Informatiebrief voor de deelnemers aan een proef

Titel van de studie: Strategie-studie bij patiënten met perifere spondyloartritis, waarbij nagegaan wordt of inductie van remissie sneller bereikt kan worden met vroegtijdige behandeling met een TNF-alfa blokker, in vergelijking met de standaardbehandeling, en waarbij tevens onderzoek gebeurt naar factoren (bloed, gewrichtsbiopsie) die deze uitkomst zouden kunnen voorspellen. De SPARTACUS studie.

Officiële titel: **SPondyloArtritis: het bekomen van medicatie-vrije Remissie door vroegtijdige behandeling met een TNF-Alfa blokker gepaard met wetenschappelijk onderzoek door middel van Cel specifieke RNA seqUencing en epigeneti Sche profilering. "De SPARTACUS studie"**

Beste,

U wordt uitgenodigd om deel te nemen aan een klinische studie ter evaluatie van een bepaalde behandelingsstrategie voor uw perifere spondyloartritis. De studie zal in eerste instantie onderzoeken door middel van welke van 2 strategieën de artritis-symptomen best onder controle komen: een "conventionele aanpak" (een klassiek step-up schema waarbij de momenteel beschikbare reuma-medicatie wordt toegediend in overeenstemming met de huidige internationale aanbevelingen voor de behandeling van spondyloartritis), of een "intensieve remissie-inductie aanpak", waarbij onmiddellijk gestart wordt met een TNF-alfa blokker (terwijl dit geneesmiddel in de dagelijkse praktijk normaal pas wordt toegediend na falen van andere behandelingen). Bij het bereiken van remissie (d.i. volledige afwezigheid van artritis-symptomen) wordt de behandeling stopgezet. In tweede instantie zal dan nagegaan worden hoe lang de remissie behouden blijft zonder onderhoudstherapie. Neem, voor u beslist deel te nemen aan deze studie, voldoende tijd om deze informatiebrief aandachtig te lezen en dit te bespreken met de arts-onderzoeker of zijn/haar vertegenwoordiger, of met andere mensen. Neem ook de tijd om vragen te stellen indien er onduidelijkheden zijn of indien u bijkomende informatie wenst. Dit proces wordt 'informed consent' of 'geïnformeerde toestemming' genoemd. Eens u beslist heeft om deel te nemen aan de studie zal men u vragen om het toestemmingsformulier achteraan deze bundel te ondertekenen.

Deze informatiebrochure bestaat uit de volgende onderdelen:
Pagina 1 - 7: Beschrijving van de studie
Pagina 8 – 20: Gedetailleerde beschrijving van de verschillende visites
Pagina 21 – 23 & 26 - 27: Administratieve informatie
Pagina 23 - 26: Beschrijving van de bijwerkingen van de studiemedicaties & procedures
Pagina 28 – 29: Toestemmingsformulier

Recent werd bij u een diagnose van "perifere spondyloartritis" gesteld. "Spondyloartritis" is een verzamelnaam voor een groep van reumatische ontstekingsziekten, die vrij vaak (ong. 1 à 2% van de bevolking) voorkomen. De

ziekte treft meestal jonge personen (leeftijd <45 jaar). Men maakt in deze aandoening een onderscheid tussen 2 verschillende hoofdsymptomen: ofwel zullen patiënten in hoofdzaak klachten hebben die zich situeren thv. de rug en het bekken; dit noemen we “axiale spondyloartritis”; ofwel zijn er vooral klachten thv. de gewrichten en pezen buiten de wervelzuil en dan spreken we van “perifere spondyloartritis”. Het gebeurt wel regelmatig dat patiënten klachten vertonen in beide categorieën. Voor deze studie zijn we op zoek naar patiënten met recent vastgestelde (<1 jaar klachten) symptomen thv. de perifere gewrichten. De diagnose moet door een reumatoloog gesteld zijn, die zich hiervoor zal baseren op uw klachten, de bevindingen bij het klinisch onderzoek en een aantal bijkomende onderzoeken; zo is het gekend dat patiënten frequent drager zijn van een bepaalde erfelijke factor die in het bloed kan bepaald worden. Tevens kunnen we door middel van een punctie of een biopsie van het ontstoken gewricht de diagnose bevestigen. Naast gewrichtsklachten kan er bij een relevant aantal patiënten ook sprake zijn van klachten buiten de gewrichten, zogenaamde “extra-articulaire” manifestaties: dit zijn op het eerste zicht andere, niet-reumatische ziekten, die echter onderliggend een verband hebben met uw gewrichtsaandoening: het gaat hier om bepaalde darmziekten (ziekte van Crohn, colitis ulcerosa), huidaandoeningen (psoriasis) of oogontstekingen (acute regenboogvliesontsteking).

De behandeling van “perifere spondyloartritis” bestaat in eerste instantie uit het gebruik van ontstekingsremmende middelen aan een voldoende hoge dosering. Uit vroeger onderzoek weten wij echter dat volledige controle van de ziekte of “remissie” (d.w.z. geen pijn of zwelling meer thv. de gewrichten) slechts bij een beperkt aantal patiënten wordt bereikt bij gebruik van enkel deze ontstekingsremmende middelen (ong. 15%) en dat deze aanpak dan vaak levenslang moet verder ingenomen worden. Daarentegen hebben wij in hetzelfde vorig onderzoek kunnen vaststellen dat het zeer vroegtijdig toedienen van de TNF-alfa blokker golimumab (dit is een antireumatisch geneesmiddel dat commercieel beschikbaar is onder de naam Simponi®) aanleiding geeft tot een zeer hoog percentage van remissie (ong. 75 à 80%); bovendien bleek het mogelijk om bij een blijvende zeer goede ziektecontrole alle medicatie (inclusief de TNF-alf blokker) permanent te stoppen (bij meer dan 50% van de patiënten die heel goed reageerden op de behandeling). Het voornaamste probleem bij deze aanpak is echter dat TNF-alfa blokkers in de dagelijkse praktijk niet worden terugbetaald voor perifere spondyloartritis en dat er voor patiënten met psoriasis artritis slechts terugbetaling is, wanneer andere behandelingen niet succesvol waren. Reumatologen zullen – naast ontstekingsremmers – dan ook meestal kiezen voor een behandeling met een reumatische basistherapie of DMARD (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug). Voorbeelden van dergelijke basistherapieën zijn methotrexaat (Ledertrexate®) en sulfasalazine (Salazopyrine®); ook kan men zijn toevlucht nemen tot het toedienen van gewrichtsinjecties met cortisone. Er zijn echter weinig gegevens over het bereiken van “remissie” met deze standaardaanpak en we weten ook niet of er bij een goed antwoord op deze therapie eveneens kan gestopt worden met de behandeling. Uw arts zal u informatie geven over de verschillende behandelingsopties en de eventuele mogelijkheid van terugbetaling in uw individueel geval.

1 WAT IS HET DOEL VAN DE STUDIE?

Dat zijn dan ook de vragen die we in deze studie, waarvoor we uw medewerking vragen, graag willen beantwoorden. Wij nodigen u uit om deel te nemen aan een klinische studie inzake een behandeling met geneesmiddelen. De studie bestaat uit 2 delen: in deel A gaan we na welke behandelingsstrategie de beste is om u zo snel mogelijk in “remissie” te krijgen (conventionele behandeling of vroegtijdige intensieve therapie met de TNF-alfa blokker golimumab); in deel B evalueren we of het mogelijk is om bij het bereiken van een “blijvende remissie” de behandeling stop te zetten; hierbij volgen we u systematisch verder op om te zien hoe lang u in remissie blijft of wanneer u eventueel een nieuwe opstoot doet. We zullen nagaan of nieuwe analysemethoden (bepaald zowel op bloed als op een gewrichtsbiopsie) ons in staat stellen om in de toekomst de beste strategie reeds op voorhand te bepalen.

De opdrachtgever van deze studie is UZ Gent.

2 WAT HOUDT DEELNAME AAN DE STUDIE IN VOOR U?

In het kader van uw deelname aan de studie en rekening houdend met uw medische situatie, zal een deel van de bezoeken en onderzoeken die we zullen beschrijven, deel uitmaken van de standaardzorgen in ons ziekenhuis terwijl anderen opgelegd worden door de studie.

Wanneer u lijdt aan een “perifere spondyloartritis” en in aanmerking komt voor deelname aan de studie zal één van de 2 hierboven beschreven behandelingsstrategieën worden toegepast: ofwel krijgt u de conventionele behandeling, die bestaat uit methotrexaat (dat wekelijks wordt ingenomen in de vorm van tabletten) en eventueel sulfasalazine, ofwel zal onmiddellijk gestart worden met de TNF-alfa blokker golimumab (die wordt toegediend als onderhuidse inspuiting om de 4 weken): d.i. de zogenaamde intensieve behandelingsgroep. Om de resultaten zo objectief mogelijk te kunnen beoordelen, zal noch u, noch uw behandelende reumatoloog weten welke behandeling bij u zal worden toegepast: we noemen dit een “dubbel-blinde” studie: elke patiënt krijgt dus zowel 4-wekelijkse injecties als wekelijkse tabletten, waarbij slechts 1 van beide behandelingen de effectieve medicatie bevat en de andere bestaat uit placebo (een niet-werkzame stof), maar er dus nooit een situatie is waarbij er alleen maar placebo wordt gegeven. Geen van de in deze studie gebruikte medicaties is experimenteel: d.w.z. dat alle behandelingen in de Belgische apotheken beschikbaar zijn als erkend geneesmidel, zij het dat voor golimumab momenteel in de vroege fase van de ziekte geen terugbetaling is voorzien door de mutualiteit. Dit betekent ook dat de controle-consultaties en de eventueel daaraan gekoppelde controle-onderzoeken (bv. bloedonderzoek) gebeuren volgens schema’s die gangbaar zijn in de normale reumatologische praktijk. Hieronder vindt u meer uitleg over de 2 behandelingsstrategieën:

1. Conventionele behandeling
   In dit schema wordt bij de aanvang van de studie (week 0) gestart met oraal methotrexaat aan een standaarddosis van 15 mg per week, ingenomen onder de vorm van tabletten; ter preventie van eventuele bijwerkingen wordt ook een supplement met foliumzuur voorgeschreven (d.i. Vitamine B6). Als u de

behandeling goed verdraagt, dan wordt de weekdosis vanaf week 4 opgedreven naar 20 mg. Wanneer u de medicatie niet optimaal verdraagt of wanneer er zich bijwerkingen zouden voordoen (zie verder), dan wordt de dosis afgebouwd tot minimaal 7,5 mg per week (of zelfs volledige stopzetting bij blijvende problemen). In principe verwachten we na een 12-tal weken toch al een effect op de pijnklachten; indien de gewrichtsklachten ongewijzigd blijven, dan wordt aan deze behandeling sulfasalazine toegevoegd; dit wordt voorgeschreven via de normale praktijk; voor deze medicatie is ook standaard terugbetaling voorzien; voor de bijwerkingen verwijzen we naar de officiële bijsluiter. De patiënten die deze strategie volgen zullen 4-wekelijks een injectie krijgen met placebo (een niet-werkzame stof)

2. Intensieve behandeling
In dit schema wordt onmiddellijk gestart met de TNF-alfa blokker golimumab d.m.v. een 4-wekelijkse onderhuidse injectie. Bij deze patiënten bevatten de tabletten die op wekelijkse basis worden ingenomen dan placebo. Ook in deze groep voorzien we bij onvoldoende effect na 12 weken behandeling de toevoeging van sulfasalazine op dezelfde manier als in de groep die de standaardbehandeling krijgt.

Het hoofddoel van deze studie bestaat eruit om te proberen ervoor te zorgen dat uw pijnlijke en gezwollen gewrichten en de eventueel drukgevoelige pezen volledig klachtenvrij worden: we noemen dit “remissie”. Dit zal bij elke consultatie worden beoordeeld. Om de 12 weken volgt er een meer uitgebreid onderzoek waarbij naast de “perifere gewrichten” ook de rug zal onderzocht worden; bovendien zult u op deze meer uitgebreide consultaties ook meer vragenlijsten over uw ziekte moeten invullen. Wanneer u op 2 opeenvolgende grote visites (week 12, 24, 36, 48 of 60) blijvend in “remissie” bent, dan beschouwen we u als “mogelijks genezen” en dan zal elke anti-reumatische behandeling (zowel tabletten als injecties) gestopt worden. U wordt dan verder gevolgd in deel B van de studie, waarin geen medicatie meer wordt toegediend, maar wij u wel zullen volgen om te zien of de gewrichtsproblematiek blijvend onder controle is. Mocht er zich tijdens die opvolging toch opnieuw een ziekte-opflakkering voordoen, dan zal u herbehandeld worden buiten de studie volgens de huidige (inter)nationale richtlijnen.

Wanneer u na 24 weken behandeling nog steeds gewrichtsklachten hebt, dan wordt de “geblindeerde” behandeling stopgezet en krijgen alle patiënten een 4-wekelijkse injectie met golimumab. Praktisch betekent dit dat de patiënten die tot dan toe methotrexaat kregen, zullen overschakelen op de TNF-alfa blokker, en dat diegenen die al op de TNF-alfa blokker stonden nog enkele maanden verder dezelfde behandeling zullen krijgen om te zien of zij door een langere behandeling eventueel toch nog in remissie kunnen komen.

Bij verderzetting van de studie na week 24, zal er op week 36, 48 en 60 opnieuw gekeken worden of u dan in blijvende remissie bent: zo ja, dan wordt op één van deze tijdstippen de behandeling volledig gestopt en wordt u verder opgevolgd in deel B van de studie. Indien u niet in remissie geraakt maar toch voldoende verbetering hebt ondervonden, dan wordt de behandeling verdergezet met het oog op het voldoen van de terugbetalingscriteria voor TNF-alfa blokkers in België. Indien u echter helemaal geen baat hebt bij de behandeling dan zal deze vanzelfsprekend

worden stopgezet om u niet nodeloos aan eventuele bijwerkingen bloot te stellen. U zal dan buiten de studie verder behandeld worden door uw reumatoloog volgens de huidige (inter)nationale richtlijnen.

Zoals reeds vermeld wordt in deze studie geen gebruik gemaakt van experimentele, niet geregistreerde geneesmiddelen, maar gaat het om het vinden van de beste strategie (de manier waarop we de momenteel beschikbare medicijnen gebruiken). Alle hierboven beschreven behandelingen en controlevisites gebeuren dan ook conform met de huidige richtlijnen. Het vernieuwend aspect van deze studie (dat dus niet valt onder de standaardpraktijk) is dat we uitzoeken of bepaalde nieuwe, hoogtechnologische analysetechnieken (zowel op bloedstalen alsook op het biopt van het ontstoken gewricht) ons in staat zullen stellen om in de toekomst de juiste strategie voor elke individuele patiënt op voorhand te bepalen. Om dezelfde reden zullen er tijdens de studie op specifieke ogenblikken ook nog extra bloedafnames gebeuren (o.a. bij remissie en bij eventuele opflakkering van de ziekte na stopzetten van de behandeling).

3 HOEVEEL PATIËNTEN ZULLEN AAN DEZE STUDIE DEELNEMEN?

Er zullen in totaal 112 personen aan deze studie deelnemen.

4 WAT IS DE DUUR VAN DEZE STUDIE?

De verwachte totale duur van de studie is minimaal 24 en maximaal 60 weken met een follow-up periode van maximaal 3 jaar.
Uw deelname aan de studie omvat geen extra bezoeken ten opzichte van wanneer u een soortgelijke behandeling zou krijgen zonder deelname aan de studie.

5 WAT WORDT VERWACHT VAN DE DEELNEMER?

Voor het welslagen van de studie, is het uitermate belangrijk dat u volledig meewerkt met de arts en dat u zijn/haar instructies nauwlettend opvolgt.

Bovendien moet u onderstaande items respecteren:

- Dit klinisch onderzoek kan alleen betrouwbare en geldige resultaten opleveren indien u de instructies van het personeel van het ziekenhuis (de onderzoeksarts) opvolgt, alsook de instructies in dit formulier voor geïnformeerde toestemming. De bezoeken moeten worden afgelegd zoals gepland. Als u zich niet aan de afspraak kunt houden, verwittig dan tijdig het personeel van het ziekenhuis, indien mogelijk.
- Beantwoord de vragen die de onderzoeksarts u stelt naar waarheid en vul de vragenlijsten nauwkeurig in. Maak alle veranderingen, vooral verslechtering van uw gezondheid onmiddellijk bekend zodat uw onderzoeksarts zo spoedig mogelijk de juiste zorg kan regelen.
- Meld onmiddellijk aan het personeel als u bijwerkingen ondervindt tijdens uw deelname aan dit klinisch onderzoek, hoe gering ook.

- U mag niet zwanger worden en geen borstvoeding geven tijdens deze studie of uw vrouwelijke partner niet zwanger maken. Daarom moeten vruchtbare vrouwen en mannen adequate voorbehoedsmiddelen gebruiken tijdens en tot 3 maanden na de laatste inname van studiemedicatie.
- Vaccinaties, zoals tetanus en griepprikken, zijn toegestaan. Meld aan uw arts dat u aan deze studie deelneemt voordat u vaccinaties laat toedienen. Sommige vaccinaties zijn gemaakt van levende bacteriën of virussen. U mag tijdens dit onderzoek of tot 6 maanden na de laatste onderzoeksinjectie dit soort levend verzwakte vaccinaties (bijvoorbeeld vaccinaties tegen gele koorts, mazelen, en het virus dat windpokken veroorzaakt) niet laten toedienen. Tijdens het gebruik van golimumab/methotrexaat kunt u van deze levend verzwakte vaccinaties ziek worden. Mocht u tijdens dit onderzoek een levend vaccin laten toedienen, dan moet u dit aan uw onderzoeksarts melden, daar u mogelijk niet langer het onderzoeksgeneesmiddel mag krijgen.
- Tijdens de studie mag u in principe uw huidige medicatie blijven verdernemen, liefst aan een ongewijzigde dosis. Indien het tijdens de studie noodzakelijk is om bijkomende medicatie in te nemen, of om de dosis van uw huidige medicatie te wijzigen, dient u nauwgezet door te geven aan de onderzoeksarts welke medicatie, welke dosis en met welke frequentie u dit genomen heeft.
- Vanaf week 12 en voor de klinische evaluaties van week 20 zijn er maximaal 2 gewrichtsinjecties met cortisonen toegestaan. Gelieve ook nauwgezet door te geven indien dit gebeurd is.
- Vanaf week 20 tot week 24 dient alle reumatische medicatie stabiel gehouden te worden.
- U zal gevraagd worden om een dagboekje bij te houden waarin u de toediening van de studiemedicatie noteert alsook het gebruik van ontstekingsremmende middelen. Vul dit zo nauwkeurig mogelijk in op de dag van toediening.
- Tijdens de studie mag u geen bloed, eicellen of sperma doneren
- Tijdens de studie mag u geen andere onderzoeksmedicatie innemen
- U moet bereid zijn om zelf injecties te zetten of door gekwalificeerd persoon (zie inclusiecriteria)

6 WELKE PROCEDURES VINDEN TIJDENS DE STUDIE PLAATS?

6.1 Procedures:

De volgende procedures zullen uitgevoerd worden tijdens de studie:

- Uw vitale functies worden gemeten (bloeddruk en hartslag)
- Bepaling van lengte en gewicht
- Bloedafname: De bloedafnames die gebeuren tijdens de screening visite, de bloedafnames voor de routinematige laboratoriumonderzoeken en de bloedafnames voor het bepalen van de ontstekingsparameters in deze studie zijn standaard klinische praktijk. De bloedtubes voor verder onderzoek worden extra afgenomen.. Voor deze extra stalen wordt er in totaal ongeveer 178 ml bloed afgenomen.
- Lichamelijk onderzoek

- Reumatologisch onderzoek naar het aantal pijnlijke en gezwollen gewrichten en pezen
- Mobiliteitsmetingen van de rug en de nek
- Huidonderzoek naar de aanwezigheid van psoriasis

Extra procedures bij screening (visite 1A):

- Een röntgenfoto van de borstkas (tenzij dit in de laatste 3 maanden reeds werd uitgevoerd)
- Een tbc test:
  - een Mantoux PPD-test: deze test is vergelijkbaar met een allergietest: een kleine hoeveelheid tuberculine (een niet-infectueus extract van de tuberculosebacillen) wordt in de huid ingespoten en na 3 tot 5 dagen wordt gecontroleerd of het lichaam hierop gereageerd heeft (er ontstaat dan een bultje).
  - OF een Quantiferon test waarbij de aanwezigheid van tbc in het bloed gemeten wordt.
- Een serum zwangerschapstest (indien van toepassing)

Extra procedures bij screening visite 1B:

- Echografisch geleide gewrichtsbiopsie van een gezwollen gewricht. Niet alle gewrichten zijn biopseerbaar. Er zal enkel een gewrichtsbiopsie gebeuren bij gewrichten waar het technisch mogelijk is om een biopsie te verrichten. Deze procedure gaat als volgt:

  Voorbereidingsfase:
  Afhankelijk van het te onderzoeken en biopseren gewricht wordt u in liggende of zittende houding geïnstalleerd. Het hoogste comfort wordt hierbij nagestreefd. De procedure verloopt in strikt aseptische condities (d.w.z. steriel) en de vereiste voorzorgen worden hiervoor genomen (gebruik van steriele doeken rond het betreffende gewricht, brede ontsmetting, mondmasker, handschoenen, steriele bescherming van de echografiesonde).
  Een uitgebreid echografie onderzoek van het betreffende gewricht vindt eerst plaats om de juiste structuren te identificeren en de beste plaats voor weefselafname te lokaliseren.

  Eigenlijke procedure:
  Het traject dewelke de biopsienaald zal volgen van het uitwendige huidoppervlak tot het te biopseren weefsel zal worden verdoofd door middel van een injectie met lidocaïne (dit is hetzelfde product dat bv. ook gebruikt wordt wanneer de tandarts een verdoving toedient). Dit dient een 3 tot 5 minuten in te werken alvorens de eigenlijke weefselafname zal gebeuren. In tussentijd zal de onderzoeker en het assisterend personeel het biopsiemateriaal voorbereiden.
  De echografiesonde wordt steriel verpakt en geplaatst op het gewricht alwaar de biopsie zal plaatsvinden. De onderzoeker kan op het scherm een goed beeld vormen van waar de biopsie zal plaatsvinden. De tip van de naald zal eerst onderhuids worden ingebracht en deze kan worden gevisualiseerd door de onderzoeker. Deze naald wordt verder opgeschoven langs het traject tot het weefsel dat men wil biopseren. Wanneer de onderzoeker zeker is van de juiste locatie in het gewricht zullen verschillende biopsieën (10-12) van het

weefsel worden afgenomen terwijl de naald ter plaatse blijft. Nadat voldoende weefselstalen zijn afgenomen zal overtollig vocht worden geaspireerd.

Nabehandeling:
De injectieplaats wordt opnieuw ontsmet en afgedekt met een pleister of verband. U dient tot 30 minuten na de biopsie op de afdeling te blijven ter observatie. Geen specifieke monitoring is vereist. U krijgt een vragenlijst mee waarin bevraagd wordt hoe u de biopsie heeft ervaren.
Zo gewenst kunnen pijnstillers worden ingenomen (paracetamol, onstekingsremmers), doch dit is niet verplicht. Ook lokale ijsapplicatie mag gebeuren indien u dit noodzakelijk vindt. In geval van aanhoudende pijn, zwelling of roodheid van het gebiopseerde gewricht in de 5-7 dagen na de procedure wordt u gevraagd contact op te nemen met de verantwoordelijke of behandelende arts.

Aangezien de biopten die worden afgenomen voor onderzoeksdoeleinden onmiddellijk na afname volgens een gestandaardiseerde procedure moeten worden verwerkt zal men u vragen om u hiervoor éénmalig in één van de onderzoekscentra aan te melden.

6.2 Studieverloop:

Indien u besluit deel te nemen aan de studie en aan alle voorwaarden voor deelname voldoet, zal u onderstaande testen en onderzoeken doorlopen:

6.2.1 SPARTACUS FASE A

FASE A: VISITE 1A - SCREENING VISITE

- Bij dit bezoek zal uw onderzoeksarts de studie uitleggen en al uw eventuele vragen beantwoorden.
- Als u na het lezen van dit formulier voor geïnformeerde toestemming akkoord gaat om aan dit onderzoek deel te nemen, zullen we u vragen om dit document te ondertekenen.
- De onderzoeksarts zal nagaan of u voldoet aan alle voorwaarden voor deelname aan de studie
- Uw onderzoeksarts vraagt uw persoonlijke informatie zoals uw leeftijd, geslacht, duur van de ziektesymptomen, medische voorgeschiedenis, reeds gekregen reumatische behandelingen, roken/alcohol gebruik, welke medicatie u momenteel gebruikt (dosis en duur) en familiale voorgeschiedenis.
- Tuberculose (tbc) is een infectieziekte (veroorzaakt door een bacterie), hoofdzakelijk van de longen, maar kan ook andere delen van het lichaam treffen. De tbc bacterie kan zich in uw lichaam bevinden maar nog niet een besmettelijke ziekte veroorzaken, wat wordt aangeduid als Latente Tuberculose. Om dit te beoordelen wordt er een röntgenfoto van de borstkas gemaakt (tenzij dit in de laatste 3 maanden reeds werd uitgevoerd), een tbc test (Mantoux PPD-test of Quantiferon) gedaan en specifieke vragenlijsten afgenomen. Indien latente tbc wordt gediagnosticeerd, kunt u alleen na een

passende behandeling ter voorkomen van tbc-infectie deelnemen aan de studie.
- Er worden vragenlijsten afgenomen over uw ziekteactiviteit en uw pijn.
- Een lichamelijk onderzoek wordt uitgevoerd.
- Uw vitale functies worden gemeten (bloeddruk en hartslag).
- U wordt gewogen en gemeten.
- Er wordt een reumatologisch onderzoek uitgevoerd naar het aantal pijnlijke en gezwollen gewrichten en pezen.
- Er worden bloedstalen afgenomen om te testen op
    - Routinematige laboratoriumonderzoeken om meer te weten te komen over uw algemene gezondheid en lichaamsfuncties, en voor een zwangerschapstest bij vrouwen die kinderen kunnen krijgen.
    - HLA B27 status (indien nog niet gekend)
    - Anti-CCP antilichamen (AL) (indien niet bepaald tijdens de voorbije 12 maanden).
    - Screening voor Hepatitis B (HBV), Hepatitis C (HCV), HIV en CMV (tenzij dit in de laatste 3 maanden werd uitgevoerd).
    - Ontstekingsparameters: bezinkingssnelheid (ESR) en CRP.

FASE A: VISITE 1B - AFNAME GEWRICHTSBIOPSIE

- Echografische evaluatie van het gewricht dat als gezwollen beschouwd werd tijdens de screening visite.
- Echografisch geleide gewrichtsbiopsie van het gezwollen gewricht.
- U krijgt een vragenlijst als opvolging van de biopsie
- Er worden bloedstalen afgenomen voor verder onderzoek.
- De onderzoeksarts zal verder nagaan of u voldoet aan alle voorwaarden voor deelname aan de studie.

FASE A: VISITE 2 - BASELINE VISITE

- De onderzoeksarts zal nagaan of u voldoet aan alle voorwaarden voor deelname aan de studie.
- Er wordt genoteerd welke medicatie u momenteel gebruikt (dosis en duur).
- Er worden vragenlijsten afgenomen over uw ziekteactiviteit, uw pijn, hoe uw ziekte uw dagelijkse activiteiten beïnvloed, uw gebruik van de gezondheidszorg, uw werk en uw algemene gezondheidstoestand.
- Bij klachten wordt er een lichamelijk onderzoek uitgevoerd.
- Er wordt een reumatologisch onderzoek uitgevoerd naar het aantal pijnlijke en gezwollen gewrichten en pezen.
- Er worden mobiliteitsmetingen van de rug en de nek uitgevoerd.
- Er wordt een huidonderzoek gedaan naar de aanwezigheid van psoriasis
- Er worden bloedstalen afgenomen voor het bepalen van ontstekingsparameters: ESR en CRP
- Er worden bloedstalen afgenomen voor verder onderzoek (indien niet afgenomen tijdens de gewrichtsbiopsie visite)
- Geblindeerde studie medicatie wordt gestart
    - Golimumab of placebo wordt onderhuids geïnjecteerd tijdens de visite
    - Methotrexaat/placebo capsules worden meegegeven voor wekelijkse inname thuis
- Eventuele bijwerkingen worden beoordeeld

FASE A: VISITE 3 - WEEK 4 VISITE

- Eventuele bijwerkingen worden beoordeeld.
- Er wordt genoteerd welke medicatie u tijdens de studie gebruikt/gebruikt hebt (dosis en duur).
- Er wordt nageteld of alle studiemedicatie correct genomen werd.
- Er worden vragenlijsten afgenomen over uw ziekteactiviteit, uw pijn en over hoe uw ziekte uw dagelijkse activiteiten beïnvloed
- Bij klachten wordt er een lichamelijk onderzoek uitgevoerd.
- Er wordt een reumatologisch onderzoek uitgevoerd naar het aantal pijnlijke en gezwollen gewrichten en pezen.
- Er worden bloedstalen afgenomen voor
    - Routinematige laboratoriumonderzoeken
    - Het bepalen van ontstekingsparameters: ESR en CRP
- Geblindeerde studie medicatie wordt gegeven:
    - Golimumab of placebo wordt onderhuids geïnjecteerd tijdens de visite
    - Methotrexaat/placebo capsules worden meegegeven voor wekelijkse inname thuis

Fase A: VISITE 4 - WEEK 8 VISITE

- Eventuele bijwerkingen worden beoordeeld.
- Er wordt genoteerd welke medicatie u tijdens de studie gebruikt/gebruikt hebt (dosis en duur).
- Er wordt nageteld of alle studiemedicatie correct genomen werd.
- Er worden vragenlijsten afgenomen over uw ziekteactiviteit, uw pijn en over hoe uw ziekte uw dagelijkse activiteiten beïnvloed
- Bij klachten wordt er een lichamelijk onderzoek uitgevoerd.
- Er wordt een reumatologisch onderzoek uitgevoerd naar het aantal pijnlijke en gezwollen gewrichten en pezen.
- Er worden bloedstalen afgenomen voor
    - Routinematige laboratoriumonderzoeken, indien uw reumatoloog dat nodig acht
    - Het bepalen van ontstekingsparameters: ESR en CRP
- Geblindeerde studie medicatie wordt gegeven:
    - Golimumab of placebo wordt onderhuids geïnjecteerd tijdens de visite
    - Methotrexaat/placebo capsules worden meegegeven voor wekelijkse inname thuis

FASE A: VISITE 5 - WEEK 12 VISITE

- Eventuele bijwerkingen worden beoordeeld.
- Er wordt gevraagd naar mogelijke symptomen van tuberculose.
- Er wordt genoteerd welke medicatie u tijdens de studie gebruikt/gebruikt hebt (dosis en duur).
- Er wordt nageteld of alle studiemedicatie correct genomen werd.
- Er wordt gevraagd naar roken/alcohol gebruik
- Er worden vragenlijsten afgenomen over uw ziekteactiviteit, uw pijn, hoe uw ziekte uw dagelijkse activiteiten beïnvloed, uw gebruik van de gezondheidszorg, uw werk en uw algemene gezondheidstoestand.

- Er wordt u gevraagd om het huidige behandelingsschema te evalueren voor wat betreft de werking van de medicatie en de bijwerkingen (PASSI vragenlijst).
- Bij klachten wordt er een lichamelijk onderzoek uitgevoerd.
- Uw vitale functies worden gemeten (bloeddruk en hartslag).
- U wordt gewogen.
- Er wordt een reumatologisch onderzoek uitgevoerd naar het aantal pijnlijke en gezwollen gewrichten en pezen.
- Er worden mobiliteitsmetingen van de rug en de nek uitgevoerd.
- Er wordt een huidonderzoek gedaan naar de aanwezigheid van psoriasis.
- Er worden bloedstalen afgenomen voor
    - Routinematige laboratoriumonderzoeken
    - Het bepalen van ontstekingsparameters: ESR en CRP
    - Verder onderzoek (enkel bij patiënten in UZ Gent en UZ Leuven)
- Geblindeerde studie medicatie wordt gegeven:
    - Golimumab of placebo wordt onderhuids geïnjecteerd tijdens de visite
    - Methotrexaat/placebo capsules worden meegegeven voor wekelijkse inname thuis
    - Sulfasalazine open-label behandeling wordt toegevoegd indien het behandelingsschema tot nu toe niet voldoende verbetering gaf en/of er teveel last was van bijwerkingen.

FASE A: VISITE 6 – WEEK 16 VISITE

- Eventuele bijwerkingen worden beoordeeld.
- Er wordt genoteerd welke medicatie u tijdens de studie gebruikt/gebruikt hebt (dosis en duur).
- Er wordt nageteld of alle studiemedicatie correct genomen werd.
- Er worden vragenlijsten afgenomen over uw ziekteactiviteit en uw pijn
- Bij klachten wordt er een lichamelijk onderzoek uitgevoerd.
- Er wordt een reumatologisch onderzoek uitgevoerd naar het aantal pijnlijke en gezwollen gewrichten en pezen.
- Er worden bloedstalen afgenomen voor
    - Routinematige laboratoriumonderzoeken, indien uw reumatoloog dat nodig acht
    - Het bepalen van ontstekingsparameters: ESR en CRP
- Geblindeerde studie medicatie wordt gegeven:
    - Golimumab of placebo wordt onderhuids geïnjecteerd tijdens de visite
    - Methotrexaat/placebo capsules worden meegegeven voor wekelijkse inname thuis

Fase A: VISITE 7 – WEEK 20 VISITE

- Eventuele bijwerkingen worden beoordeeld.
- Er wordt genoteerd welke medicatie u tijdens de studie gebruikt/gebruikt hebt (dosis en duur).
- Er wordt nageteld of alle studiemedicatie correct genomen werd.
- Er worden vragenlijsten afgenomen over uw ziekteactiviteit en uw pijn
- Bij klachten wordt er een lichamelijk onderzoek uitgevoerd.

- Er wordt een reumatologisch onderzoek uitgevoerd naar het aantal pijnlijke en gezwollen gewrichten en pezen.
- Er worden bloedstalen afgenomen voor
    - Routinematige laboratoriumonderzoeken, indien uw reumatoloog dat nodig acht
    - Het bepalen van ontstekingsparameters: ESR en CRP
- Geblindeerde studie medicatie wordt gegeven:
    - Golimumab of placebo wordt onderhuids geïnjecteerd tijdens de visite
    - Methotrexaat/placebo capsules worden meegegeven voor wekelijkse inname thuis

Fase A: VISITE 8 – WEEK 24 VISITE

- Eventuele bijwerkingen worden beoordeeld.
- Er wordt gevraagd naar mogelijke symptomen van tuberculose.
- Er wordt genoteerd welke medicatie u tijdens de studie gebruikt/gebruikt hebt (dosis en duur).
- Er wordt nageteld of alle studiemedicatie correct genomen werd.
- Er wordt gevraagd naar roken/alcohol gebruik
- Er worden vragenlijsten afgenomen over uw ziekteactiviteit, uw pijn, hoe uw ziekte uw dagelijkse activiteiten beïnvloed, uw gebruik van de gezondheidszorg, uw werk en uw algemene gezondheidstoestand.
- Bij klachten wordt er een lichamelijk onderzoek uitgevoerd.
- Uw vitale functies worden gemeten (bloeddruk en hartslag).
- U wordt gewogen.
- Er wordt een reumatologisch onderzoek uitgevoerd naar het aantal pijnlijke en gezwollen gewrichten en pezen.
- Er worden mobiliteitsmetingen van de rug en de nek uitgevoerd.
- Er wordt een huidonderzoek gedaan naar de aanwezigheid van psoriasis.
- Er worden bloedstalen afgenomen voor
    - Routinematige laboratoriumonderzoeken
    - Het bepalen van ontstekingsparameters: ESR en CRP
    - Verder onderzoek
- Het verdere verloop van de studie wordt bepaald door het feit of u al dan niet klachtenvrij (geen zwelling meer in uw gewrichten en pezen) bent:
    - Indien u niet klachtenvrij bent, zal de geblindeerde medicatie stoppen en wordt er gestart met open-label Golimumab en wordt u onderhuids geïnjecteerd tijdens de visite.
    - Indien u op deze visite klachtenvrij bent, maar dat nog niet was tijdens de week 12 visite, dan wordt er verder gegaan met de geblindeerde studie medicatie:
        - Golimumab of placebo wordt onderhuids geïnjecteerd tijdens de visite
        - Methotrexaat/placebo capsules worden meegegeven voor wekelijkse inname thuis
    - Indien u op deze visite en ook op de week 12 visite klachtenvrij was, wordt de studiemedicatie gestopt en gaat u over naar het SPARTACUS fase B gedeelte van de studie.

Fase A: VISITE 9 – WEEK 28 VISITE

- Eventuele bijwerkingen worden beoordeeld.
- Er wordt genoteerd welke medicatie u tijdens de studie gebruikt/gebruikt hebt (dosis en duur).
- Er wordt nageteld of alle studiemedicatie correct genomen werd.
- Er worden vragenlijsten afgenomen over uw ziekteactiviteit en uw pijn
- Bij klachten wordt er een lichamelijk onderzoek uitgevoerd.
- Er wordt een reumatologisch onderzoek uitgevoerd naar het aantal pijnlijke en gezwollen gewrichten en pezen.
- Er worden bloedstalen afgenomen voor
    - Routinematige laboratoriumonderzoeken
    - Het bepalen van ontstekingsparameters: ESR en CRP
- Toedienen van de studiemedicatie:
    - Bij de groep die nog steeds geblindeerde studiemedicatie krijgt:
        - Golimumab of placebo wordt onderhuids geïnjecteerd tijdens de visite.
        - 1 Golimumab/Placebo injectie wordt meegegeven voor de week 32 toediening thuis. U wordt ook getraind om deze injectie zelf te kunnen toedienen.
        - Methotrexaat/placebo capsules worden meegegeven voor wekelijkse inname thuis.
    - Bij de groep die open-label golimumab krijgt:
        - Golimumab wordt onderhuids geïnjecteerd tijdens de visite.
        - 1 Golimumab injectie wordt meegegeven voor de week 32 toediening thuis. U wordt ook getraind om deze injectie zelf te kunnen toedienen.

Fase A: VISITE 10 – WEEK 36 VISITE

- Eventuele bijwerkingen worden beoordeeld.
- Er wordt gevraagd naar mogelijke symptomen van tuberculose.
- Er wordt genoteerd welke medicatie u tijdens de studie gebruikt/gebruikt hebt (dosis en duur).
- Er wordt nageteld of alle studiemedicatie correct genomen werd.
- Er wordt gevraagd naar roken/alcohol gebruik
- Er worden vragenlijsten afgenomen over uw ziekteactiviteit, uw pijn, hoe uw ziekte uw dagelijkse activiteiten beïnvloed, uw gebruik van de gezondheidszorg, uw werk en uw algemene gezondheidstoestand.
- Er wordt u gevraagd om het huidige behandelingsschema te evalueren voor wat betreft de werking van de medicatie en de bijwerkingen (PASSI vragenlijst).
- Bij klachten wordt er een lichamelijk onderzoek uitgevoerd.
- Uw vitale functies worden gemeten (bloeddruk en hartslag).
- U wordt gewogen.
- Er wordt een reumatologisch onderzoek uitgevoerd naar het aantal pijnlijke en gezwollen gewrichten en pezen.
- Er worden mobiliteitsmetingen van de rug en de nek uitgevoerd.
- Er wordt een huidonderzoek gedaan naar de aanwezigheid van psoriasis.

- Er worden bloedstalen afgenomen voor
    - Routinematige laboratoriumonderzoeken
    - Het bepalen van ontstekingsparameters: ESR en CRP
- Het verdere verloop van de studie wordt bepaald door het feit of u al dan niet klachtenvrij (geen zwelling meer in uw gewrichten en pezen) bent:
    - Bij de groep die nog steeds geblindeerde studiemedicatie krijgt:
        - Indien u niet meer klachtenvrij bent, zal de geblindeerde medicatie stoppen en wordt er gestart met open-label Golimumab.
        - Indien u ook op deze visite klachtenvrij bent, wordt de studiemedicatie gestopt en gaat u over naar het SPARTACUS fase B gedeelte van de studie.
    - Bij de groep die open-label golimumab krijgt:
        - Indien u op deze visite klachtenvrij bent, krijgt u verder de open-label golimumab medicatie toegediend.
        - Indien u op deze visite niet klachtenvrij bent, maar wel aangeeft dat u wilt doorgaan met het huidige behandelingsschema, dan krijgt u verder de open-label golimumab medicatie toegediend.
        - Indien u op deze visite niet klachtenvrij bent EN aangeeft dat u niet wilt doorgaan met het huidige behandelingsschema, wordt de studiemedicatie en de studie gestopt en wordt u verder behandeld in de standaard klinische praktijk bij uw behandelende reumatoloog.
    - Voor de patiënten die verder behandeld worden met open-label Golimumab in SPARTACUS fase A:
        - Golimumab wordt onderhuids geïnjecteerd tijdens de visite.
        - 2 Golimumab injecties worden meegegeven voor de week 40 en de week 44 toediening thuis.

Fase A: VISITE 11 – WEEK 48 VISITE

- Eventuele bijwerkingen worden beoordeeld.
- Er wordt gevraagd naar mogelijke symptomen van tuberculose.
- Er wordt genoteerd welke medicatie u tijdens de studie gebruikt/gebruikt hebt (dosis en duur).
- Er wordt nageteld of alle studiemedicatie correct genomen werd.
- Er wordt gevraagd naar roken/alcohol gebruik
- Er worden vragenlijsten afgenomen over uw ziekteactiviteit, uw pijn, hoe uw ziekte uw dagelijkse activiteiten beïnvloed, uw gebruik van de gezondheidszorg, uw werk en uw algemene gezondheidstoestand.
- Er wordt u gevraagd om het huidige behandelingsschema te evalueren voor wat betreft de werking van de medicatie en de bijwerkingen (PASSI vragenlijst).
- Bij klachten wordt er een lichamelijk onderzoek uitgevoerd.
- Uw vitale functies worden gemeten (bloeddruk en hartslag).
- U wordt gewogen.

- Er wordt een reumatologisch onderzoek uitgevoerd naar het aantal pijnlijke en gezwollen gewrichten en pezen.
- Er worden mobiliteitsmetingen van de rug en de nek uitgevoerd.
- Er wordt een huidonderzoek gedaan naar de aanwezigheid van psoriasis.

- Er worden bloedstalen afgenomen voor
  - Routinematige laboratoriumonderzoeken
  - Het bepalen van ontstekingsparameters: ESR en CRP
- Het verdere verloop van de studie wordt bepaald door het feit of u al dan niet klachtenvrij (geen zwelling meer in uw gewrichten en pezen) bent:
  - Indien u op deze visite en de week 36 visite klachtenvrij bent, wordt de studiemedicatie gestopt en gaat u over naar het SPARTACUS fase B gedeelte van de studie.
  - Indien u op deze visite klachtenvrij bent, maar dat nog niet was op de week 36 visite, dan krijgt u verder de open-label golimumab medicatie toegediend.
  - Indien u op deze visite niet klachtenvrij bent, maar wel aangeeft dat u wilt doorgaan met het huidige behandelingsschema, dan krijgt u verder de open-label golimumab medicatie toegediend en wordt er methotrexaat (terugbetaald volgend de standaard klinische praktijk) geassocieerd.
  - Indien u op deze visite niet klachtenvrij bent EN aangeeft dat u niet wilt doorgaan met het huidige behandelingsschema, wordt de studiemedicatie en de studie gestopt en wordt u verder behandeld in de standaard klinische praktijk bij uw behandelende reumatoloog.
- Voor de patiënten die verder behandeld worden met open-label golimumab in de SPARTACUS fase A:
  - Golimumab wordt onderhuids geïnjecteerd tijdens de visite.
  - 2 Golimumab injecties worden meegegeven voor de week 52 en de week 56 toediening thuis.
  - Indien u niet klachtenvrij was zal de behandelende reumatoloog u methotrexaat voorschrijven aan de dosis die hij/zij nodig acht.

Fase A: VISITE 12 – WEEK 60 – LAATSTE STUDIE VISITE IN FASE A

- Eventuele bijwerkingen worden beoordeeld.
- Er wordt gevraagd naar mogelijke symptomen van tuberculose.
- Er wordt genoteerd welke medicatie u tijdens de studie gebruikt/gebruikt hebt (dosis en duur).
- Er wordt nageteld of alle studiemedicatie correct genomen werd.
- Er wordt gevraagd naar roken/alcohol gebruik
- Er worden vragenlijsten afgenomen over uw ziekteactiviteit, uw pijn, hoe uw ziekte uw dagelijkse activiteiten beïnvloed, uw gebruik van de gezondheidszorg, uw werk en uw algemene gezondheidstoestand.
- Bij klachten wordt er een lichamelijk onderzoek uitgevoerd.
- Uw vitale functies worden gemeten (bloeddruk en hartslag).

- U wordt gewogen.
- Er wordt een reumatologisch onderzoek uitgevoerd naar het aantal pijnlijke en gezwollen gewrichten en pezen.
- Er worden mobiliteitsmetingen van de rug en de nek uitgevoerd.
- Er wordt een huidonderzoek gedaan naar de aanwezigheid van psoriasis.
- Er worden bloedstalen afgenomen voor
    - Routinematige laboratoriumonderzoeken
    - Het bepalen van ontstekingsparameters: ESR en CRP
- Het verdere verloop van de studie wordt bepaald door het feit of u al dan niet klachtenvrij (geen zwelling meer in uw gewrichten en pezen) bent:
    - Voor de patiënten die behandeld werden met open-label golimumab zonder associatie van methotrexaat:
        - Indien u op deze visite klachtenvrij bent, wordt de studiemedicatie gestopt en gaat u over naar het SPARTACUS fase B gedeelte van de studie.
        - Indien u op deze visite niet meer klachtenvrij bent, wordt de studie stopgezet en wordt u verder behandeld in de standaard klinische praktijk bij uw behandelende reumatoloog.

    Voor de patiënten die behandeld werden met open-label golimumab met associatie van methotrexaat wordt de studie stopgezet en wordt u verder behandeld in de standaard klinische praktijk bij uw behandelende reumatoloog.

Fase A: Ongeplande visite tussendoor

- Eventuele bijwerkingen worden beoordeeld.
- Er wordt genoteerd welke medicatie u tijdens de studie gebruikt/gebruikt hebt (dosis en duur).
- Er worden vragenlijsten afgenomen over uw ziekteactiviteit en uw pijn
- Bij klachten wordt er een lichamelijk onderzoek uitgevoerd.
- Indien nodig geacht door uw behandelende reumatoloog wordt er een reumatologisch onderzoek uitgevoerd naar het aantal pijnlijke en gezwollen gewrichten en pezen en mobiliteitsmetingen van de rug en de nek
- Er worden bloedstalen afgenomen indien nodig geacht door uw behandelende reumatoloog

6.2.2 'SPARTACUS Fase B'

Standaard Opvolgvisites

	Visite	Week	Opmerking
Fase B	1	0	Fase A overgangsvisite
Fase B	2	12	Opvolging bijwerkingen na Fase A
Fase B	3	24	
Fase B	4	36	
Fase B	5	48	
Fase B	6	72	
Fase B	7	96	
Fase B	8	120	
Fase B	9	144	Laatste studievisite

- Significante bijwerkingen worden beoordeeld, evenals Spondyloartritis manifestaties buiten de gewrichten, en relevante comorbiditeiten.
- Er wordt genoteerd welke medicatie u tijdens de studie gebruikt/gebruikt hebt (dosis en duur).
- Er wordt gevraagd naar roken/alcohol gebruik
- Er worden vragenlijsten afgenomen over uw ziekteactiviteit, uw pijn, hoe uw ziekte uw dagelijkse activiteiten beïnvloed, uw gebruik van de gezondheidszorg, uw werk en uw algemene gezondheidstoestand.
- Bij klachten wordt er een lichamelijk onderzoek uitgevoerd.
- U wordt gewogen.
- Er wordt een reumatologisch onderzoek uitgevoerd naar het aantal pijnlijke en gezwollen gewrichten en pezen.
- Er worden mobiliteitsmetingen van de rug en de nek uitgevoerd.
- Er wordt een huidonderzoek gedaan naar de aanwezigheid van psoriasis.
- Er worden bloedstalen afgenomen voor
    - Routinematige laboratoriumonderzoeken (enkel tijdens fase B visite 2 week 12)
    - Het bepalen van ontstekingsparameters: ESR en CRP
    - Veder onderzoek (enkel op V1 en V2)
- Er wordt nagegaan of u nog steeds klachtenvrij bent of hervallen bent (hervallen = opnieuw zwelling van uw gewrichten en/of pezen):
    - Indien klachtenvrij: u wordt verder opgevolgd in SPARTACUS Fase B
    - Indien herval: de SPARTACUS Fase B wordt gestopt en u wordt verder behandeld in de standaard klinische praktijk bij uw behandelende reumatoloog.

Ongeplande visite tussendoor voor de identificatie van herval van klachten

- Significante bijwerkingen worden beoordeeld, evenals Spondyloartritis manifestaties buiten de gewrichten, en relevante comorbiditeiten.
- Er wordt genoteerd welke medicatie u tijdens de studie gebruikt/gebruikt hebt (dosis en duur).
- Er worden vragenlijsten afgenomen over uw ziekteactiviteit, uw pijn, hoe uw ziekte uw dagelijkse activiteiten beïnvloed, uw gebruik van de gezondheidszorg, uw werk en uw algemene gezondheidstoestand.

- Bij klachten wordt er een lichamelijk onderzoek uitgevoerd.
- U wordt gewogen.
- Er wordt een reumatologisch onderzoek uitgevoerd naar het aantal pijnlijke en gezwollen gewrichten en pezen.
- Er worden mobiliteitsmetingen van de rug en de nek uitgevoerd.
- Er wordt een huidonderzoek gedaan naar de aanwezigheid van psoriasis.
- Er worden bloedstalen afgenomen voor
    - Routinematige laboratoriumonderzoeken
    - Het bepalen van ontstekingsparameters: ESR en CRP
- Er wordt nagegaan of u nog steeds klachtenvrij bent of hervallen bent (opnieuw zwelling van uw gewrichten en/of pezen):
    - Indien klachtenvrij: u wordt verder opgevolgd in SPARTACUS Fase B
    - Indien herval: de SPARTACUS Fase B wordt gestopt en u wordt verder behandeld in de standaard klinische praktijk bij uw behandelende reumatoloog.

Opvolging na herval (telefonisch)

- Er wordt genoteerd welke medicatie u gebruikt/gebruikt hebt (dosis en duur) sedert herval.

Schematische voorstelling van de testen en onderzoeken tijdens SPARTACUS Fase A

Testen en onderzoeken	V1A	V1B	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	Onge-pland
	scr	Biopt	W0	W4	W8	W12	W16	W20	W24	W28	W36	W48	W60	
Geïnformeerde toestemming	x													
Check voorwaarden voor deelname aan de studie	x	x	x											
Gewrichtsbiopsie en echografie		x												
Anamnese[a]	x													
Huidige/voorafgaande medicatie	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Bijwerkingen			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Latente TB screening[b]	x					x			x		x	x	x	
Roken/alcohol gebruik	x					x			x		x	x	x	
Vragenlijsten	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Lichamelijk onderzoek (bij klachten) [f]	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Vitale Functies (bloeddruk en pols)	x					x			x		x	x	x	
Lengte (alleen bij screening), gewicht	x					x			x		x	x	x	
Onderzoek van gewrichten en pezen	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Mobiliteitsmetingen, Huidonderzoek			x			x			x		x	x	x	x
HLA B27[c], anti-CCP AL[d], HBV, HCV, HIV, CMV	x													
Routinematige laboratoriumonderzoeken [e]	x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Lab testen: ESR, CRP	x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Serum Zwangerschapstest	x													
Bloedafname voor verder onderzoek [g]		x	x[h]			x			x					
PASSI						x					x	x		
Studie medicatie toedienen/meegeven			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Studie medicatie natellen				x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	

[a] leeftijd, geslacht, ras, etniciteit, duur van de ziektesymptomen, medische voorgeschiedenis, reeds gekregen reumatische behandelingen, welke medicatie u momenteel gebruikt (dosis en duur) en familiale voorgeschiedenis

[b] Op V1A röntgenfoto van de borstkas, een tbc test (Mantoux PPD-test of Quantiferon) en TB vragenlijst; andere visites: enkel TB vragenlijst

[c] Indien nog niet bekend

[d] Indien niet bepaald tijdens de voorbije 12 maanden

[e] Op v1A, week 24, week 36, week 48, week 60: perifeer bloedbeeld, serum creatinine, urinezuur, lever functie testen (AST, ALT, GGT, AP, LDH), Creatinine Kinase
Op week 4, week 12, week 28: perifeer bloedbeeld, serum creatinine, ALT, AST
Op week 8, week 16, week 20, ongeplande visite: wat de behandelende reumatoloog nodig acht

[f] Volledig lichamelijk onderzoek bij screening, lichamelijk onderzoek enkel bij klachten bij de andere visites

[g] 4 x 8ml heparine bloedbuizen (CPT) in alle centra en 10ml serum in de centra die de extra onderzoeksstalen voor verder onderzoek kunnen verwerken en opslaan; op week 12: enkel 10ml serum in de centra die de extra onderzoeksstalen kunnen verwerken en opslaan. [h] Enkel indien niet afgenomen op visite 1B

Schematische voorstelling van de testen en onderzoeken tijdens SPARTACUS Fase B

Testen en onderzoeken	V1[a]	V2	V3-9	Ongeplande visite voor de identificatie van herval	Opvolging na herval (telefonisch)
	Week 0	Week 12	Elke 12/24 weken[c]		
Check voorwaarden voor overgang naar Fase B	x				
Huidige/voorafgaande medicatie		x	x	x	x
Bijwerkingen		x	x	x	
Vragenlijsten		x	x	x	
Lichamelijk onderzoek bij klachten		x	x	x	
Gewicht		x	x	x	
Roken/alcohol gebruik		x	x		
Onderzoek van gewrichten en pezen		x	x	x	
Mobiliteitsmetingen, Huidonderzoek		x	x	x	
Lab testen: ESR, CRP		x	x	x	
Routinematige laboratoriumonderzoeken [b]		x		x	
Bloedafname voor onderzoek [d]	x	x			
Nagaan of u nog steeds klachtenvrij bent of hervallen bent		x	x	x	

[a] V1 = Overlapt met de Fase A visite waarop u voor de tweede maal (met 12 weken interval) klachtenvrij was.

[b] perifeer bloedbeeld, serum creatinine, lever functie testen (AST, ALT, GGT, AP, LDH), Creatinine Kinase

[c] Gedurende jaar 1 elke 12 weken: week 24, week 36, week 48
Gedurende jaren 2-3 elke 24 weeks: week 72, week 96, week 120, week 144

[d] 4 x 8ml heparine bloedbuizen (CPT) in alle centra en 10ml serum enkel in centra die de extra onderzoeksstalen kunnen verwerken en opslaan

Om specifieke ontstekingsmerkers te identificeren die kunnen voorspellen of patiënten gebaat zijn bij de duurdere TNF blokkers of niet, zullen volgende stalen expliciet voor dit verder onderzoek in deze studie afgenomen worden. Deze zullen als volgt verwerkt, verzonden en bewaard worden:

Heparine Bloedbuizen (CPT):

- Deze worden afgenomen op de volgende visites:
  - fase A visite 1B (of fase A visite 2 indien niet afgenomen op visite 1B)
  - fase A week 24
  - fase B week 0 (indien geen overlap met fase A week 24)
  - fase B week 12.
- Er worden hiervan telkens 4 buizen van 8 ml afgenomen.
- Deze tubes zullen verwerkt en bewaard worden in het labo van U(Z)Gent of KU Leuven. Nadien zal de nodige fractie van de stalen in batch verzonden worden naar het labo van KU Leuven en het VIB onderzoekscentrum in Gent voor de verdere analyses.

Serum bloedbuizen:

- Deze worden afgenomen op de volgende visites:
  - fase A visite 1B (of fase A visite 2 indien niet afgenomen op visite 1B)

  EN, enkel in de centra die de extra onderzoeksstalen kunnen verwerken en bewaren:
  - fase A week 12
  - fase A week 24
  - fase B week 0 (indien geen overlap met fase A week 24)
  - fase B week 12.
- Er wordt hiervan telkens 1 buis van 10ml of 2 buizen van 5ml afgenomen
- Deze tubes zullen verwerkt en bewaard worden in het labo van U(Z)Gent of KU Leuven. Nadien zullen deze stalen in batch verzonden worden naar het VIB onderzoekscentrum in Gent voor verdere analyse.

Gewrichtsbiopten:

- Deze worden afgenomen tijdens fase A op screeningvisite 1B.
- Deze gewrichtsbiopten zullen eveneens verwerkt en bewaard worden in het labo van U(Z)Gent of de KU Leuven. Nadien zullen deze stalen in batch verzonden worden naar het VIB onderzoekscentrum in Gent voor verdere analyse.

Er zal ook genetisch materiaal (RNA) uit individuele cellen geëxtraheerd worden om onderzoek te kunnen doen in het kader van deze studie.

Uw stalen die in het kader van deze studie worden afgenomen en geanalyseerd, zullen steeds gepseudonimiseerd worden na afname. U blijft echter “eigenaar” van uw lichaamsmateriaal. Dat betekent dat u steeds kan eisen dat de biobank uw opgeslagen stalen vernietigt. U moet hiervoor contact opnemen met uw behandelende arts, die er dan voor zorgt dat uw opgeslagen lichaamsmateriaal wordt vernietigd.

Na afloop van de studie kunnen uw overgebleven stalen worden overgebracht en bewaard in een prospectieve research biobank (Biobank van menselijk lichaamsmateriaal van patiënten met reumatische en/of musculoskeletale aandoeningen en gezonde controles.) waarvan de doelstellingen overeen komen met de doelstellingen van deze studie. Een biobank is een faciliteit waar menselijk lichaamsmateriaal (zoals bloed, urine, weefselstalen…) samen met bijkomende gegevens die betrekking hebben tot dit materiaal, worden bewaard. Deze verdere bewaring zal enkel gebeuren indien u hiervoor uw toestemming geeft via een apart informatie- en toestemmingsformulier.
De medisch beheerder van deze biobank is Prof. Dr. Dirk Elewaut (telefoonnummer: 09/332 2240, emailadres: dirk.elewaut@ugent.be).

Een resultaat dat toevallig tijdens de studie en bovenop de doelstellingen wordt gevonden, wordt een “toevallige vondst” genoemd. Indien dit resultaat van belang kan zijn voor uw gezondheid of die van uw bloedverwanten, zal de opdrachtgever de onderzoeker hierover inlichten. De onderzoeker zal u en uw behandelende arts op de hoogte brengen van de resultaten en de mogelijke gevolgen hiervan. Indien nodig zal de onderzoeker en/of de behandelende arts raad geven over wat u moet doen. Indien u hier **niet** over geïnformeerd wil worden, kan u dit aankruisen op het toestemmingsformulier Uw behandelende arts wordt hier wel steeds over geïnformeerd.

7 WAT ZIJN UW RECHTEN BIJ DEELNAME AAN DEZE STUDIE?

De deelname aan deze studie is volledig vrijwillig, er kan op geen enkele manier sprake zijn van dwang. U kunt weigeren om deel te nemen aan de studie en u kunt zich op elk ogenblik terugtrekken uit de studie zonder dat u hiervoor een reden moet opgeven en zonder dat dit op enige wijze een invloed zal hebben op uw behandeling of de verdere relatie met de onderzoeker of de behandelende arts. Dit zal ook geen negatieve invloed hebben op de kwaliteit van de zorgen en uw verdere opvolging.

Uw deelname aan deze studie zal beëindigd worden als de arts meent dat dit in uw belang is. U kan ook voortijdig uit de studie teruggetrokken worden door de onderzoeker als u de in deze informatiebrief beschreven procedures niet goed opvolgt of u de beschreven items niet respecteert.
Indien u uit de studie gehaald wordt, zullen de reeds verzamelde gepseudonimiseerde gegevens in de databank blijven voor analyse, maar er zal geen nieuwe data toegevoegd worden. Als u de studie voortijdig verlaat, zal men u vragen om naar het studiecentrum te komen voor een laatste evaluatie.

Deze studie werd vooraf goedgekeurd door een onafhankelijke Commissie voor Medische Ethiek verbonden aan het Universitair Ziekenhuis van Gent en de Universiteit Gent na raadpleging van de ethische commissies van elk Belgisch centrum waar deze studie zal worden uitgevoerd. De studie wordt uitgevoerd volgens de richtlijnen voor de goede klinische praktijk (ICH/GCP) en de verklaring van Helsinki opgesteld ter bescherming van mensen deelnemend aan klinische

studies. In geen geval dient u de goedkeuring door de Commissie voor Medische Ethiek te beschouwen als een aanzet tot deelname aan deze studie.

7.1 Vertrouwelijkheid

In overeenstemming met de Belgische wet van 22 augustus 2002 betreffende de rechten van de patiënt, de Algemene Verordening Gegevensbescherming (of GDPR) (EU) 2016/679 van 27 april 2016 (die vanaf 25 mei 2018 in voege is) en de Belgische wet van 30 juli 2018, betreffende de bescherming van natuurlijke personen in verband met de verwerking van persoonsgegevens en betreffende het vrije verkeer van die gegevens, zal uw persoonlijke levenssfeer worden gerespecteerd en kan u toegang krijgen tot de verzamelde gegevens.. Elk onjuist gegeven kan op uw verzoek verbeterd worden.
Uw toestemming om deel te nemen aan de studie betekent dat we gegevens van u verwerken voor het doel van de klinische studie. Deze verwerking van gegevens is noodzakelijk voor de vervulling van een taak in het algemeen belang, zoals vermeld in artikel 6, paragraaf 1 (e) en is noodzakelijk met het oog op wetenschappelijk onderzoek volgens artikel 9, paragraaf 2 (j) van de Algemene Verordening Gegevensbescherming.

Alle informatie die tijdens deze studie verzameld wordt zal gepseudonimiseerd worden (hierbij kan men uw gegevens nog terug koppelen naar uw persoonlijk dossier). In het geval van pseudonimisering zal de sleutel tot deze codes enkel toegankelijk zijn voor de onderzoekende en behandelende arts of de door hem/haar aangestelde vervanger. Enkel de gepseudonimiseerde gegevens zullen gebruikt worden voor analyse van de gegevens en in alle documentatie, rapporten of publicaties (in medische tijdschriften of congressen) over de studie. De gepseudonimiseerde gegevens zullen ook gedeeld worden met de onderzoekers van de VIB en KU Leuven onderzoekscentra die de nieuwe analysetechnieken op uw bloedstalen en biopten toepassen. Vertrouwelijkheid van uw gegevens wordt dus steeds gegarandeerd. Zowel persoonlijke gegevens als gegevens aangaande uw gezondheid zullen verwerkt en bewaard worden gedurende minstens 25 jaar. De verwerkingsverantwoordelijken van de gegevens is UZ Gent, de opdrachtgever van de studie. Het onderzoeksteam van de hoofdonderzoekers van uw ziekenhuis ……., zullen toegang krijgen tot uw persoonsgegevens.
In het kader van de gegevensbescherming zullen de gegevens verwerkt worden door personen behorend tot het onderzoeksteam en aangeduid door en onder de verantwoordelijkheid van de hoofdonderzoekers, inclusief interne medewerkers met een niet-gezondheidszorgberoep.
Gegevens uit het patiëntendossier worden verwerkt in het kader van de verbeteringsprocessen van de organisatie en de gezondheidszorg in het algemeen.
Een bijkomend doel van dit onderzoek is om de economische impact van beide behandelstrategieën na te gaan. Hiervoor zullen uw gepseudonimiseerde gegevens worden doorgegeven aan de Universiteit van Maastricht (NL) voor verdere analyse.

De Data Protection Officer kan u desgewenst meer informatie verschaffen over de bescherming van uw persoonsgegevens.
Contactgegevens ……..

Vertegenwoordigers van de opdrachtgever, auditoren, de Commissie voor Medische Ethiek en de bevoegde overheden, allen gebonden door het beroepsgeheim, hebben rechtstreeks toegang tot uw medische dossiers om de procedures van de studie en/of de gegevens te controleren, zonder de vertrouwelijkheid te schenden. Dit kan enkel binnen de grenzen die door de betreffende wetten zijn toegestaan. Door het toestemmingsformulier, na voorafgaande uitleg, te ondertekenen, stemt u in met deze toegang.

De Belgische toezichthoudende instantie die verantwoordelijk is voor het handhaven van de wetgeving inzake gegevensbescherming is bereikbaar via onderstaande contactgegevens:

Gegevensbeschermingsautoriteit (GBA)
Drukpersstraat 35 – 1000 Brussel
Tel. +32 2 274 48 00
e-mail: contact@apd-gba.be
Website: www.gegevensbeschermingsautoriteit.be

Een beschrijving van de studie is terug te vinden op de publieke website https://www.clinicaltrials.gov. U kunt dit op eender welk tijdstip tijdens en na de studie raadplegen, met behulp van volgende studienaam SPondyloArthritis inducing drug-free Remission by early TNF-Alpha bloCkade Under guidance of Single cell RNA sequencing and epigeneticprofiling “The SPARTACUS trial”. De website bevat geen informatie die u zou kunnen identificeren en binnen 1 jaar na het einde van de studie zal er een samenvatting van de resultaten toegevoegd worden.

7.2 Verzekering

De opdrachtgever voorziet in een vergoeding en/of medische behandeling in het geval van schade en/of letsel als rechtstreeks dan wel onrechtstreeks gevolg ten gevolge van deelname aan deze klinische studie. Voor dit doeleinde is een verzekering afgesloten met foutloze aansprakelijkheid conform de wet inzake experimenten op de menselijke persoon van 7 mei 2004 (Allianz Global Corporate & Specialty – polisnummer BEL000862). Indien de artsonderzoeker van mening is dat er verband met de studie mogelijk is (er is geen verband met de studie bij schade ten gevolge van het natuurlijke verloop van de ziekte of ten gevolge van gekende bijwerkingen van de standaardbehandeling), zal hij/zij de aangifteprocedure bij de verzekering starten. Op dat ogenblik kunnen uw gegevens doorgegeven worden aan de verzekeraar. In het geval van onenigheid met de arts-onderzoeker of met de door de verzekeringsmaatschappij aangestelde expert, en steeds wanneer u dit nodig acht, kunnen u, of in geval van overlijden uw rechthebbenden, de verzekeraar rechtstreeks in België dagvaarden (Allianz Global Corporate & Specialty; Uitbreidingstraat 86, 2600 Berchem; Tel: +32 33 04 16 00)

8 WAT ZIJN DE RISICO'S EN VERWACHTE VOORDELEN BIJ DEELNAME AAN DEZE STUDIE?

Deelname aan deze studie heeft tot doel de klachten van uw gewrichtsziekte te verbeteren, waarbij gestreefd wordt om u zo snel mogelijk in remissie te brengen, maar het is mogelijk dat u geen (onmiddellijk) voordeel van de behandeling ondervindt. Uw deelname in de studie kan helpen om in de toekomst patiënten beter te behandelen.

8.1 Risico's van methotrexaat:

Methotrexaat (LEDERTREXATE®) is een geneesmiddel dat commercieel beschikbaar is en kan voorgeschreven worden. Gedacht wordt dat methotrexaat ontsteking in de gewrichten stopt of vermindert door verandering van de verdedigingsmechanismen van het lichaam. Het is belangrijk dat de onderzoeksarts op de hoogte is als u:
• zwanger bent, borstvoeding geeft of probeert zwanger te worden
• zeer veel alcohol gebruikt (alcoholisme)
• ernstige leverproblemen hebt, zoals alcoholische leveraandoening, recente of actieve hepatitis (ontsteking van de lever)
• ernstige nierproblemen hebt
• zweertjes in de mond of de maag hebt
• ernstige bloedziekten hebt, zoals ernstige anemie of weinig witte bloedcellen of weinig bloedplaatjes
• een aandoening hebt die uw weerstand tegen infectie verlaagt

De volgende bijwerkingen van methotrexaat werden reeds gerapporteerd:
Zeer vaak (komt voor bij ≥ 1 op de 10 mensen): verlies van eetlust, misselijkheid, braken, buikpijn, ontsteking van het mond- en keelslijmvlies, zweertjes in de mond, toename van de leverenzymbloedwaarden;
Vaak (komt voor bij ≥ 1 op de 100 mensen): verlaagd aantal witte bloedcellen, verlaagd aantal bloedplaatjes, bloedarmoede, hoofdpijn, vermoeidheid, slaperigheid, longcomplicaties (longinfecties en vocht in de longen), diarree, jeuk en roodheid van de huid
Soms (komt voor bij ≥ 1 op de 1000 mensen): ernstige anemie, allergische reacties, diabetes mellitus, depressie, duizeligheid, verwardheid, stuiptrekkingen, ontsteking van bloedvaten die leidt tot vernietiging ervan (vasculitis), littekenvorming in de longen (pulmonale fibrose), maag-darmzweren en maag-darmbloedingen, vette lever, littekenvorming in de lever (leverfibrose), huiduitslag, overgevoeligheid voor licht, slecht genezende wonden, toename van reumatische knobbels, gordelroos, huidverzweringen, ontsteking van de urineblaas met mogelijk bloed in de urine, ontsteking en zweertjes in de vagina;
Zelden (komt voor bij ≥ 1 op de 10.000 mensen): ontsteking van de binnenwand van het hart, stemmingswisselingen, lage bloeddruk, bloedstolsels in de benen of long, keelpijn, ademhalingsproblemen, verkleuring of geel worden van de huid en het oogwit, wat wijst op acute geelzucht, acne, abnormale groei van het tandvlees, nierfalen, menstruatiestoornissen.

Zwangerschapsrisico's/Gebruik van anticonceptie

Vrouwen
Methotrexaat kan aangeboren afwijkingen veroorzaken, schadelijk zijn voor ongeboren baby's of een miskraam veroorzaken. Het mag niet worden gegeven aan zwangere vrouwen of aan vrouwen die een zwangerschap plannen.
Alle vrouwen die zwanger kunnen worden, zullen op zwangerschap gecontroleerd worden.
Mannen en vrouwen die vruchtbaar zijn
Als u en uw partner vruchtbaar zijn (lichamelijk in staat om kinderen te krijgen) en u seksueel actief bent, kunt u deelnemen aan de studie mits u gedurende het gehele onderzoek gebruikmaakt van effectieve anticonceptie en dat blijft doen gedurende ten minste 3 maanden na de laatste dosis onderzoeksmedicatie.

8.2 Risico's van Golimumab

Golimumab (SIMPONI®) is een geneesmiddel dat eveneens reeds commercieel beschikbaar is; de terugbetaling is beperkt tot ernstige, meestal langbestaande vormen van reumatische aandoeningen die resistent zijn aan de standaardbehandeling (en waarbij er vaak reeds onherroepelijke gewrichtsschade aanwezig is). De meest voorkomende bijwerkingen van golimumab zijn: bovenste luchtwegen infecties, virale infecties zoals de griep, en reacties op de plaats van injectie.

ERNSTIGE INFECTIES
Golimumab kan uw weerstand tegen infecties verlagen. Er werden reeds ernstige veralgemeende infecties gerapporteerd veroorzaakt door bacteriën, schimmels of virussen, zoals bijvoorbeeld tuberculose (TB). Sommige van deze infecties waren fataal. TB moet daarom getest worden voordat er (mogelijks) gestart wordt met golimumab en symptomen van TB zullen tijdens de behandeling ook opgevolgd worden.

KANKER
Een aantal mensen die behandeld werden met golimumab hebben bepaalde vormen van (huid)kanker ontwikkeld. Een oorzakelijk verband kon niet aangetoond worden en er lijkt geen verhoogd risico te zijn op het ontstaan van tumoren door deze medicatie.

HEPATITIS B INFECTIE
Bij patiënten die drager zijn van het hepatitis B virus kan het virus heropflakkeren onder behandeling met een TNF-alfa blokker, zoals golimumab en in sommige gevallen kan dit fataal zijn. Patiënten zullen daarom gescreend worden voor hepatitis B vooraleer er studiemedicatie wordt gestart.

HARTFALEN
Hartfalen kan optreden of verergeren bij mensen die behandeld worden met een TNF-alfa blokker, zoals golimumab.

ZENUWSTELSEL

In zeer zeldzame gevallen kunnen patiënten die behandeld worden met een TNF-alfa blokker, zoals golimumab problemen ondervinden met het zenuwstelsel, zoals multiple sclerose of het Guillain-Barré syndroom.

IMMUUNSYSTEEM
In zeldzame gevallen hebben patiënten die behandeld werden met een TNF-alfa blokker, zoals golimumab lupus-achtige symptomen ontwikkeld.

BLOEDAFWIJKINGEN
Onder behandeling met TNF-alfa blokkers, zoals golimumab worden soms afwijkende waarden in het bloed vastgesteld, zoals gestoorde leverfunctie-parameters of gedaalde waarden van de bloedcellen.

ALLERGISCHE REACTIES
Er kunnen allergische reacties optreden bij patiënten die behandeld worden met een TNF blokker zoals golimumab. Sommige reacties kunnen ernstig of levensbedreigend zijn.

8.3 Risico's verbonden aan de gewrichtsbiopsie

Er kan tijdelijk pijn, zwelling of roodheid van het gebiopseerde gewricht in de 5-7 dagen na de procedure optreden.

8.4 Algemene risico's van de andere studieprocedures

- **Röntgenfoto van de borstkas**: De hoeveelheid straling van een röntgenfoto die in het kader van dit onderzoek wordt gemaakt is zeer klein; dit is ongeveer evenveel als de straling die een gemiddeld persoon krijgt van 10 dagen natuurlijk voorkomende straling. Er is geen noemenswaardig risico verbonden aan deze totale hoeveelheid straling.

- **Bloedafnames**: Een bloedafname kan gepaard gaan met zwakheid, ontsteking van de ader, pijn, een blauwe plek of een bloeding op de plaats van de naaldprik. Er bestaat ook een kleine kans op infectie.

Ook is het mogelijk dat zich andere risico's en ongemakken voordoen die op dit moment nog onbekend zijn. Het is daarom van groot belang om elke nieuwe gezondheidsklacht zo snel mogelijk aan de arts-onderzoeker te melden, ongeacht of de klacht volgens u te maken heeft met de studie of niet.

U bent vanzelfsprekend niet verplicht om deel te nemen aan deze studie; als u beslist om niet deel te nemen, dan zal u door uw reumatoloog behandeld worden volgens de huidige (inter)nationale richtlijnen. Aangezien we in deze studie geen nieuwe geneesmiddelen testen, maar veeleer willen kijken wat de beste strategie is

om de huidige beschikbare medicijnen te gebruiken, zal het er dan echter vaak op neerkomen dat men in dat geval in de normale praktijk de “standaardbehandeling-strategie” zal volgen. Aangezien golimumab (of andere TNF-alfa blokkers) momenteel in België niet door de overheid werden goedgekeurd voor onmiddellijke behandeling in eerste lijn, zal dit type behandeling pas kunnen gestart worden als andere opties gefaald hebben.

U hebt het recht op elk ogenblik vragen te stellen over de mogelijke en/of gekende risico’s van deze studie. Als er in het verloop van de studie gegevens aan het licht komen die een invloed zouden kunnen hebben op uw bereidheid om te blijven deelnemen aan deze studie, zult u daarvan op de hoogte worden gebracht. Mocht u door uw deelname aan de studie toch enig nadeel ondervinden, zal u een gepaste behandeling krijgen.

9 ZIJN ER KOSTEN VERBONDEN AAN DE DEELNAME AAN DEZE STUDIE?

Uw deelname aan deze studie brengt geen extra kosten mee voor U. De visites, de bloedafnames en de procedures die in deze studie gedaan worden zijn niet afwijkend van wat er in de klinische praktijk zou gedaan worden en daarom zullen de visites en de standaard bloedafnames en bepalingen u aangerekend worden aan standaard terugbetaald tarief.
De afname van de extra onderzoeksstalen en de studiemedicatie (methotrexaat/golimumab/placebo), die in het kader van deze studie meegegeven wordt dienen door u echter niet betaald te worden.
De standaard reumatische medicatie die u voorgeschreven wordt zoals ontstekingsremmers, sulfasalazine en methotrexaat vanaf de fase A week 48 visite zullen door u zelf betaald moeten worden.

10 IS EEN VERGOEDING VOORZIEN BIJ DEELNAME AAN DEZE STUDIE?

Er wordt geen vergoeding voorzien voor deelname aan deze studie.

11 TOT WIE KUNT U ZICH RICHTEN IN HET GEVAL VAN PROBLEMEN OF INDIEN U VRAGEN HEEFT?

Als er een letsel optreedt ten gevolge van de studie, of als u aanvullende informatie wenst over de studie of over uw rechten en plichten, kunt u in de loop van de studie op elk ogenblik contact opnemen met de arts-onderzoeker of een medewerker van zijn of haar team:

Naam: ……

Adres: ……

Telefoonnummer: ……

TOESTEMMINGSFORMULIER VOOR DE DEELNEMERS AAN EEN PROEF

Referentienummer van de deelnemer voor deze studie	

Ik heb het document “Informatiebrief voor de deelnemers aan een proef” pagina 1 tot en met 27 gelezen en begrepen en ik heb er een kopij van gekregen. Ik heb uitleg gekregen over de aard, het doel, de duur, de te voorziene effecten van de studie en over wat men van mij verwacht. Ik heb uitleg gekregen over de mogelijke risico’s en voordelen van de studie. Men heeft me de gelegenheid en voldoende tijd gegeven om vragen te stellen over de studie en ik heb op al mijn vragen een bevredigend antwoord gekregen, ook op medische vragen.
Ik stem ermee in om volledig samen te werken met de arts-onderzoeker. Ik zal hem/haar op de hoogte brengen als ik onverwachte of ongebruikelijke symptomen ervaar. Ik bevestig dat ik de toeziende arts zal inlichten over eventuele geneesmiddelen, van welke aard ook, die ik in de maand voorafgaand aan de studie heb gebruikt, momenteel gebruik of van plan ben te gebruiken, ongeacht of ze al dan niet werden voorgeschreven.
Ik begrijp dat deelname aan de studie vrijwillig is en dat ik mij op elk ogenblik uit de studie mag terugtrekken zonder een reden voor deze beslissing op te geven en zonder dat dit op enigerlei wijze een invloed zal hebben op mijn verdere behandeling.
Ik begrijp dat auditors, vertegenwoordigers van de opdrachtgever, de Commissie voor Medische Ethiek of bevoegde overheden, mijn gegevens mogelijks willen inspecteren om de verzamelde informatie te controleren. Door dit document te ondertekenen geef ik toestemming voor deze controle. Bovendien ben ik op de hoogte dat bepaalde gegevens doorgegeven worden aan de opdrachtgever en Universiteit van Maastricht (NL) voor verdere analyse. Ik geef hiervoor mijn toestemming. Te allen tijde zal mijn privacy gerespecteerd worden.
Ik ben me ervan bewust dat deze studie werd goedgekeurd door een onafhankelijke Commissie voor Medische Ethiek verbonden aan het UZ Gent en de Universiteit Gent, het UZ Leuven en dat deze studie zal uitgevoerd worden volgens de richtlijnen voor de goede klinische praktijk (ICH/GCP) en de verklaring van Helsinki, opgesteld ter bescherming van mensen deelnemend aan experimenten. Deze goedkeuring was in geen geval de aanzet om te beslissen om deel te nemen aan deze studie.
Men heeft mij ingelicht dat zowel persoonlijke gegevens als gegevens aangaande mijn gezondheid worden verwerkt en bewaard gedurende minstens 25 jaar. Ik stem hiermee in en ben op de hoogte dat ik recht heb op toegang en op verbetering van deze gegevens. Aangezien deze gegevens verwerkt worden in het kader van medisch-wetenschappelijke doeleinden, begrijp ik dat de toegang tot mijn gegevens kan uitgesteld worden tot na beëindiging van het onderzoek. Indien ik toegang wil tot mijn gegevens, zal ik mij richten tot de arts-onderzoeker die verantwoordelijk is voor de verwerking.
Ik begrijp dat mijn huisarts kan ingelicht worden over mijn deelname aan deze studie.

Aankruisen door de deelnemer indien akkoord

Ik stem ermee in dat mijn stalen na afloop van de studie overgebracht worden naar een prospectieve research biobank ("Biobank van menselijk lichaamsmateriaal van patiënten met reumatische en/of musculoskeletale aandoeningen en gezonde controles", medisch beheerder prof. Dr. Dirk Elewaut) voor toekomstig wetenschappelijk onderzoek, op voorwaarde dat deze studies beperkt blijven tot de context van de hier vermelde studie. Voor het uitvoeren van een studie wordt vooraf altijd toestemming gevraagd aan het ethisch comité.	Ja	Nee
Ik stem in om deel te nemen aan de volgende delen van de studie:		
1. Ik ga ermee akkoord dat mijn persoonlijke en medische gegevens worden verzameld in kader van en volgens de procedures beschreven in de hierboven vermelde studie, en ben op de hoogte dat deze gegevens later zullen worden verwerkt, op voorwaarde dat deze verwerking beperkt blijft tot de context van de hier vermelde studie voor een betere kennis van de ziekte en de behandeling ervan.		
2. Ik ben akkoord dat bij elke studie visite gegevens over mijn gezondheidstoestand zullen verzameld worden door middel van patiënten vragenlijsten, en ben op de hoogte dat deze gegevens later zullen wordenverwerkt in de context van de hier vermelde studie.		
3. Ik ben akkoord dat er bij een aantal visites extra stalen worden afgenomen volgens de procedures en hoeveelheden zoals hierboven gespecifieerd voor analyse van specifieke ontstekingsmerkers uitgevoerd door de onderzoekscentra van het VIB en KU Leuven (zie schema's in sectie 6.2 van de "Informatiebrief voor deelnemers aan een proef") en ben op de hoogte dat de onderzoekers van deze stalen toegang hebben tot mijn gepseudonimiseerde gegevens voor verdere verwerking in de context van de hier vermelde studie.		
4. Ik ben akkoord dat er genetisch materiaal (DNA/RNA) zal geëxtraheerd wordt uit de verzamelde biostalen (bloed en gewrichtsbiopten) voor aanvullende analyse met betrekking tot perifere spondyloartritis.		
5. Ik wil **NIET** op de hoogte gebracht worden door de onderzoeker (of de behandelende arts) wanneer in mijn biologische stalen toevallige vondsten aan het licht komen die van belang kunnen zijn voor mijn gezondheid of die van mijn bloedverwanten. **OF**		
6. Ik wil **WEL** op de hoogte gebracht worden door de onderzoeker (of de behandelende arts) wanneer in mijn biologische stalen toevallige vondsten aan het licht komen die van belang kunnen zijn voor mijn gezondheid of die van mijn bloedverwanten.		

Naam en voornaam van de deelnemer	Handtekening	Datum
Naam en voornaam van de arts-onderzoeker*	Handtekening	Datum

2 kopieën dienen te worden vervolledigd. Het origineel wordt door de onderzoeker bewaard in het ziekenhuis gedurende 25 jaar, de kopie wordt aan de deelnemer gegeven.

* Aankruisen door de onderzoeker indien akkoord

Ik verklaar de benodigde informatie inzake deze studie (de aard, het doel, en de te voorziene effecten) mondeling te hebben verstrekt evenals een exemplaar van het informatiedocument aan de deelnemer te hebben verstrekt.	
Ik bevestig dat geen enkele druk op de deelnemer is uitgeoefend om hem/haar te doen toestemmen tot deelname aan de studie en ik ben bereid om op alle eventuele bijkomende vragen te antwoorden.	