarvan op de hoogte te hebben gebracht, en dat deelname om gemotiveerde redenen kan geweigerd worden.
- Ik begrijp dat ik moet meewerken en de instructies van de onderzoeker en van het studiepersoneel rond de studie moet volgen.
- Ik begrijp dat mijn deelname aan de studie zonder mijn toestemming kan beëindigd worden als ik een andere behandeling nodig heb, het studieschema niet volg, een letsel heb dat met de studie te maken heeft of om gelijk welke andere gerechtvaardigde reden.
- Ik bevestig dat alle informatie die ik heb gegeven over mijn medische geschiedenis, correct is. Ik begrijp dat het me schade kan berokkenen, als ik nalaat de onderzoeker op de hoogte te brengen van of te wijzen op mogelijke uitsluitingscriteria.

Formulier geïnformeerde toestemming versie 2.0, gedateerd 01/04/2022, pagina 20 van 25

Versie 1.0 Sjabloon aanvaard door de WG ICF op 27/06/2019

COGENIUS TRIAL Informed Consent

OPTIONELE TOESTEMMINGEN DIE GEEN ABSOLUTE VOORWAARDEN ZIJN VOOR JE DEELNAME AAN DEZE STUDIE

1. Zoals vermeld in Hoofdstuk I, § 12.8 zou de opdrachtgever je studiegegevens willen gebruiken voor andere onderzoeks- en ontwikkelingsactiviteiten (en de daaraan gekoppelde wetenschappelijke publicaties). Deze onderzoeksdoelen moeten goedgekeurd zijn door een erkend Belgisch Ethisch Comité.

Ga je ermee akkoord dat je gegevens die in deze studie verkregen zijn worden gebruikt voor andere onderzoeksdoeleinden?

(Vink het gepaste vakje aan; als je deze vraag open laat, gaan we ervan uit dat het antwoord is "ik ga niet akkoord".)

☐ Ik ga akkoord	☐ Ik ga niet akkoord
--	---

Ik stem in met deelname aan de studie, met bovenstaande beperkingen, en ik heb een ondertekende en gedateerde kopie ontvangen van alle bladzijden van dit document.

Naam en voornaam van de deelnemer:

Datum (DD/MMM/JJJJ):

Handtekening van de deelnemer:

COGENIUS TRIAL Informed Consent

ONPARTIJDIGE GETUIGE / TOLK (REF. 6)

Ik, ondergetekende (vink aan wat past),

☐ onpartijdige getuige

☐ tolk

ben tijdens het volledige proces van informatieverstrekking aan de deelnemer aanwezig geweest en bevestig dat de informatie over de doelstellingen en procedures van de studie op adequate wijze is verstrekt. Ik bevestig dat de deelnemer (of diens wettelijke vertegenwoordiger) de studie naar alle waarschijnlijkheid heeft begrepen en dat de toestemming voor deelname uit vrije wil is gegeven.

Ik verklaar bovendien dat ik, optredend als onpartijdig getuige, geen banden heb met de opdrachtgever en de onderzoeker.

Naam en voornaam van de onpartijdige getuige / tolk:

Hoedanigheid van de onpartijdige getuige / tolk:

Datum (DD/MMM/JJJJ):

Handtekening van de onpartijdige getuige / tolk:

COGENIUS TRIAL Informed Consent

ONDERZOEKER

Ik, de ondergetekende onderzoeker, bevestig

- dat de deelnemer mondeling de noodzakelijke informatie over de studie heeft gekregen, dat de inhoud hem/haar is uitgelegd en dat hij/zij een origineel ondertekende versie van dit document heeft gekregen.
- dat ik heb nagegaan of de deelnemer de studie heeft begrepen.
- dat ik de deelnemer voldoende tijd heb gegeven om na te denken over zijn/haar deelname en om vragen te stellen.
- dat geen enkele druk op de deelnemer werd uitgeoefend om hem/haar te doen toestemmen in deelname aan de studie.
- dat ik werk in overeenstemming met de ethische beginselen zoals vermeld in de meest recente versie van de "Verklaring van Helsinki", de "Goede klinische praktijken" en de Europese en Belgische wetgeving (Ref. 7).

Naam en voornaam van de onderzoeker:

Datum (DD/MMM/JJJJ):

Handtekening onderzoeker:

COGENIUS TRIAL Informed Consent

VERKLARENDE WOORDENLIJST

OA: Osteoartrose

PPSP: Persistent Post Surgery Pain ofwel persisterende post chirurgische pijn

RF: Radiofrequentie

FAGG: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

GBA: De Belgische Gegevensbeschermingsautoriteit zorgt ervoor dat persoonsgegevens zorgvuldig worden gebruikt en beveiligd, en dat je privacy ook in de toekomst gewaarborgd blijft.

VERZEKERING MET "FOUTLOZE" AANSPRAKELIJKHEID:

De opdrachtgever is aansprakelijk voor elk letsel of elke schade aan de deelnemer die rechtstreeks of onrechtstreeks verband houdt met de studie. Hiervoor dient door jou geen fout te worden aangetoond.

MONITOR en AUDITOR:

Zowel de monitor als de auditor werken voor de opdrachtgever. De monitor zorgt voor een continue kwaliteitscontrole tijdens het verloop van de studie. De auditor voert een onderzoek na afloop van de studie. Ze controleren of de studie wordt/werd uitgevoerd volgens het protocol, of de gerapporteerde gegevens betrouwbaar zijn en of de studie in overeenstemming is met de geldende wetten.

COGENIUS TRIAL Informed Consent

REFERENTIES

¹ Dit strookt met artikel 29 van de Belgische wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de mensen en de toepasselijke koninklijke besluiten.

² Algemene Verordening Gegevensbescherming nr. 2016/679 van het Europees Parlement en van de Raad van 27 april 2016 betreffende de bescherming van natuurlijke personen in verband met de verwerking van persoonsgegevens en betreffende het vrije verkeer van die gegevens en tot intrekking van Richtlijn 95/46/EG.

³ Belgische wet van 30 juli 2018 betreffende de bescherming van natuurlijke personen met betrekking tot de verwerking van persoonsgegevens.

⁴ Overeenkomstig hoofdstuk 4.3. van de richtlijn van de Commissie : Richtsnoeren voor het plaatsen en publiceren van resultaatgerelateerde informatie over klinische proeven in verband met de tenuitvoerlegging van artikel 57, lid 2, van Verordening (EG) nr. 726/2004 en artikel 41, lid 2, van Verordening (EG) nr. 1901/2006 - 2012/302/03.

⁵ Overeenkomstig verordening (EU) nr. 2017/745 en Belgische wet van 22 december 2020 betreffende medische hulpmiddelen.

⁶ Het gebruik van een onpartijdige getuige is noodzakelijk wanneer de betrokkene of diens wettelijke vertegenwoordiger de taal van het goedgekeurde formulier voor geïnformeerde toestemming spreekt en/of volledig begrijpt maar niet kan lezen en schrijven als gevolg van een fysieke handicap of visueel gehandicapt is. Een tolk is noodzakelijk wanneer de onderzoeker niet de taal van de patiënt spreekt.

⁷ Belgische wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op mensen en de toepasselijke koninklijke besluiten.

Proefpersoneninformatie



Proefpersoneninformatie voor deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek



Titel van het onderzoek:

Vergelijking van de Conventionele en gekoelde radiofrequente behandeling van de GENiculaire zenuwen versUS een schijnbehandeling in patiënten met chronische kniepijn: een multicentrische, dubbel geblindeerde, gerandomiseerde gecontroleerde klinische studie (COGENIUS trial)

Officiële titel:

Comparison of Conventional and Cooled radiofrequency treatment of the genicular nerves versus sham procedure for patients with chronic knee pain: a multicentre, double blind, randomised controlled trial (COGENIUS trial)



Rijnstate

Proefpersoneninformatie**Inleiding**

Geachte heer/mevrouw,

Met deze informatiebrief willen we u vragen of u wilt meedoen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. Meedoen is vrijwillig. U krijgt deze brief omdat u langdurige pijnklachten aan uw knie heeft.

U leest hier om wat voor onderzoek het gaat, wat het voor u betekent, en wat de voordelen en nadelen zijn. Het is veel informatie. Wilt u de informatie doorlezen en beslissen of u wilt meedoen? Als u wilt meedoen, kunt u het formulier invullen dat u vindt in bijlage D.

Stel uw vragen

U kunt uw beslissing nemen met de informatie die u in deze informatiebrief vindt. Daarnaast raden we u aan om dit te doen:

- Stel vragen aan de onderzoeker die u deze informatie geeft.
- Praat met uw partner, familie of vrienden over dit onderzoek
- Stel vragen aan de onafhankelijk deskundige dr. Boerman
- Lees de informatie op www.rijksoverheid.nl/mensenonderzoek.

1. Algemene informatie

Dit vergelijkende onderzoek is opgezet door het Belgische Ziekenhuis Oost-Limburg (opdrachtgever) en wordt uitgevoerd in samenwerking met ongeveer 14 andere centra in België en Nederland. Onderzoekers, dit kunnen artsen, gespecialiseerd verpleegkundigen en onderzoeksassistenten zijn, voeren het onderzoek uit in de verschillende ziekenhuizen. Aan dit onderzoek zullen in totaal 400 proefpersonen meedoen, waarvan circa 40 in Nederland. De Medische Ethische Toetsingscommissie van het azM/UM heeft dit onderzoek goedgekeurd. Voor deze studie werd een subsidie ontvangen van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) in België.

2. Wat is het doel van het onderzoek?

Voor het behandelen van langdurige pijnklachten aan de knie zijn er verschillende technieken om een zenuwbehandeling uit te voeren van de drie knie zenuwen, die liggen ter hoogte van het voorste gedeelte van de knie. In deze studie worden twee vormen van stroombehandeling onderzocht: de conventionele (klassieke) en de gekoelde stroom behandeling (ook wel radiofrequent stroombehandeling genoemd). Om de twee behandelingen te kunnen evalueren worden de resultaten vergeleken met een schijnprocedure. We onderzoeken of er een verschil is op het gebied van kniepijn, kniefunctie, kwaliteit van leven, mentale gezondheid, gezondheidszorg en eventuele neveneffecten. De resultaten kunnen na afloop van dit onderzoek gebruikt worden bij een ander onderzoek over de behandeling van chronische kniepijn. Wij zullen u om toestemming vragen om deze gegevens voor dit doel te mogen gebruiken.



Rijnstate

Proefpersoneninformatie**3. Wat is de achtergrond van het onderzoek?**

Artrose of slijtage, een ziekte die leidt tot afbraak van het kraakbeen in gewrichten, is een veel voorkomende oorzaak van kniepijn. Ongeveer 10 tot 30% van alle artrosepatiënten heeft pijnklachten die invloed hebben op het dagelijks leven. Wanneer de standaardbehandelingen, zoals pijnmedicatie, fysiotherapie en een gezonde leefstijl, de klachten onvoldoende verhelpen, is een behandeling met radiofrequente stroom mogelijk. Radiofrequente stroom is een bepaald type elektriciteit en wordt al langer gebruikt bij de behandeling van pijn. Hiermee worden zenuwbanen vanuit de knie naar de hersenen gedeeltelijk uitgeschakeld, dit wordt ook wel een blokkade genoemd. In veel gevallen geeft dit een vermindering van de pijnklachten. Deze blokkade kan gebeuren op twee manieren, namelijk met een conventionele (klassieke) of gekoelde techniek. Bij beide technieken worden drie naalden, onder lokale verdoving, door de huid geplaatst langs de kniezenerven. Bij de conventionele (klassieke) radiofrequente techniek veroorzaakt de stroom een verhitting van de naaldtip tot 80°C. Bij de gekoelde radiofrequente techniek zal er water langs de naaldtip lopen zodat deze afgekoeld wordt tot een maximumtemperatuur van 60°C. Bij de schijnprocedure worden eveneens drie naalden geplaatst, maar wordt geen stroombehandeling gegeven.

De conventionele (klassieke) radiofrequente techniek wordt tegenwoordig al toegepast bij zenuwblokkades en vertoont goede resultaten, enerzijds door het verminderen van pijn en anderzijds door weinig tot geen bijwerkingen te vertonen. De gekoelde radiofrequente techniek is een nieuwere techniek die ook goede resultaten geeft, maar duurder is om uit te voeren. Als de studie aantoont dat één van de behandelingen beter werkt, kunnen de onderzoeksgegevens worden gebruikt om na te gaan of de prijs-kwaliteitsverhouding ook beter is.

4. Hoe verloopt het onderzoek?*Hoelang duurt het onderzoek?*

Het onderzoek is onderverdeeld in verschillende periodes: 1) een inlooperperiode van 1 tot 3 maanden, 2) de behandelperiode van 1 dag en 3) een opvolgperiode van 2 jaar. Dat betekent dat uw deelname aan de studie maximaal 2 jaar en 3 maanden duurt.

Stap 1: bent u geschikt om mee te doen?

We willen eerst weten of u geschikt bent om mee te doen. Aan de hand van een aantal vooraf vastgestelde criteria zal de onderzoeker beoordelen of u een kandidaat bent voor het onderzoek. Indien blijkt dat u een geschikte kandidaat bent, zal de onderzoeker (onderzoeksassistent) u alle aanvullende informatie geven. Daarna heeft u voldoende tijd om hierover na te denken, u kunt ten alle tijden aanvullende vragen stellen aan de onderzoeker of onderzoeksassistent. Indien u dan akkoord gaat, vindt ondertekening van de toestemmingsverklaring plaats. Om een goed beeld te krijgen van uw medische voorgeschiedenis kunnen gegevens, die relevant zijn ter beantwoording van de onderzoeksvragen, worden opgevraagd bij de huisarts of behandelende specialist.



Rijnstate

Proefpersoneninformatie*Stap 2: Onderzoeken voor de behandeling (inloop fase)*

Tijdens de inloophase wordt de standaardbehandeling voor uw chronische kniepijn verbeterd (bv. fysiotherapie, pijnmedicatie, gezonde levensstijl). Deze periode zal 1 tot 3 maanden duren.

Indien, na deze inlooperperiode, blijkt dat uw pijnklachten verminderd zijn als gevolg van deze standaardbehandeling kan de onderzoeker beslissen dat uw verdere deelname aan de studie stopt.

Ook voor de evaluatie van de standaardbehandeling tijdens de inloophase kunnen gegevens, die relevant zijn ter beantwoording van de onderzoeksvragen, worden opgevraagd bij de huisarts of behandelende specialist.

Stap 3: de studiebehandeling

Loting bepaalt welke behandeling u krijgt. Er is 40% kans op de conventionele (klassieke) behandeling, 40% kans op de gekoelde behandeling en 20% kans dat u de schijnbehandeling krijgt. Zowel u als het studieteam weten niet in welke behandelgroep u zit, behalve de pijnspecialist die de studiebehandeling uitvoert. De loting en het feit dat u en het studieteam niet op de hoogte zijn van de behandelgroep, maken dat de resultaten van de studie betrouwbaarder zijn. Als dit voor uw gezondheid op een zeker moment van belang is, kan het wel worden opgezocht. In deze studie kan er maar één knie behandeld worden. Indien nodig, kunt u tijdens de opvolgfase nog behandeld worden aan uw andere knie. Ook indien u niet aan deze studie deelneemt, kunt u in aanmerking komen voor een blokkade van de kniezenuwen. U wordt dan behandeld volgens de conventionele (klassieke) techniek.

De behandeling is poliklinisch en duurt ongeveer 30 minuten. Zowel bij de conventionele, gekoelde en schijnbehandeling zullen de huid en het onderliggende weefsel lokaal worden verdoofd. Desgewenst kan nog een tweede verdoving gebruikt worden, waarbij u in een lichte slaap wordt gebracht.

Stap 4: onderzoeken en metingen na de studiebehandeling

Na de studiebehandeling zult u nog 2 jaar worden gevolgd. Gedurende deze opvolgfase, wordt u nog 5x in het ziekenhuis verwacht: 1 - 3 - 6 - 12 - 24 maanden na de studiebehandeling. Bij ieder bezoek zal het functioneren en de beweeglijkheid van uw knie worden gemeten. Een bezoek duurt ongeveer één uur. Vóór elk bezoek dient u thuis een elektronische vragenlijst in te vullen via uw computer. Indien dit voor u niet mogelijk is, kan dit ook op papier tijdens uw ziekenhuisbezoek. De vragen gaan over uw kniepijn, de invloed hiervan op uw dagelijks leven en de zorg die u hiervoor heeft ontvangen. Het invullen kost u ongeveer 30 minuten. Verder vragen wij u in een dagboekje de pijnscore van uw knie, gezondheidsklachten en uw medicatiegebruik te noteren. Het dagboekje vult u gedurende 4 dagen vóór uw ziekenhuisbezoek, 3 keer per dag in. In totaal duurt het invullen circa 5 minuten per dag. Na 9 maanden wordt alleen een elektronische vragenlijst afgenomen. U hoeft dan niet naar het ziekenhuis te komen. Indien dit niet mogelijk is of indien er na het uitvoeren hiervan bijkomende vragen zijn, zal je telefonisch gecontacteerd worden. Een overzicht van alle studiehandelingen vindt u terug in bijlage C.

Wat is er anders dan bij uw gewone zorg?

In de gewone zorg wordt de conventionele techniek gebruikt voor een zenuwblokkade van de knie. Als u deelneemt aan de studie, brengt u op 3, 6, 12 en 24 maanden na de ingreep een extra bezoek aan het



Rijnstate

Proefpersoneninformatie

ziekenhuis. Daarnaast worden de kniefunctie metingen, evenals de vragenlijsten en het dagboekje alleen in studieverband afgenomen. Gelieve op te merken dat er in deze studie, naast de conventionele techniek, twee alternatieve behandelingen worden gebruikt: de gekoelde radiofrequente procedure en de schijnprocedure.

5. Welke afspraken maken we met U?

We willen graag dat het onderzoek goed verloopt. Daarom maken we de volgende afspraken met u:

- U komt naar iedere afspraak
- U beantwoordt de aangeboden vragenlijsten en vult het dagboekje in.
- U doet tijdens dit onderzoek niet mee aan een ander medisch-wetenschappelijk onderzoek.
- U neemt contact op met de onderzoeker in deze situaties:
 - U wordt in een ziekenhuis opgenomen of behandeld.
 - U krijgt plotseling problemen met uw gezondheid.
 - U wilt niet meer meedoen met het onderzoek
 - Uw telefoonnummer, adres of e-mailadres verandert.

Mag u zwanger worden tijdens de behandeling?

Vrouwen die zwanger zijn kunnen niet aan dit onderzoek meedoen. De Röntgenstraling gebruikt tijdens de studiebehandeling kan mogelijk schadelijk zijn en gevolgen hebben voor een ongeborn kind. Het is belangrijk dat u dit risico vertelt aan uw partner. De onderzoeker praat met u over geschikte voorbehoedsmiddelen. Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd zal vóór de behandeling een zwangerschapstest uitgevoerd worden. Heeft u toestemming gegeven om deel te nemen aan het onderzoek en wordt u in de aanloop van de studiebehandeling zwanger? Laat dit dan direct weten aan de onderzoeker. De behandeling kan dan niet doorgaan. Mocht u zwanger worden in de studieperiode ná de studiebehandeling, dan is dat geen probleem. We vragen u enkel om dit aan de onderzoeker te laten weten.

6. Van welke bijwerkingen, nadelige effecten of ongemakken kunt u last krijgen?

De behandeling kan bijwerkingen of nadelige effecten geven. De bijwerkingen zijn voor beide technieken hetzelfde en zijn, in verhouding tot de voordelen, beperkt. Het maakt geen verschil of u de behandeling in studieverband krijgt of niet.

U moet zich er echter van bewust zijn dat u de volgende bijwerkingen kan ondervinden, ook wanneer u behandeld wordt met de schijnprocedure:

- Pijn tijdens de procedure
- Pijn na de procedure (gemiddeld tot 2 weken na de studiebehandeling)



Rijnstate

Proefpersoneninformatie

- Beschadiging van naburig (zenuw)weefsel (bv. blauwe plek of kneuzing, schade aan een pees, oppervlakkige brandwonden).
- Allergie voor het verdovingsmiddel (symptomen: jeuk, huiduitslag, moeite met ademen, zwelling van aangezicht of andere delen van het lichaam). Dit komt echter zelden voor.
- Infectie van de huid of van de knie (symptomen: koorts, zwelling, warm worden van de knie). Een knie-infectie zou kunnen leiden tot de vervanging van de knieprothese bij patiënten die lijden aan PPSP. Dit komt echter zelden voor.

Ervaart u symptomen passend bij een allergie of infectie, neem dan zo snel mogelijk contact op met de onderzoeker.

7. Wat zijn de voordelen en nadelen als u meedoet aan het onderzoek?

Meedoen aan onderzoek kan voordelen en nadelen hebben. Denk hier goed over na en praat erover met anderen. Er wordt verwacht dat het uitvoeren van de gekoelde RF betere uitkomsten zal bieden dan de conventionele -en schijnbehandeling en derhalve kan u mogelijk baat hebben bij deelname. Daarnaast helpt u de onderzoekers om meer inzicht te krijgen in de behandeling van patiënten met langdurige kniepijn.

De behandeling kan al dan niet een gunstig effect hebben op uw chronische kniepijn en/of uw symptomen verlichten. Maar zelfs als het effect gunstig blijkt, is een terugkeer of verergering van de symptomen, de ziekte of de aandoening nog altijd mogelijk. Eventueel kan de conventionele behandeling na 6 maanden herhaald worden.

De onderzoeken binnen deze studie kunnen de volgende ongemakken en risico's veroorzaken:

- Indien de laatste beeldvorming van de knie langer dan 12 maanden geleden is, wordt een nieuwe Röntgenfoto of MRI gemaakt. De extra stralingsdosis van twee Röntgenfoto's bedraagt 0,001 mSv. Dit komt overeen met minder dan één dag van de natuurlijke blootstelling aan "achtergrondstraling". Ter vergelijking: een inwoner van Nederland ontvangt gemiddeld 2,5 mSv per jaar, onder andere door straling uit de aardbodem, het heelal en bouwmaterialen.
- Straling tijdens de studiebehandeling. De gemiddelde stralingsdosis, die gebruikt zal worden tijdens de studie is zeer laag en er worden geen problemen verwacht.
- U mag niet autorijden op de dag van de studiebehandeling.
- U bent extra tijd kwijt met de bezoeken in het ziekenhuis en het invullen van de vragenlijsten en het dagboekje.
- U dient zich te houden aan de afspraken die horen bij dit onderzoek.

Het is mogelijk dat er tijdens het onderzoek toevallig iets wordt ontdekt dat niet direct van belang is voor het onderzoek zelf, maar wel belang heeft voor uw gezondheid. In dit geval zal uw eigen huisarts of specialist met u bespreken wat er verder moet gebeuren.



Rijnstate

Proefpersoneninformatie*Wilt u niet meedoen?*

U beslist zelf of u meedoet aan het onderzoek. Deelname is vrijwillig. Als u niet wilt meedoen, wordt u op de gebruikelijk manier voor uw knieklachten behandeld. Uw pijnspecialist kan u meer vertellen over de behandelingsmogelijkheden en de voor- en nadelen daarvan. Een blokkade van de kniezenerven is één van de opties. U wordt dan behandeld volgens de conventionele techniek.

8. Wanneer stopt het onderzoek?

De onderzoeker laat het u weten als er nieuwe informatie over het onderzoek komt die belangrijk voor u is. De onderzoeker vraagt u daarna of u blijft meedoen.

In deze situaties stopt voor u het onderzoek:

- Alle onderzoeken volgens het schema in bijlage C voorbij zijn.
- U zwanger wordt voordat de behandeling is uitgevoerd.
- U zelf wilt stoppen met het onderzoek. Dat mag op ieder moment. Meld dit dan meteen bij de onderzoeker. U hoeft er niet bij te vertellen waarom u stopt. U krijgt dan weer de gebruikelijke behandeling voor uw knieklachten.
- De onderzoeker vindt het beter voor u om te stoppen.
- Een van de volgende instanties besluit dat het onderzoek moet stoppen:
 - Ziekenhuis Oost-Limburg
 - de overheid, of
 - de medisch-ethische commissie die het onderzoek beoordeelt.

Het gehele onderzoek is afgelopen als alle deelnemers klaar zijn. Na het verwerken van alle gegevens informeert de onderzoeker u over de belangrijkste uitkomsten van het onderzoek. Dit gebeurt ongeveer een half jaar nadat het onderzoek is afgelopen.

Wat gebeurt er als u stopt met het onderzoek?

De gegevens die tot het moment van stoppen zijn verzameld, worden gebruikt voor het onderzoek.

9. Wat gebeurt er na het onderzoek?*Krijgt u de resultaten van het onderzoek?*

Indien u geïnformeerd wilt worden over de belangrijkste uitkomsten van het onderzoek kunt u dit bij de onderzoeker aangeven. De onderzoeker kan u ook vertellen, na afloop van de studie, welke behandeling u heeft gehad. Wilt u dit niet weten? Zeg dat dan tegen de onderzoeker. Hij zal het u dan niet vertellen.



Rijnstate

Proefpersoneninformatie**10. Wat doen we met uw gegevens?**

Doet u mee met het onderzoek? Dan geeft u ook toestemming om uw gegevens te verzamelen, gebruiken en bewaren.

Welke gegevens bewaren we?

We bewaren deze gegevens:

- uw naam
- uw geslacht
- uw emailadres
- uw geboortedatum
- gegevens over uw gezondheid
- medicatie
- (medische) gegevens die we tijdens het onderzoek verzamelen

Waarom verzamelen, gebruiken en bewaren we uw gegevens?

We verzamelen, gebruiken en bewaren uw gegevens om de vragen van dit onderzoek te kunnen beantwoorden en de resultaten te kunnen publiceren.

Hoe beschermen we uw privacy?

Om uw privacy te beschermen, geven wij uw gegevens een unieke code. Op al uw gegevens zetten we alleen deze code. De sleutel van de code bewaren we op een beveiligde plek in het ziekenhuis waar u de studiebehandeling ondergaat. Als we uw gegevens verwerken, gebruiken we steeds alleen die code. Ook in rapporten en publicaties over het onderzoek kan niemand terughalen dat het over u ging.

Wie kunnen uw gegevens zien?

Sommige personen kunnen wel uw naam en andere persoonlijke gegevens zonder code inzien. Dit zijn mensen die controleren of de onderzoekers het onderzoek goed en betrouwbaar uitvoeren. Deze personen kunnen bij uw gegevens komen:

- Een controleur of monitor die voor het ziekenhuis of opdrachtgever werkt.
- Nationale toezichthoudende autoriteiten, bijvoorbeeld de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd.

Deze personen houden uw gegevens geheim. Wij vragen u voor deze inzage toestemming te geven.

Hoelang bewaren we uw gegevens?

We bewaren uw gegevens 15 jaar in het ziekenhuis. De opdrachtgever bewaart de studiedata 15 jaar.

Mogen we uw gegevens gebruiken voor ander onderzoek?

Uw gegevens kunnen na afloop van dit onderzoek ook nog van belang zijn voor andere wetenschappelijke publicaties die verband houden met dit onderzoek. Daarvoor zullen uw gegevens 15 jaar worden bewaard in het ziekenhuis en 15 jaar bij de opdrachtgever. In het toestemmingformulier geeft u aan of u dit goed vindt. Geeft u geen toestemming? Dan kunt u nog steeds meedoen met dit onderzoek. U krijgt dezelfde zorg.

Kunt u uw toestemming voor het gebruik van uw gegevens weer intrekken?

**Rijnstate****Proefpersoneninformatie**

U kunt uw toestemming voor het gebruik van uw gegevens op ieder moment intrekken. Dit geldt voor het gebruik in dit onderzoek en voor het gebruik in ander onderzoek. Maar let op: trekt u uw toestemming in, en hebben onderzoekers dan al gegevens verzameld voor dit onderzoek? Dan mogen zij deze gegevens nog wel gebruiken.

Wilt u meer weten over uw privacy?

- Wilt u meer weten over uw rechten bij de verwerking van persoonsgegevens? Kijk dan op www.autoriteitpersoonsgegevens.nl.
- Heeft u vragen over uw rechten? Of heeft u een klacht over de verwerking van uw persoonsgegevens? Neem dan contact op met degene die verantwoordelijk is voor de verwerking van uw persoonsgegevens. Voor uw onderzoek is dat:
 - Ziekenhuis Rijnstate
 - de opdrachtgever (Ziekenhuis Oost-Limburg)Zie bijlage A voor contactgegevens en website.
- Als u klachten heeft over de verwerking van uw persoonsgegevens, raden we u aan om deze eerst te bespreken met het onderzoeksteam. U kunt ook contact opnemen met de Functionaris Gegevensbescherming van het Ziekenhuis Rijnstate gaan. Of u dient een klacht in bij de Autoriteit Persoonsgegevens.

Waar vindt u meer informatie over het onderzoek?

Op de volgende websites vindt u meer informatie over het onderzoek: www.Clinicaltrials.gov en/of www.clinicaltrialsregister.eu. U vindt het onderzoek door te zoeken op Z-2021109. Binnen een jaar na afsluiting van het onderzoek komt op deze websites een samenvatting van de resultaten van dit onderzoek te staan.



Rijnstate

Proefpersoneninformatie**11. Krijgt u een vergoeding als u meedoet aan het onderzoek?**

U ontvangt geen vergoeding voor deelname aan dit onderzoek. Wel ontvangt u tegemoetkoming voor de gemaakte vervoers- en parkeerkosten op vertoon van een kwitantie.

De behandeling zelf zal niet gefactureerd worden naar uw ziektekostenverzekering. De kosten hiervan zal de opdrachtgever van de studie aan het ziekenhuis vergoeden.

12. Bent u verzekerd tijdens het onderzoek?

Voor iedereen die meedoet aan dit onderzoek is een verzekering afgesloten. De verzekering dekt schade door het onderzoek. Niet alle schade is gedekt. In bijlage B vindt u meer informatie over de verzekering en de uitzonderingen. Daar staat ook aan wie u schade kunt melden.

13. We informeren uw huisarts en behandelend specialist

De onderzoeker stuurt uw huisarts en behandelend specialist een brief om te laten weten dat u meedoet aan het onderzoek. Dit is voor uw eigen veiligheid.

14. Heeft u vragen?

Vragen over het onderzoek kunt u stellen aan het onderzoeksteam. Wilt u advies van iemand die er geen belang bij heeft? Went u dan tot dr. Boerman. Hij weet veel over het onderzoek, maar werkt niet mee aan dit onderzoek. Heeft u een klacht? Bespreek dit dan met de onderzoeker of de arts die u behandelt. Wilt u dit liever niet? Ga dan naar de klachtenfunctionaris van uw ziekenhuis. In bijlage A staat waar u die kunt vinden.

15. Hoe geeft u toestemming voor het onderzoek?

U kunt eerst rustig nadenken over dit onderzoek. Daarna vertelt u de onderzoeker of u de informatie begrijpt en of u wel of niet wilt meedoen. Wilt u meedoen? Dan vult u het toestemmingsformulier in dat u bij deze informatiebrief vindt. U en de onderzoeker krijgen allebei een getekende versie van deze toestemmingsverklaring.

Dank voor uw tijd.



Rijnstate

Proefpersoneninformatie**16. Bijlagen bij deze informatie**

- A. Contactgegevens van uw ziekenhuis
- B. Informatie over de verzekering
- C. Schema onderzoekshandelingen
- D. Toestemmingsformulier proefpersoon

Bijlage A: Contactgegevens van uw ziekenhuis**Bijlage A:
Contactgegevens van uw ziekenhuis**

Website:

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

Onderzoeker:

Naam: Dr. Kallewaard

Telefoonnummer: +31(0)88 – 005 5311

Bereikbaarheid: maandag t/m vrijdag tijdens kantooruren

Verpleegkundig specialist:

Naam: Chris Terwiel

Telefoonnummer: +31(0)88 – 005 5311

Bereikbaarheid: maandag t/m vrijdag tijdens kantooruren

Onderzoeksassistent:

Naam: Nicky Moolhuijzen

Telefoonnummer: +31(0)88 – 005 5311

Bereikbaarheid: maandag t/m vrijdag tijdens kantooruren

Onafhankelijk arts/deskundige:

Naam: Dr. Boerman

Telefoonnummer: +31(0)88 – 005 8877

Bereikbaarheid: maandag t/m vrijdag tijdens kantooruren

Klachten

Telefoonnummer klachtenlijn: +31(0)88 - 005 7539

Bereikbaarheid: maandag t/m vrijdag tijdens kantooruren

E-mail: eharmelink@rijnstate.nl

Website: <https://www.rijnstate.nl/klacht>

Functionaris voor de Gegevensbescherming:

Voor meer informatie over uw rechten

Bereikbaarheid: maandag t/m vrijdag tijdens kantooruren

E-mail: privacy@rijnstate.nl

Website: <https://www.rijnstate.nl/privacyverklaring/>

Contactgegevens van de sponsor

Website: <https://www.zol.be/>

Voor meer informatie over de studie COGENIUS@zol.be

Voor meer informatie over uw gegevensbescherming dpo@zol.be

Bijlage B: Informatie over de verzekering**Bijlage B: Informatie over de verzekering****Voor het hierna te noemen wetenschappelijk onderzoek: Comparison of conventional and cooled radiofrequency treatment of the genicular nerves versus sham procedure for patients with chronic knee pain: a multicentre, double blind, randomised controlled trial (Cogenius Trial)**

Voor iedereen die in Nederland aan dit onderzoek meedoet, heeft het academisch ziekenhuis Maastricht, hierna te noemen azM, een verzekering afgesloten. De verzekering dekt schade door deelname aan het onderzoek. Dit geldt voor schade tijdens het onderzoek of binnen vier jaar na het einde ervan. Schade moet u binnen die vier jaar aan de verzekeraar hebben gemeld.

De verzekering dekt niet alle schade. Onderaan deze tekst staat in het kort welke schade niet wordt gedekt. Deze bepalingen staan in het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Dit besluit staat op www.ccmo.nl, de website van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Zie 'Bibliotheek' en dan 'Wet- en regelgeving').

Bij schade kunt u direct contact leggen met de verzekeraar:

De verzekeraar van het onderzoek is:

Naam: CNA Insurance Company (Europe) S.A..
Adres: Polarisavenue 140, 2132 JX Hoofddorp
Polisnummer: 10174880
Contactpersoon: Esther van Herk, Snr Claims Examiner
E-mail: Esther.vanherk@cnaahardy.com
Telefoonnummer: +31 (0) 23 303 60 04

De verzekering biedt een dekking van ten minste € 650.000 per proefpersoon en € 5.000.000 voor het hele onderzoek (en € 7.500.000 per jaar voor alle onderzoeken van het azM).

De verzekering dekt de volgende schade **niet**:

- schade door een risico waarover u in de schriftelijke informatie bent ingelicht. Dit geldt niet als het risico zich ernstiger voordoet dan was voorzien of als het risico heel onwaarschijnlijk was;
- schade aan uw gezondheid die ook zou zijn ontstaan als u niet aan het onderzoek had meegedaan;
- schade door het niet (volledig) opvolgen van aanwijzingen of instructies;
- schade aan uw nakomelingen, als gevolg van een negatief effect van het onderzoek op u of uw nakomelingen;
- schade door een bestaande behandelmethode bij onderzoek naar bestaande behandelmethoden.

Bijlage C: Schema onderzoekshandelingen**Bijlage C: Schema onderzoekshandelingen**

Studie visite	Ziekenhuisbezoek	Thuisopdracht
Screening	Vragenlijsten Medische voorgeschiedenis	Niet van toepassing
Evaluatie van inlooperperiode*	Niet van toepassing	Vier dagen voor evaluatie gesprek een dagboek invullen
Behandeling	Kniefunctie testen Radiofrequente behandeling/schijnbehandeling	Vragenlijsten
1 Maand opvolging	Kniefunctie testen Medicatiegebruik Opvolging conservatieve behandeling i.v.m. kniepijn Nevenwerkingen	Vragenlijsten Vier dagen voor bezoek een dagboek invullen
3 Maand opvolging	Kniefunctie testen Medicatiegebruik Opvolging conservatieve behandeling i.v.m. kniepijn Nevenwerkingen	Vragenlijsten Vier dagen voor bezoek een dagboek invullen
6 Maand opvolging	Kniefunctie testen Medicatiegebruik Opvolging conservatieve behandeling i.v.m. kniepijn Nevenwerkingen	Vragenlijsten Vier dagen voor bezoek een dagboek invullen
9 Maand opvolging**	Niet van toepassing	Vragenlijsten
12 Maand opvolging	Kniefunctie testen Medicatiegebruik Opvolging conservatieve behandeling i.v.m. kniepijn Nevenwerkingen	Vragenlijsten Vier dagen voor bezoek een dagboek invullen
24 Maand opvolging	Kniefunctie testen Medicatiegebruik Opvolging conservatieve behandeling i.v.m. kniepijn Nevenwerkingen	Vragenlijsten Vier dagen voor bezoek een dagboek invullen

* telefonisch contact

** Geen ziekenhuisbezoek. Indien het elektronisch uitvoeren van de thuisopdracht niet mogelijk is of indien er na het uitvoeren van de thuisopdracht bijkomende vragen zijn, zal u telefonisch gecontacteerd worden

Bijlage D: Toestemmingsformulier proefpersoon**Bijlage D: Toestemmingsformulier proefpersoon**

behorende bij: COMPARISON OF CONVENTIONAL AND COOLED RADIOFREQUENCY TREATMENT OF THE GENICULAR NERVES VERSUS SHAM PROCEDURE FOR PATIENTS WITH CHRONIC KNEE PAIN: A MULTICENTRE, DOUBLE BLIND, RANDOMISED CONTROLLED TRIAL (COGENIUS trial)

- Ik heb de informatiebrief gelezen. Ook kon ik vragen stellen. Mijn vragen zijn goed genoeg beantwoord. Ik had genoeg tijd om te beslissen of ik meedoe.
- Ik weet dat meedoen vrijwillig is. Ook weet ik dat ik op ieder moment kan beslissen om toch niet mee te doen met het onderzoek. Of om ermee te stoppen. Ik hoef dan niet te zeggen waarom ik wil stoppen.
- Ik geef de onderzoeker toestemming om mijn huisarts/ behandelend specialist te laten weten dat ik meedoe aan dit onderzoek.
- Ik geef de onderzoeker toestemming om medische gegevens, die relevant zijn voor het beantwoorden van de onderzoeksvragen in deze studie, op te vragen bij mijn huisarts/behandelend specialist. Deze gegevens zijn nodig om een goed beeld te krijgen van mijn medische voorgeschiedenis en ter evaluatie van de standaard behandeling tijdens de inlooffase.
- Ik geef de onderzoeker toestemming om mijn huisarts of specialist informatie te geven over onverwachte bevindingen uit het onderzoek die van belang zijn voor mijn gezondheid.
- Ik geef de onderzoekers toestemming om mijn gegevens te verzamelen en gebruiken. De onderzoekers doen dit alleen om de onderzoeksvraag van dit onderzoek te beantwoorden.
- Ik weet dat voor de controle van het onderzoek sommige mensen al mijn gegevens kunnen inzien. Die mensen staan in deze informatiebrief. Ik geef deze mensen toestemming om mijn gegevens in te zien voor deze controle.
- Ik weet dat ik niet zwanger mag worden totdat de studie behandeling is uitgevoerd. De onderzoeker heeft met mij de meest geschikte anticonceptie besproken.
- Wilt u in de tabel hieronder ja of nee aankruisen?

Ik geef toestemming om mijn gegevens te bewaren om dit te gebruiken voor ander onderzoek, zoals in de informatiebrief staat.	Ja ☐	Nee ☐
Ik geef de onderzoekers toestemming om na het onderzoek te laten weten welke behandeling ik heb gehad/ in welke groep ik zat.	Ja ☐	Nee ☐
Ik geef toestemming om mij eventueel na dit onderzoek te vragen of ik wil meedoen met een vervolgonderzoek	Ja ☐	Nee ☐

- Ik wil meedoen aan dit onderzoek.

Mijn naam is (proefpersoon):

Handtekening:

Datum : __ / __ / __

Bijlage D: Toestemmingsformulier proefpersoon

Ik verklaar dat ik deze proefpersoon volledig heb geïnformeerd over het genoemde onderzoek.

Wordt er tijdens het onderzoek informatie bekend die die de toestemming van de proefpersoon kan beïnvloeden? Dan laat ik dit op tijd weten aan deze proefpersoon.

Naam onderzoeker (of diens vertegenwoordiger):.....

Handtekening:.....

Datum: __ / __ / __

Aanvullende informatie is gegeven door:

Naam:.....

Functie:.....

Handtekening:.....

Datum: __ / __ / __

De proefpersoon krijgt een volledige informatiebrief mee, samen met een getekende versie 3.0 van het toestemmingsformulier.