



# D5.1 / Study initiation package (iPROLEPSIS-PDPID study)

<b>Editor</b>	<b>Contractual delivery date</b>	<b>Actual delivery date</b>
Batoul Hojeij (EMC)	December 2023	October 2024
<b>Deliverable type</b>	<b>Dissemination level</b>	<b>Version - date</b>
R - Document, report	PU – Public	2.0 - 14/10/2024

Funded by the European Union. Views and opinions expressed are however those of the author(s) only and do not necessarily reflect those of the European Union or European Health and Digital Executive Agency. Neither the European Union nor the European Health and Digital Executive Agency can be held responsible for them.

## Deliverable ID

<b>Project acronym</b>	iPROLEPSIS
<b>Project full title</b>	Psoriatic arthritis inflammation explained through multi-source data analysis guiding a novel personalised digital care ecosystem
<b>Grant Agreement ID</b>	101095697
<b>Deliverable number</b>	D5.1
<b>Deliverable title</b>	Study initiation package
<b>Work package</b>	WP5 – Clinical studies
<b>Deliverable type</b>	R - Document, report
<b>Dissemination level</b>	PU – Public
<b>Version - date</b>	2.0 - 14/10/2024
<b>Contractual delivery date</b>	December 2023
<b>Actual delivery date</b>	October 2024
<b>Lead partner</b>	EMC
<b>Editor</b>	Batoul Hojeij (EMC)
<b>Contributors</b>	Batoul Hojeij (EMC); Jolanda Luime (EMC); Nikos Athanasopoulos (AUTH); Ilja Tchvetverikov (CICERO); Georgios Apostolidis (AUTH); Eleni Vasileiou (AUTH); Vasilis Charisis (AUTH); Cátia Gonçalves (PSR); Ana Rodrigues (PSR); Laura Coates (OUXF); Theodoros Dimitroulas (AUTH); Maria Mutilinaiou (AUTH)
<b>Reviewed by</b>	Juliana Valle (TUM) Francesca Levi-Schaffer (HUJI)
<b>Approved by</b>	Leontios Hadjileontiadis (AUTH, Project Coordinator)
<b>Keywords</b>	Digital biomarker; disease activity; flare; psoriatic arthritis

## Document history

Version	Date	Contributors	Action / status
0.1	24/11/2023	EMC	Document structure (table of contents) ready
0.1	11/12/2023	EMC, AUTH	Document first draft
0.1	11/12/2023	EMC	Ready for internal review
0.1	19/12/2023	TUM	Reviewed by Juliana Valle (TUM)
0.1	21/12/2023	HUJI	Reviewed by Francesca Levi-Schaffer (HUJI)
0.2	22/12/2023	EMC, AUTH	Document revision 1
0.3	21/02/2024	EMC, AUTH	Document revision 2
0.4	29/02/2024	AUTH	Approved by the Project Coordinator
1.0	29/02/2024	AUTH	Submitted to the EC by the Project Coordinator
1.1	03/10/2024	EMC	Revision of document based on PO's feedback: 1) latest protocol version 2) study registration in ClinicalTrials.gov 3) update on ethics
1.2	04/10/2024	AUTH	Review
1.3	09/10/2024	EMC	Addressed AUTH comments
2.0	14/10/2024	AUTH	Approved by the Project Coordinator and submitted to the EC

## Contents

List of figures .....	9
List of tables .....	10
List of abbreviations .....	11
Executive summary .....	13
1 Introduction .....	14
1.1 Document scope .....	14
1.2 Document structure.....	14
2 Study protocol .....	15
2.1 Protocol ID .....	15
2.2 Summary .....	16
2.2.1 Rationale .....	16
2.2.2 Objectives.....	16
2.2.3 Study design.....	17
2.2.4 Study population.....	17
2.2.5 Intervention (if applicable).....	17
2.2.6 Main study parameters/endpoints.....	17
2.2.7 Nature and extent of the burden and risks associated with participation, benefit and group relatedness:.....	18
2.3 Introduction and rationale.....	18
2.3.1 Digital biomarkers.....	19
2.3.2 Gut microbiome .....	22
2.4 Objectives .....	23
2.4.1 Primary objective: .....	23
2.4.2 Secondary objectives: .....	23
2.5 Study design .....	24
2.6 Study population .....	24
2.6.1 Population (base) .....	24
2.6.2 Inclusion criteria .....	25
2.6.3 Exclusion criteria .....	25
2.6.4 Sample size calculation .....	25
2.7 Treatment of subjects .....	25
2.7.1 Investigational product/treatment.....	25
2.7.2 Use of co-intervention (if applicable).....	25
2.7.3 Escape medication (if applicable) .....	25
2.8 Investigational product .....	26
2.8.1 Name and description of investigational product(s).....	26

2.8.2 Summary of findings from non-clinical studies .....	26
2.8.3 Summary of findings from clinical studies .....	26
2.8.4 Summary of known and potential risks and benefits .....	26
2.8.5 Description and justification of route of administration and dosage .....	26
2.8.6 Dosages, dosage modifications and method of administration.....	26
2.8.7 Preparation and labelling of Investigational Medicinal Product .....	26
2.8.8 Drug accountability .....	26
2.9 Non-investigational product.....	27
2.9.1 Name and description of non-investigational product(s).....	27
2.9.2 Summary of findings from non-clinical studies .....	27
2.9.3 Summary of findings from clinical studies .....	27
2.9.4 Summary of known and potential risks and benefits .....	27
2.9.5 Description and justification of route of administration and dosage .....	27
2.9.6 Dosages, dosage modifications and method of administration.....	27
2.9.7 Preparation and labelling of Non-Investigational Medicinal Product .....	27
2.9.8 Drug accountability .....	27
2.10 Methods .....	27
2.10.1 Study parameters/endpoints .....	27
2.10.2 Randomisation, blinding and treatment allocation.....	30
2.10.3 Study procedures .....	30
2.10.4 Withdrawal of individual subjects .....	34
2.10.5 Replacement of individual subjects after withdrawal .....	34
2.10.6 Follow-up of subjects withdrawn from treatment .....	34
2.10.7 Premature termination of the study .....	34
2.11 Safety reporting.....	37
2.11.1 Temporary halt for reasons of subject safety .....	37
2.11.2 AEs, SAEs and SUSARs .....	37
2.11.3 Annual safety report .....	37
2.11.4 Follow-up of adverse events.....	37
2.11.5 [Data Safety Monitoring Board (DSMB) / Safety Committee] .....	37
2.12 Statistical analysis.....	38
2.12.1 Primary study parameter(s) .....	38
2.12.2 Secondary study parameter(s).....	40
2.12.3 Other study parameters .....	40
2.12.4 Interim analysis (if applicable).....	42
2.13 Ethical considerations .....	42
2.13.1 Regulation statement.....	42

2.13.2 Recruitment and consent .....	42
2.13.3 Objection by minors or incapacitated subjects (if applicable) .....	43
2.13.4 Benefits and risks assessment, group relatedness .....	43
2.13.5 Compensation for injury .....	44
2.13.6 Incentives (if applicable) .....	44
2.14 Administrative aspects, monitoring and publication .....	44
2.14.1 Handling and storage of data and documents.....	44
2.14.2 Monitoring and Quality Assurance .....	46
2.14.3 Amendments .....	46
2.14.4 Annual progress report .....	46
2.14.5 Temporary halt and (prematurely) end of study report .....	46
2.14.6 Public disclosure and publication policy .....	46
2.15 Structured risk analysis .....	47
2.15.1 Potential issues of concern .....	47
2.15.2 Synthesis.....	47
3 Study protocol amendments .....	47
4 Ethics .....	48
4.1 Netherlands .....	49
4.1.1 Status .....	49
4.1.2 Participating centres .....	49
4.1.3 PIF .....	49
4.1.4 Forms .....	50
4.2 UK.....	50
4.2.1 Status .....	50
4.2.2 Participating centers .....	50
4.3 Portugal .....	50
4.3.1 Status .....	50
4.3.2 Participating centers .....	50
4.4 Greece.....	50
4.4.1 Status .....	50
4.4.2 Participating centers .....	50
4.5 Study registration in registry.....	51
4.5.1 Status .....	51
5 Clinical study and eCRF management system setup, rollout and maintenance .....	51
6 Conclusions.....	55
References.....	56
Appendices .....	61

Appendix I Questionnaires .....	61
I.1 Questionnaires Netherlands (Dutch).....	61
Appendix II Ethical approvals .....	86
II.1 Netherlands .....	87
II.1.1. Initial letter of approval from the MREC Erasmus MC for iPROLEPSIS-PDPID study .....	87
II.1.2 Letters of the amendments approval by the MREC Erasmus MC for iPROLEPSIS-PDPID study.....	94
II.1.3 Local approval letter study site ASZ.....	102
II.1.4 Proof/letter of initial local approval for 5 local sites in the Netherlands .....	105
II.2 UK .....	113
II.2.1. Initial letter of approval by the HRA and HRA and Health and Care Research Wales .....	113
II.2.2 Proof/letter of initial local approval for local sites in UK.....	121
II.3 Greece .....	130
II.4 Portugal.....	131
Appendix III PIF .....	132
III.1 Latest PIF and consent form Netherlands (Dutch) .....	132
III.2 Latest PIF UK, Portugal, Greece (Dutch) .....	155
III.3 PIF UK (draft original version, for translation purposes).....	179
IV Appendix Forms.....	187
IV.1 ABR form Netherlands .....	187
IV.2 Research declaration template Netherlands.....	211
IV.3 Clinical trial agreement template Netherlands .....	212
IV.4 Risk classification Netherlands.....	239
IV.5 Data management plan Netherlands .....	242



## List of figures

<b>Figure 1</b> Impact of cytokines on sleep patterns (Irwin, 2019). .....	20
<b>Figure 2</b> Sleep deprivation, immune and inflammatory responses. ....	20
<b>Figure 3</b> Immune-Stress Axis.Adapted from neuro-immune crosstalk in the pathology of hypertension (Calvillo et al., 2019).....	21
<b>Figure 4</b> Mechanical stress and biologic actors possibly involved in on bone remodelling in PsA. ....	22
<b>Figure 5</b> Interactions between microbiota, intestinal epithelium and immune cells in RA. ....	23
<b>Figure 6</b> Features captured by smartwatch. ....	26
<b>Figure 7</b> Flow chart of study procedures. ....	31
<b>Figure 8</b> Mock-ups of the miPROLEPSIS application under development. ....	35
<b>Figure 9</b> Mock-up for physical activity measurement by miPROLEPSIS application. ....	35
<b>Figure 10</b> Start screen and flare registration button in miPROLEPSIS application. ....	36
<b>Figure 11</b> Example of daily questionnaires in the miPROLEPSIS application. ....	36
<b>Figure 12</b> Mock-ups of the PsAI application in use. ....	37
<b>Figure 13</b> Hand images processing pipeline for evaluating nail and joints condition. ....	41
<b>Figure 14</b> Data architecture (smartphone and smartwatch).....	45
<b>Figure 15</b> Dataflow of the video assessment application.....	45
<b>Figure 16</b> OpenClinica Dashboard.....	52
<b>Figure 17</b> Example for eCRF versioning. ....	53

## List of tables

<b>Table 1</b>	List of participating centers from Netherlands, UK, Portugal, and Greece. ....	24
<b>Table 2</b>	Type and scope of data collected by the miPROLEPSIS app.....	33
<b>Table 3</b>	Amendments of PDPID study protocol .....	47
<b>Table 4</b>	Committees and Authorities for obtaining ethical approval for the PDPID study .....	48
<b>Table 5</b>	OC User roles defined for the study. ....	54

## List of abbreviations

ABR	General Assessment and Registration form (ABR form), the application form that is required for submission to the accredited Ethics Committee; in Dutch: Algemeen Beoordelings- en Registratieformulier (ABR-formulier)
AE	Adverse Event
AI	Artificial intelligence
App	Application
AR	Adverse Reaction
AUC	Area under curve
AUTH	Aristotle University of Thessaloniki
BMI	Body mass index
CA	Competent Authority
CASPAR	CIASsification criteria for Psoriatic ARthritis
CCMO	Central Committee on Research Involving Human Subjects; in Dutch: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
CRP	C reactive protein
CSP	Common spatial patterns
CV	Curriculum Vitae
DAPSA	Disease Activity Psoriatic Arthritis
DEPAR	Dutch south west Early Psoriatic ARthritis
DSMB	Data Safety Monitoring Board
eCRF	Electronic case report form
Erasmus MC	Erasmus university medical center
EU	European Union
EudraCT	European drug regulatory affairs Clinical Trials
GCP	Good Clinical Practice
GDL	Geometric deep learning
GDPR	General Data Protection Regulation; in Dutch: Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG)
GRCQ	Global Rating of Change Questionnaire
HAQ	Health Assessment Questionnaire
IB	Investigator's Brochure
IC	Informed Consent
ICC	Intra-class correlation coefficient
IMP	Investigational Medicinal Product
IQR	Interquartile range
LDA	Low disease activity
LEI	Leeds Enthesitis Index
IMPD	Investigational Medicinal Product Dossier
MDA	Minimal disease activity
METC	Medical research ethics committee (MREC); in Dutch: medisch-ethische toetsingscommissie (METC)
MIC	Minimal important changes
MDD	Minimal detectable difference
MONITOR	Multicentre ObservatioNal Initiative in Treat to target Outcomes in Psoriatic Arthritis
NA	Not applicable
OC	Open Clinica
PASDAS	Psoriatic Arthritis Disease Activity Score

PASS	Patient acceptable symptom state
PHQ9	Patient Health Questionnaire-9
PIF	Patient information forum
PPG	Photoplethysmography
PRO	Patients' Reported Outcome
PsA	Psoriatic Arthritis
PSAID	Psoriatic Arthritis Impact of Disease
PSR	Portuguese Society of Rheumatology
PSS	Perceived Stress Scale
RA	Rheumatoid arthritis
REM	Remission
Reuma.pt	Portuguese Registry of Rheumatic Diseases
(S)AE	(Serious) Adverse Event
SD	Standard deviation
SF36	36-item Short Form Survey
SPC	Summary of Product Characteristics; in Dutch: officiële productinformatie IB1-tekst
Sponsor	The sponsor is the party that commissions the organisation or performance of the research, for example a pharmaceutical company, academic hospital, scientific organisation or investigator. A party that provides funding for a study but does not commission it is not regarded as the sponsor but referred to as a subsidising party.
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
UAVG	Dutch Act on Implementation of the General Data Protection Regulation; in Dutch: AVG
UK	United Kingdom
URD	Unobtrusive Remote Disease activity monitoring
VAS	visual analogue scale
WMO	Medical Research Involving Human Subjects Act; in Dutch: Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met Mensen
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment
WP	Work package

## Executive summary

Psoriatic arthritis (PsA) is an immune mediated inflammatory arthritis occurring in patients with psoriasis. Patients with PsA experience difficulties in dealing with unpredictable disease activity which can affect their quality of life. Development of a digital biomarker using smart devices such as smartphone and smartwatch would allow for an unobtrusive remote monitoring of disease activity in these patients. Besides, understanding what factors trigger flare would allow for a better disease control.

The iPROLEPSIS-PDPID study is a multicentre observational cohort study that aims to develop an unobtrusive and affordable digital biomarker capable of detecting changes in disease activity including flare in patients with PsA, and to identify triggers of flare in these patients. The study will be conducted in four countries (Netherlands, UK, Portugal and Greece) and will involve patients with PsA. Therefore, an ethical approval will be required from each country to be able to initiate the study in. Application of ethical approval requires submission of multiple documents, such as country specific forms, study protocol, patient information file and consent form, patient assessment tools, and information on participating centers and principal investigators. By the time of writing, of the participating countries, ethical approval has been granted to initiate the study in the Netherlands (Erasmus MC), UK (University of Oxford), Greece (Hipokrateion Hospital Thessaloniki), and Portugal (local site: Hospital de Santa Maria). The Erasmus MC is the sponsor of the study.

The deliverable D5.1 is the initial deliverable for Task T5.1 and Task T5.2, which are part of work package (WP) 5. In this report, we provide the study registration number in Netherlands and the forms that were required to obtain the ethical approval. Besides, we provide information on the eCRF management system of the study. Data obtained from task T5.2 (iPROLEPSIS-PDPID study) will be analysed in WP3.

# 1 Introduction

Psoriatic arthritis (PsA) is an immune mediated inflammatory arthritis occurring in patients with psoriasis (Tiwari & Brent, 2023). Patients with PsA experience difficulties in dealing with unpredictable disease activity which can have consequences on their daily living. Development of novel smartphone- and smart watch digital biomarker would allow for an unobtrusive remote monitoring of disease activity in these patients. Indeed, the daily use of these devices allows for real-time disease activity monitoring, as compared to clinical assessment of disease during routine clinical visits. Besides, understanding what factors trigger flare would allow for a better disease control.

The iPROLEPSIS-PDPID study is a multicentre observational cohort study which will recruit patients with PsA from four different countries (Netherlands, UK, Portugal, Greece). The study aims to develop an unobtrusive and affordable digital biomarker capable of detecting changes in disease activity including flare in patients with PsA to assist patients on their disease activity status and to identify triggers of flare in patients with PsA.

When researching with human subjects, research needs to be reviewed and approved by a medical ethical review committee (MREC). This is required to ensure that the research participants and their rights are protected, and that research is carried according to high ethical standards. Since the iPROLEPSIS-PDPID study involves human subjects (patients with PsA), application for ethical approval is therefore required from each participating country to be able to conduct the research in. In general, the study application file includes country specific forms, study protocol, patient information file and consent form, patient assessment tools, and information on participating centers and principal investigators. Once approved, the study will be registered under a specific study registration number. Ethical approval has been granted to initiate the iPROLEPSIS-PDPID study in the Netherlands, UK, Greece and Portugal. Of note, the Erasmus MC is the sponsor of the study.

## 1.1 Document scope

The deliverable D5.1 is the initial deliverable for Task T5.1 and Task T5.2, which are part of work package (WP) 5. Here, we report the study protocol of the multicentre iPROLEPSIS-PDPID study, and the study number, ethical approval, and the forms required for the inclusion of the first patient in the Netherlands. Moreover, we provide information on the eCRF management system of the study. Data obtained from task T5.2, will be analysed in tasks T3.1, and T3.2, and the creation of artificial intelligence (AI) model will be performed in task T3.5 in WP3.

## 1.2 Document structure

The document consists of 5 sections: (1) introduction, (2) study protocol, (3) Ethics, (4) Clinical study and eCRF management system setup, rollout and maintenance, (5) conclusion. In section 1, the introduction provides an overview on the multicentre iPROLEPSIS-PDPID study. Section 2 includes the study protocol. Section 3 includes information on study protocol amendments. Section 4 provides information on the study number, patient information file (PIF), participating centers, and forms. Section 5 provides information on the eCRF system that will be implemented for the study. Section 6 provides conclusion for the document with future steps.

## 2 Study protocol

### 2.1 Protocol ID

**Protocol title** PsA digital phenotyping and inflammation drivers study

**Protocol ID** NL84429.078.23

**Short title** PsA digital phenotyping and inflammation drivers study (iPROLEPSIS-PDPID)

**EudraCT number** Not Available

**Version** 7.0

**Date** 03-07-2024

**Coordinating investigator/project leader** Jolanda Luime

**Principal investigator(s) (in Dutch: hoofdonderzoeker/ uitvoerder)** Jolanda Luime, Ilya Tchetverikov

**Multicenter research** Country leads: UK, Laura Coates; Portugal, Ana Rodrigues; Greece, Theodoros Dimitroulas

Local centers are presented in **Table 1**.

**Sponsor (in Dutch: verrichter/opdrachtgever)** Erasmus MC

**Subsidising party** EU



**Independent expert (s)** Dr. Paul van Daele

**Laboratory sites** DNA: Joyce van Meurs, Gaby van Dijk, Mila Jhamai; gut microbiome: Joyce van Meurs, Gaby van Dijk, Robert Kraaij; hair cortisol: Sjoerd van den Berg, Monique van Waardt.

**Pharmacy** NA

**Protocol signature sheet**

#### PROTOCOL SIGNATURE SHEET

Name	Signature	Date
<b>Sponsor or legal representative:</b> Radboud Dolhain, MD, PhD Head of Rheumatology Department, Erasmus MC		4-7-2024
<b>[Coordinating Investigator/Project leader/Principal Investigator]:</b> Jolanda Luime, PhD		5-7-2024

## 2.2 Summary

### 2.2.1 Rationale

The level of disease activity in PsA and the perception thereof by the patients determines the actions the rheumatologist takes to optimise treatment outcomes among patients with this disease. Currently, disease activity is measured by a combination of clinical measures and patients' self-reported symptoms and functional ability. This requires the patients to visit the outpatient clinic at regular intervals, which during the Covid-19 pandemic was not always possible. The use of questionnaires to collect *Patients' Reported Outcomes* (PRO's) is a feasible option for monitoring patients at a distance. However, from a long-term perspective, survey fatigue is a known limiting factor of PRO's. Currently, there is no valid alternative for unobtrusive remote disease activity monitoring.

The widespread use of smart devices by the general population, such as smartphones or smartwatches, provides opportunities to develop and study possibilities for Unobtrusive Remote Disease activity monitoring (URD) using behavioural data captured by the sensors embedded within the smartphones/smartwatches. We hypothesize that a high level of disease activity in PsA will lead to changes in physical activity as registered by a patient's smartphone and smart watch as compared to a low disease activity state. We also hypothesize that the information acquired by digital biomarkers will be comparable to the information received through clinical measures and PROs. Additionally, digital biomarkers are likely to provide information on other disease characteristics such as tiredness and sleep problems. Adding these will enhance the discriminative ability of our approach. Last but not least, we hypothesize that patients will see the use of smartphone data as a privacy-wise safe and fair deal in return for better inside in their disease. And in low disease activity the use of digital biomarkers could reduce the amount of follow-up appointments at the out-patient clinic.

#### 2.2.1.1 Overarching Aim

To develop an unobtrusive and affordable digital biomarker capable of detecting changes in disease activity including flare in patients with PsA to assist patients on their disease activity status and need of follow-up visits and for a better disease control by improved insights on what triggers a flare.

### 2.2.2 Objectives

#### 2.2.2.1 Primary objective:

To develop and internally validate a novel and interpretable machine learning model for detecting flare in PsA patients using integrated accelerometer data, keystroke dynamics and screen time metrics (i.e., digital biomarker) to assess changes in their physical activity patterns against clinical defined flare by the rheumatologist. Accelerometer data are captured by both smartphone and smartwatch.

To develop and internally validate machine learning models that capitalize on sleep, fatigue, pain, stress, mechanical stress, composition of gut microbiome, genetic risk and environmental exposure for flare prediction (either clinically established or evaluated by the digital biomarker) in patients with PsA.

#### 2.2.2.2 Secondary objectives:

To assess construct validity of the novel and interpretable machine learning model for detecting flare in PsA patients using integrated accelerometer data, keystroke dynamics and screen time metrics (digital biomarker) to assess changes in physical activity patterns against the continuous measure of clinical composite scores of disease activity and impact of disease used by the rheumatologist and impact of disease as reported by the patient.



To develop and internally validate a novel and interpretable machine learning model for changes in joint and skin appearance that relates to flare in PsA patients using video analysis of hand, posture and gesture and photos of the hands and feet against clinically defined flare by the rheumatologist.

To determine intra-person reliability of the AI-driven digital biomarker system.

To determine clinically relevant changes in the AI-driven digital biomarker system.

To determine minimal detectable difference in the AI-driven digital biomarker system.

To assess the intra-person variation of stress, mechanical stress and changes in gut microbiome on the occurrence of flare.

To identify genetic contribution to disease activity and pain.

To evaluate costs and effects of the digital biomarker of future care to current care.

To evaluate the compliance and satisfaction of the users with the smartphone- and smartwatch-based measurement of disease activity and flare.

### **2.2.3 Study design**

One-year international multicentre prospective observational cohort.

### **2.2.4 Study population**

Patients with psoriatic arthritis will be recruited from four different countries: Netherlands, Portugal, United Kingdom (UK) and Greece. In Netherlands and UK, patients will be recruited from centers participating in the DEPAR and MONITOR cohorts, respectively. In Portugal, patients will be recruited from centers participating in Portuguese Registry of Rheumatic Diseases (Reuma.pt), which is a project from the Portuguese Society of Rheumatology (PSR). In Greece, patients will be recruited from the outpatient clinic of Rheumatology Department of Hipokrateion Hospital Thessaloniki. The following inclusion criteria apply: (i) Psoriatic Arthritis per diagnosis of the rheumatologist, (ii) age 18 years or older and competent, (iii) using a smart phone, (iv) agree to use smartwatch, and (v) have good command of the local language. Exclusion criteria include (i) less than 18 years of age and (ii) incapacitated patients.

### **2.2.5 Intervention (if applicable)**

None.

### **2.2.6 Main study parameters/endpoints**

Absence of flare in psoriatic arthritis evaluated every 3 months, defined as:

Patients

'At this time, is your psoriatic arthritis in remission, if this means: you feel your disease is as good as gone?' (for REM)

'At this time, are you in low disease activity, if this means: your disease is in low activity but it's not as good as gone?' (for LDA).

Doctors

'At this time, is the psoriatic arthritis in remission, if this means: the absence of clinical and laboratory evidence of significant inflammatory disease activity?'

'At this time, is the psoriatic arthritis in low or minimal disease activity?'<sup>1</sup>

Patient Acceptable Symptom State (PASS)

'If you were to remain for the next few months as you were during the last 48 hours, would this be acceptable or unacceptable for you?' yes/ no

---

<sup>1</sup> The study is powered on low or minimal disease activity as noted by the doctor.

### **2.2.7 Nature and extent of the burden and risks associated with participation, benefit and group relatedness:**

Patients with PsA experience difficulties in dealing with unpredictable disease activity which can have consequences on their daily living. With the introduction of smart devices, they could have better understanding on the disease influence on their physical activity patterns, stress levels, sleep, pain, stiffness, and fatigue. During the study, patients will benefit from the features provided by the Garmin Smart watch Vivoactive 5, such as physical activity and heart rate.

Digital monitoring of patients will be performed continuously for a year using a smart watch that will be provided for patients to wear daily, and a data capturing application (app) that will be installed on their smartphone. The data capturing app will collect -unobtrusively- the keystroke dynamics and the accelerometer/gyroscope data of the smartphone. The levels of pain, fatigue and stiffness will be also monitored via questions provided by the app on these symptoms. These are very short questions that appear one time a day for the first 14 days and are answerable within a few seconds. In addition, the app allows the patients to self-register a disease flare by pressing the flare button. Once patient registers a flare, these questions will appear again. When flare button is off, patients are inquired every two weeks if they are flare free. Besides, photos of hands and feet and videos of hands, posture and gesture will be collected at baseline, every 6 weeks and when patient experiences disease flare. Photos captured by the patient must contain only hands and feet, otherwise they will be discarded. Regarding the videos of hands, posture, and gesture, only the time series of hand/body landmarks from the raw videos will be saved (no raw videos will be stored).

Patients will be assessed at baseline and followed-up every 3 months for a total duration of one year. Each study visit requires around 30 minutes. Patients are clinically assessed for disease activity at study center and are requested to fill out questionnaires, at baseline and every 3 months. Saliva collection for DNA analysis is performed at baseline only, using a salivary collection kit at the study center or at home. For microbiome analysis, patients are provided with a home kit to collect stool at baseline and when experiencing disease flare in which they seek help from the rheumatologist. In the Netherlands, additional stool sample collection is requested from patients attending centers that are participating in DEPAR at months 6 and 12. Depending on the hospital facilities, patients can bring samples back during their hospital visit or send it to a central location via postal mail. To analyse cortisol from hair, 3 cm of hair will be sampled at study center from posterior vertex at baseline and every 3 months.

Burden on patients include more outpatient clinical visits than standard care, response burden, continuous use of smartwatch and continuous monitoring of patient activity for 12 months, taking photos and videos, providing hair and stool samples, and providing saliva for DNA analysis.

## **2.3 Introduction and rationale**

PsA is a chronic immune mediated inflammatory arthritis occurring in patients with psoriasis and is usually serum rheumatoid factor negative (Tiwari & Brent, 2023). PsA affects around 20% of patients with psoriasis, is equally distributed amongst the sexes, has a tendency to be more prevalent in areas distant from the Equator and appears in most patients before age 65 (Alinaghi et al., 2019; Chandran & Raychaudhuri, 2010). The disease manifestation can be heterogeneous between subjects, and the resulting musculoskeletal impairment can interfere with physical function as well as quality of life of patients (Gudu & Gossec, 2018). Depending on disease activity, patients can experience burden at physical, psychological, social, and

economic levels (Gudu & Gossec, 2018; Lee et al., 2010). In general, the treatments aim for a disease remission state, which means absence of inflammation and related symptoms.

Currently, disease activity is measured by a combination of clinical measures, as well as patients' self-reported symptoms and functional ability. The use of questionnaires to collect patient reported outcome (PRO's) is a feasible approach, however, from a long-term perspective, survey fatigue is a known limiting factor. On the other hand, the widespread use of smart devices by the general population, such as smartphones or smartwatches allows for *Unobtrusive Remote Disease activity monitoring* (URD) using behavioural data captured by the sensors embedded within the smartphones/smartwatches. Besides, the daily use of these devices allows for real-time disease activity monitoring, as compared to clinical assessment of disease during routine clinical visits.

Here we introduce some of the main disease domains that could be monitored digitally, namely: physical activity, fatigue, sleep, stress, mood, mechanical stress; and biologically, namely, the gut microbiome.

### 2.3.1 Digital biomarkers

#### 2.3.1.1 Physical activity

Measuring physical activity by activity trackers is an upcoming research field in the field of Rheumatology. Most of them being performed in Rheumatoid Arthritis (RA) (Andreu-Perez et al., 2017; Davergne et al., 2021; Davergne et al., 2019; Gossec et al., 2019; Nowell et al., 2019), some in Axial spondylarthropathy (Gossec et al., 2019) and few in combined arthritis patient samples (Keogh et al., 2020; Perraudin et al., 2018). Aims and setting differed over the studies. Actconnect (Gossec et al., 2019) comes closest to what we aim for: identifying early bouts of inflammation that require intervention. They used an actigraph worn at the wrist and found that changes in walking speed seems indicative for self-reported flares. A similar device was worn in another study on morning stiffness in rheumatoid arthritis (RA) (Keogh et al., 2020). Changes in movement patterns within a patient allowed to distinguish RA from healthy controls. The only study reporting activity assessment in PsA patients focussed on foot pain (Walha et al., 2022). Another RA study tested something similar for hand function (Patanè et al., 2022).

#### 2.3.1.2 Fatigue

(Andreu-Perez et al., 2017; Davergne et al., 2021; Davergne et al., 2019; Gossec et al., 2019; Keogh et al., 2020; Nowell et al., 2019; Patanè et al., 2022; Perraudin et al., 2018; Walha et al., 2022) One of the less understood problems in psoriatic arthritis is fatigue. This is commonly measured by questionnaires. There are no studies yet that try to capture fatigue in a digital way. Studies of fatigue in other fields have shown that fatigue could be measured in several ways: tracking eye movements on the phone (Valliappan et al., 2020), capture voice data (Laganas et al., 2022), keypad stroke dynamics (Lam et al., 2021).

#### 2.3.1.3 Sleep

Sleeping patterns change due to inflammation (**Figure 1**) and change in sleeping patterns could elicit inflammation (**Figure 2**) (Garbarino et al., 2021; Ibarra-Coronado et al., 2015; Irwin, 2019). No data are yet available among PsA nor RA patients. One study described the protocol for measuring sleeping patterns using a smart watch (Crouthamel et al., 2021).

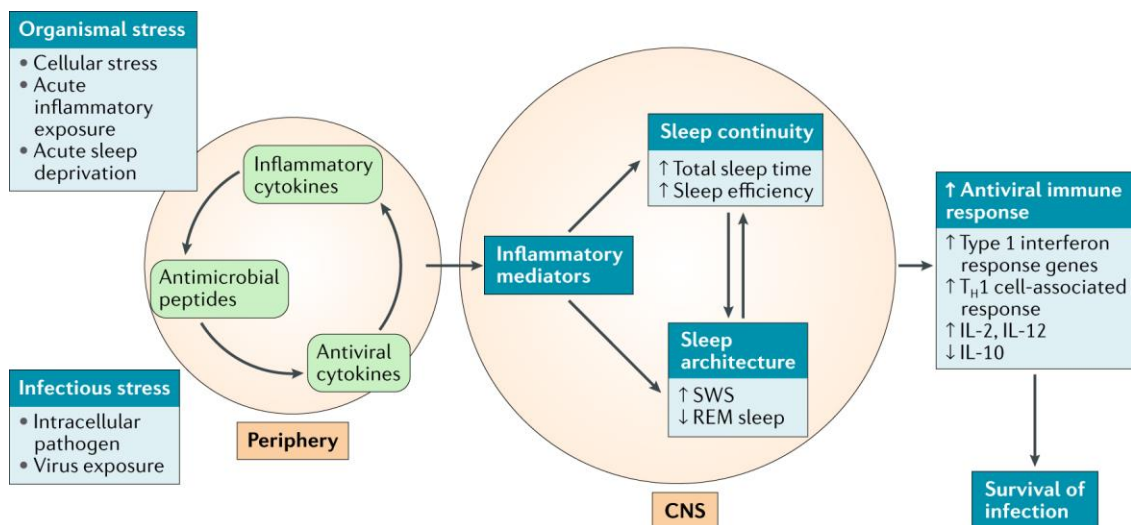


Figure 1 Impact of cytokines on sleep patterns (Irwin, 2019).

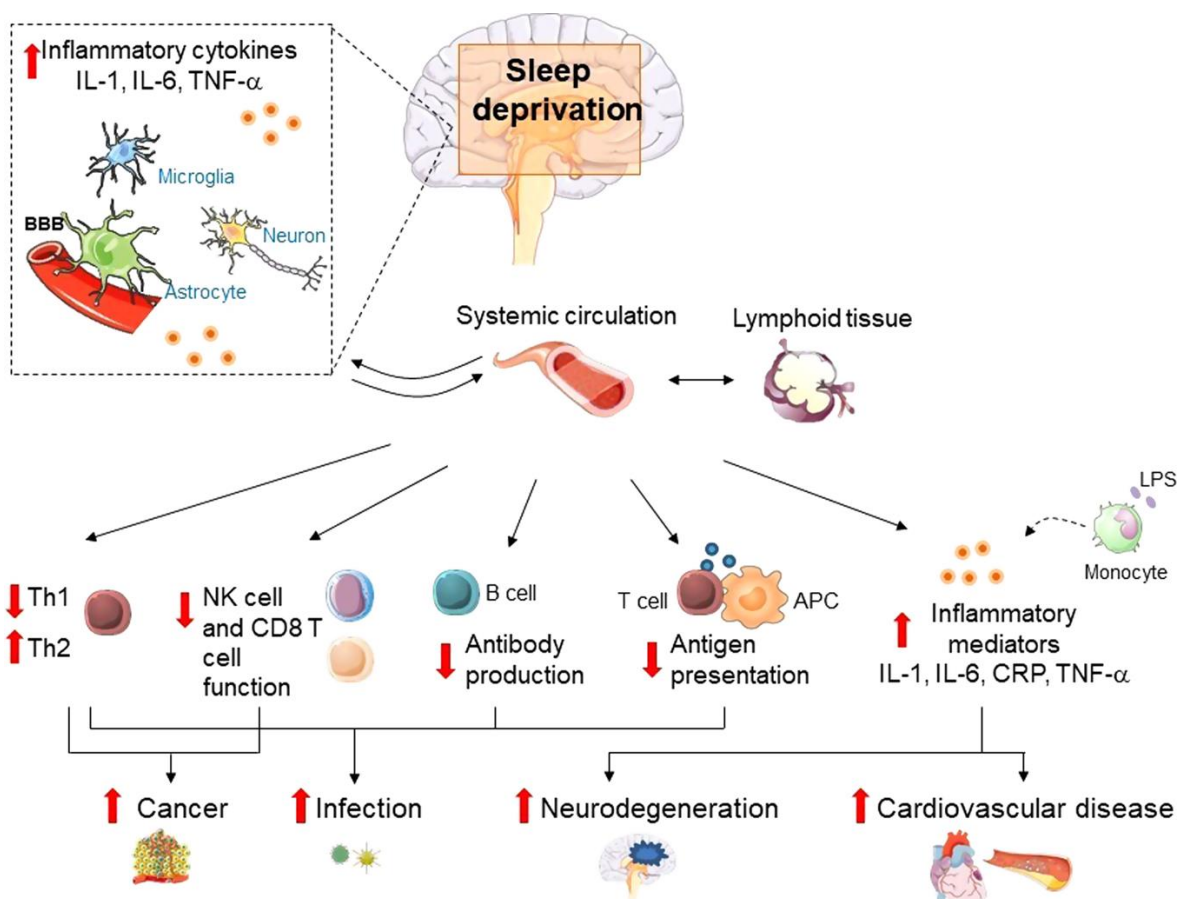


Figure 2 Sleep deprivation, immune and inflammatory responses.

Sleep deprivation, as induced experimentally or in the context of habitual short sleep, has been found to be associated with alterations in the circulating numbers and/or activity of total leukocytes and specific cell subsets, elevation of systemic and tissue (e.g., brain) pro-inflammatory markers including cytokines (e.g., interleukins (IL), tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$ ), chemokines and acute phase proteins (such as C reactive Protein (CRP)), altered antigen presentation (reduced dendritic cells, altered pattern of activating cytokines, etc.), lowered Th1

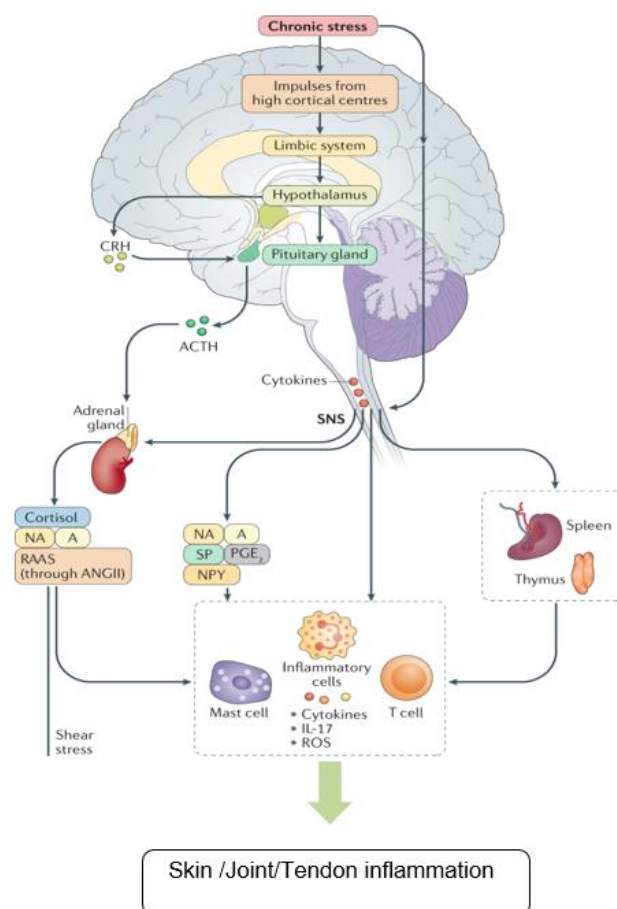
response, higher Th2 response, and reduced antibody production. Furthermore, altered monocytes responsiveness to immunological challenges such as lipopolysaccharide (LPS) may contribute to sleep deprivation-associated immune modulation. Hypothesized links between immune dysregulation by sleep deprivation and the risk for immune-related diseases, such as infectious, cardiovascular, metabolic, and neurodegenerative and neoplastic diseases, are shown (Garbarino et al., 2021).

### 2.3.1.4 Mood

Fatigue, pain, lack of sleep and inflammation influences mood. Currently, mood is not looked at in systematic way by the rheumatologists. Although scientific studies look at depression and anxiety, the common way to do this is by questionnaire. Among other things keypad stroke dynamics may have the potential to assess changes in mood (Mastoras et al., 2019).

### 2.3.1.5 Stress

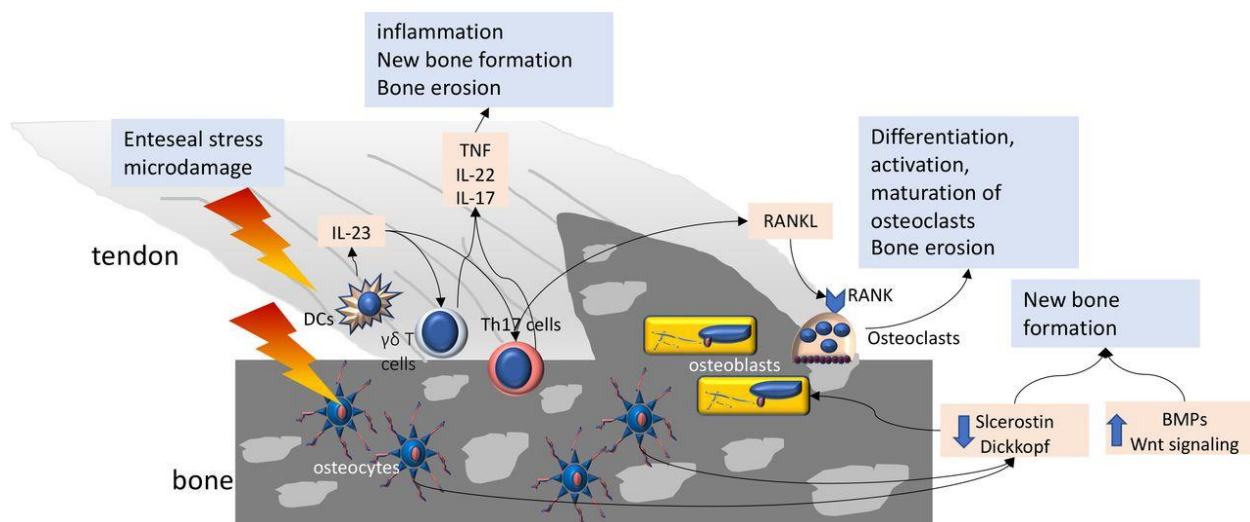
There is a continuous talk between the immune system and the stress axis to adapt the body to changes in the environment (**Figure 3**) (Russell & Lightman, 2019). In people with PsA this translates to the immune system alerting the stress system when inflammation occurs causing distress in people leading them to feel not their best version of themselves. Also, if external stressors activate the stress axis for longer time it results in a pro-inflammatory status of the immune system. Recent developments in digital biomarkers show that capturing the heartrate variability by smart devices allows to study stress continuously (Kim et al., 2018). Combined with measuring chronic hyperactivity of hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cortisol levels in hair (Gonzalez et al., 2019) it provides a personal stress profile. This has not been done in the field of rheumatology.



**Figure 3** Immune-Stress Axis. Adapted from neuro-immune crosstalk in the pathology of hypertension (Calvillo et al., 2019).

### 2.3.1.6 Mechanical stress

Mechanical stress on joints and tendons occurs every day in normal life. The repair process of the small amounts of tissue damages is part of normal tissue remodelling. In PsA patients this mechanism gets easily disturbed causing longstanding inflammation at tendon insertions at the bone (**Figure 4**) (Gracey et al., 2020; Perrotta et al., 2021; Van Mechelen & Lories, 2020). It is also likely to play a role as a hit the inflammation mechanism in arthritis (Gracey et al., 2020). Up to now no studies actively sought to measure mechanical stress in real-life. Data are currently collected by questionnaires and indirectly discovered by history taking.



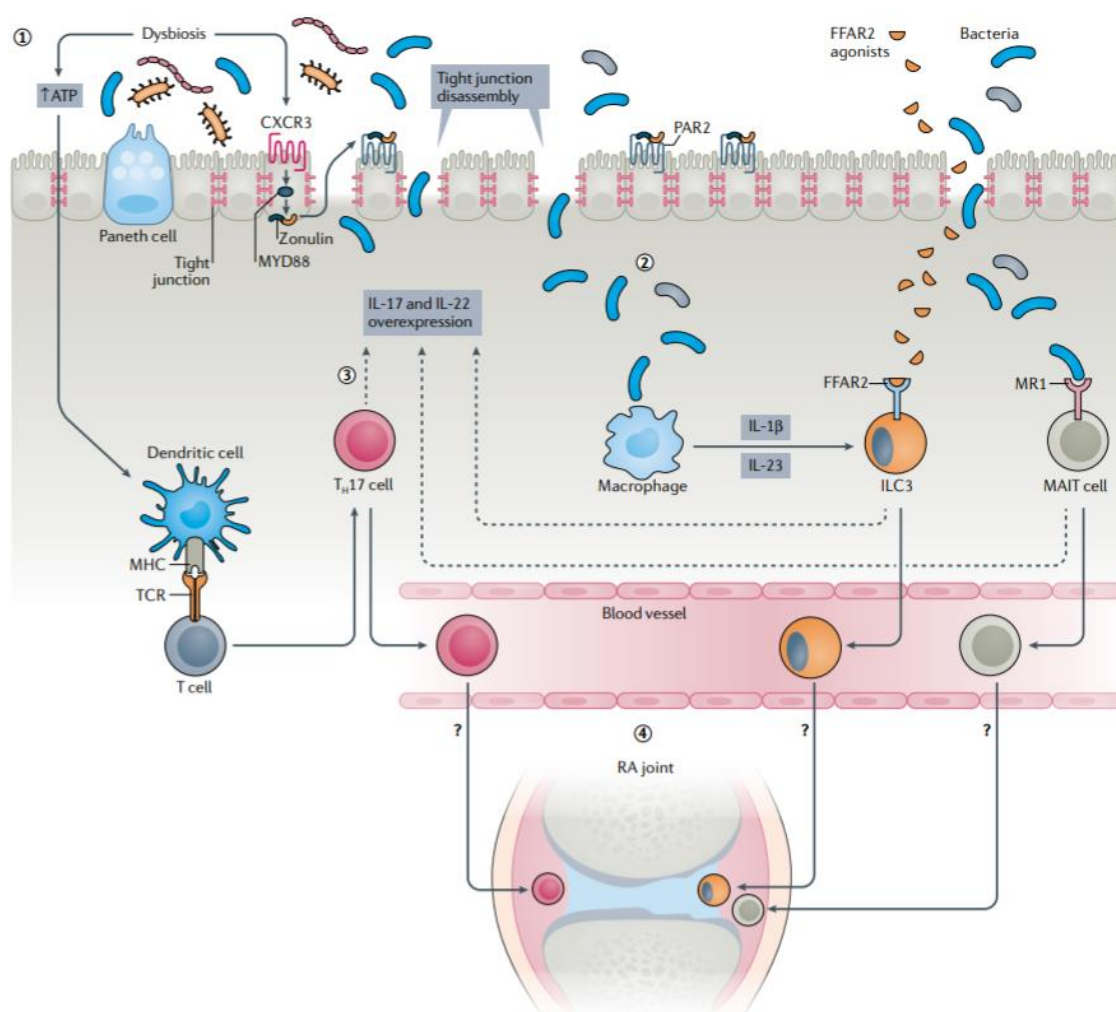
**Figure 4** Mechanical stress and biologic actors possibly involved in on bone remodelling in PsA. Mechanical stress and microdamage could enhance IL-23 production which stimulates IL-17 production by  $\gamma\delta$ T cells and Th17 cells. Proinflammatory cytokines contribute to inflammation and bone damage. RANKL may also be produced by T cells and contributes to maturation, activation, and differentiation of osteoclasts. Finally, mechanical stress may reduce the production of sclerostin and Dickkopf proteins by osteocyte. Together with the increase of Wnt signalling and BMPs activity, new bone formation is enhanced. IL, interleukin; RANKL, Receptor Activator of Nuclear Factor- $\kappa$ B; BMPs, Bone Morphogenetic protein; TNF, tumour necrosis factor (Perrotta et al., 2021).

### 2.3.2 Gut microbiome

Changes of the complex interplay between the gut microbiota and the cells of the immune system in the inner lining of the gut seems a trigger in the inflammatory mechanism of PsA (**Figure 5**) (Miguens Blanco et al., 2020). The changes in the gut microbiome composition which are more likely to cause this are currently unknown. The studies already performed mainly investigate cross sectional gut microbiome signature in patients (Zhang et al., 2020). It is likely that these profiles over time change depending on stress and food intake. Recent studies in depression show that due to distress people start to eat different foods causing the composition of gut microbiota to change. The microbiota composition resembled patterns they also saw in irritable bowel syndrome patients, a disease originating in the same group of immune-mediated inflammatory disease (Valles-Colomer et al., 2019).

Currently, there are no studies available that evaluate AI-driven digital biomarkers for remote assessment and monitoring of people with PsA. Two early studies in the field RA using activity trackers show promising results for the detection of flares (Davergne et al., 2021; Gossec et al., 2019). One focused on the prediction of flares as defined by the clinician while the other assessed the prediction of self-defined flares by the patients. Therefore, we hypothesize that a high level of disease activity in PsA will lead to changes in physical activity as registered by a patient's smartphone and smart watch as compared to a low disease activity state, and that

the information acquired by digital biomarkers will be comparable to the information received through clinical measures and PROs. Additionally, digital biomarkers are likely to provide information on other disease characteristics such as tiredness and sleep problems



**Figure 5** Interactions between microbiota, intestinal epithelium and immune cells in RA. Linking the gut to the joint in RA, similar mechanisms are at play in PsA (Zaiss et al., 2021).

## 2.4 Objectives

### 2.4.1 Primary objective:

To develop and internally validate a novel and interpretable machine learning model for detecting flare in PsA patients using integrated accelerometer data, keystroke dynamics and screen time metrics (i.e., digital biomarker) to assess changes in their physical activity patterns against clinical defined flare by the rheumatologist. Accelerometer data are captured by both smartphone and smartwatch.

To develop and internally validate machine learning models that capitalize on sleep, fatigue, pain, stress, mechanical stress, composition of gut microbiome, genetic risk, and environmental exposure for flare prediction (either clinically established or evaluated by the digital biomarker) in patients with PsA.

### 2.4.2 Secondary objectives:

To assess construct validity of the novel and interpretable machine learning model for detecting flare in PsA patients using integrated accelerometer data, keystroke dynamics and screen time

metrics (digital biomarker) to assess changes in physical activity patterns against the continuous measure of clinical composite scores of disease activity and impact of disease used by the rheumatologist and impact of disease as reported by the patient.

To develop and internally validate a novel and interpretable machine learning model for changes in joint and skin appearance that relates to flare in PsA patients using video analysis of hand, posture and gesture and photos of the hands and feet against clinically defined flare by the rheumatologist.

To determine intra-person reliability of the AI-driven digital biomarker system.

To determine clinically relevant changes in the AI-driven digital biomarker system.

To determine minimal detectable difference in the AI-driven digital biomarker system.

To assess the intra-person variation of stress, mechanical stress and changes in gut microbiome on the occurrence of flare.

To assess genetic contribution to disease activity and pain.

To evaluate costs and effects of the digital biomarker of future care to current care.

To evaluate the compliance and satisfaction of the users with the smartphone- and smartwatch-based measurement of disease activity and flare.

## 2.5 Study design

One-year international multicentre prospective observational cohort in patients diagnosed with PsA.

## 2.6 Study population

### 2.6.1 Population (base)

Patients with PsA will be recruited from four different countries: Netherlands, Portugal, United Kingdom (UK) and Greece. In Netherlands and UK, patients will be recruited from centers participating in the DEPAR and MONITOR cohorts, respectively. In Portugal, patients will be recruited from centers participating in Portuguese Registry of Rheumatic Diseases (Reuma.pt), which is a project from the Portuguese Society of Rheumatology (PSR). In Greece, patients will be recruited from the outpatient clinic of Rheumatology Department of Hipokrateion Hospital Thessaloniki. The list of participating centers from each country is depicted in **Table 1**.

**Table 1** List of participating centers from Netherlands, UK, Portugal, and Greece.

Country	Participating center
Netherlands (DEPAR cohort)	Erasmus MC (leading)
	Albert Schweitzer (ASZ)
	Reinier de Graaf ziekenhuis (RDGG)
	Maastad ziekenhuis (MSZ)
	Amphia
	Admiraal de Ruyter Ziekenhuis (Adrz)
	Haga ziekenhuis
	Franciscus Gasthuis & Vlietland (SFG)
	Reumazorg ZWN (RZWN)
	Medisch Spectrum Twente (MST)
United Kingdom (MONITOR cohort)	University of Oxford
Portugal (Reuma.pt/PSR)	Hospital de Santa Maria



	Hospital Egas Moniz
Greece	Hippokrateion Hospital Thessaloniki

### 2.6.2 Inclusion criteria

In order to be eligible to participate in this study, a subject must meet all of the following criteria:

18 years or older and competent

Diagnosed with PsA

Using a smart phone

Agree to use smartwatch

Good command of local language

### 2.6.3 Exclusion criteria

A potential subject who meets any of the following criteria will be excluded from participation in this study:

Less than 18 years of age

Incapacitated patients

### 2.6.4 Sample size calculation

#### 2.6.4.1 Detection of flare

We estimate that between 20-50% will have a clinical detectable flare (inflammation) within one year of disease monitoring (Gossec et al., 2019). As we currently have no details on the test performance of the AI-driven digital biomarker we aim to have a sensitivity of 90% and a specificity of 80% of the biomarker with a conservative estimation to identify 25% of patients having a flare in a year. Using these numbers would require 180 participating patients including a 20% drop out rate (Buderer, 1996). However, given the different data sources we use to get our initial biomarker and our second study objective on prediction of flare we used the sample size for our other primary objective.

#### 2.6.4.2 Prediction of flare

To answer research questions on prediction for flare, we used the generally accepted rule of thumb with a prevalence of 25% flare and 10 patients per event. Within 554 patients, 139 patients (25%) will have a flare, allowing for 12 variables plus the intercept in the prediction model (Harrell et al., 1996; Steyerberg et al., 2001). These variables will include age, sex, initial disease activity state, sleep, keystroke dynamics (3 features), activity by accelerometer data (3 features), sleep, stress and screen time. With some compensation for lost to follow-up we aim to include 600 patients (150 patients per country).

## 2.7 Treatment of subjects

Patient are treated according to usual care. Measurements are strictly observational and are not used for intervention nor for clinical decision making.

### 2.7.1 Investigational product/treatment

NA

### 2.7.2 Use of co-intervention (if applicable)

NA

### 2.7.3 Escape medication (if applicable)

NA

## 2.8 Investigational product

### 2.8.1 Name and description of investigational product(s)

The following products will be used to develop a digital biomarker set for the assessment of disease activity:

Mobile phone app that captures accelerometer data, screen time, keystroke dynamics to assess psychomotor impairment caused by the disease activity (including mood decline), hand and feet photos, and hand/gesture/posture videos. Photos captured by the patient must contain only hands and feet, otherwise they will be discarded. Regarding the videos of hand/body landmarks, only the time series of hand/body landmarks from the raw videos will be saved (no raw videos will be stored).

Garmin Smart watch Vivoactive 5 that captures accelerometer data, heart rate, heart rate variability, recognises physical activity, calculates stress based on heart rate and activity pattern and sleep parameters as provided by the smartwatch (**Figure 6**).

	Yes
<b>Data collected from the smartwatch</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Body Battery</li> <li>• Distance</li> <li>• Heart Rate</li> <li>• Beat-To-Beat Intervals</li> <li>• Pulse Ox</li> <li>• Intensity Minutes</li> <li>• Motion intensity</li> <li>• Sleep</li> <li>• Steps</li> <li>• Stress levels</li> <li>• Accelerometer</li> <li>• Gyroscope</li> </ul>

**Figure 6** Features captured by smartwatch.

### 2.8.2 Summary of findings from non-clinical studies

NA

### 2.8.3 Summary of findings from clinical studies

No clinical studies yet.

### 2.8.4 Summary of known and potential risks and benefits

No risks are expected.

### 2.8.5 Description and justification of route of administration and dosage

NA

### 2.8.6 Dosages, dosage modifications and method of administration

NA

### 2.8.7 Preparation and labelling of Investigational Medicinal Product

NA

### 2.8.8 Drug accountability

NA

## 2.9 Non-investigational product

### 2.9.1 Name and description of non-investigational product(s)

Device to collect stool: OMNIgene.GUT kit to collect stool which includes a simple paper tool with an accompanying tube.

Device to collect saliva: ORAGene.DNA kit to collect saliva which includes a tube and allows for collected saliva to be stored at room temperature.

### 2.9.2 Summary of findings from non-clinical studies

Both devices are tools that are regularly used to collect materials from subjects in clinical care.

### 2.9.3 Summary of findings from clinical studies

Both devices are tools that are regularly used to collect materials from subjects in clinical care.

### 2.9.4 Summary of known and potential risks and benefits

The devices to collect stool and saliva have no potential risks.

### 2.9.5 Description and justification of route of administration and dosage

NA

### 2.9.6 Dosages, dosage modifications and method of administration

NA

### 2.9.7 Preparation and labelling of Non-Investigational Medicinal Product

NA

### 2.9.8 Drug accountability

NA

## 2.10 Methods

### 2.10.1 Study parameters/endpoints

#### 2.10.1.1 Main study parameter/endpoint

Absence of flare in PsA evaluated every 3 months defined as (Coates et al., 2021; Gorlier et al., 2019):

Patients

'At this time, is your psoriatic arthritis in remission, if this means: you feel your disease is as good as gone?' (for REM)

'At this time, are you in low disease activity, if this means: your disease is in low activity but it's not as good as gone?' (for LDA).

Doctors

'At this time, is the psoriatic arthritis in remission, if this means: the absence of clinical and laboratory evidence of significant inflammatory disease activity?'

'At this time, is the psoriatic arthritis in low or minimal disease activity?'<sup>2</sup>

Patient Acceptable Symptom State (PASS) (Gorlier et al., 2019)

'If you were to remain for the next few months as you were during the last 48 hours, would this be acceptable or unacceptable for you?' yes/ no

#### 2.10.1.2 Secondary study parameters/endpoints

Based on clinical evaluation and the patient reported outcomes the following composites of disease activity and impact of disease will be calculated at baseline and during each follow-up period every three months (please refer to the data collection sheet):

---

<sup>2</sup> The study is powered on low or minimal disease activity as noted by the doctor.

Minimal disease Activity (MDA) (Coates et al., 2010) as defined by patient meeting 5 out of 7 of the following criteria: (i) tender joint count  $\leq 1$ ; (ii) swollen joint count  $\leq 1$ ; (iii) Psoriasis Area and Severity Index  $\leq 1$  or body surface area  $\leq 3\%$ ; (iv) tender enthesal points  $\leq 1$  (v) patient pain visual analogue scale VAS  $\leq 15$ ; (vi) patient global activity VAS  $\leq 20$ ; (vii) Health Assessment Questionnaire (HAQ)  $\leq 0.5$ .

Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS) (Helliwell et al., 2013) calculated as a composite score using the following criteria: physician global VAS, patient global VAS, SF36 PCS, swollen joint count, tender joint count, Leeds Enthesitis Index, tender dactylitis count, and CRP.

Disease Activity Psoriatic Arthritis (DAPSA) (Schoels et al., 2010) calculated as a summation score of the following: tender and swollen joints (TJC68, SJC66), patient global assessment VAS, patient pain VAS and CRP.

Likert scale questions daily from the PsAID (Gossec et al., 2014):

Severity of pain (PSAID 1). When in pain, follow-up question: “did you use painkillers or NSAIDs?”

Severity of fatigue (PSAID2)

Sleep (PSAID 7)

10-point Likert scale for severity of stiffness (morning stiffness)

In addition the following flare questions will be asked at baseline, follow-up visits, and when patients experience disease flare in which they seek help from the rheumatologist (Sousa et al., 2023):

Doctors

‘At this time, is the disease in flare (i.e., significantly worsened/more active compared to usual)?’ yes/no

Patients

‘At this time, are you having a flare of your psoriatic arthritis, if this means the symptoms are worse than usual?’ yes/no

### **2.10.1.3 Other study parameters**

#### **2.10.1.3.1 Digital biomarkers (collected continuously):**

*Phone captured*

Keypad time-related data and metadata

Accelerometer and gyroscope sensor data

Screen time

Hand and feet photos

Hand, gesture, and posture videos (no raw videos will be stored)

*Smart watch captured*

Sleeping time and type

Accelerometer data

Screen time

Body battery / Stress levels

Heart rate and Beat-to-beat intervals

Motion intensity

Pulse Ox

Steps

Physical activity intensity and categories as captured by the device

Distance

The digital parameters will be provided as raw data from smartwatch (e.g., heart rate) or if they are calculated from other parameters (e.g., respiration rate) as determined by smartwatch.

Motion data, collected from smartphone and Garmin sensors, are considered a primary source, since we aim to validate algorithms for smartphone-based digital biomarkers, as smartphones can be considered an unobtrusive and affordable approach to measurement of flare/disease activity. As people will not always carry their smartphone with them, data are added from the smartwatch to see whether the missing accelerometer data of the phone will cause detection problems in flare. Furthermore, the smartwatch allows for data collection on sleeping behaviour, to test whether changes in sleeping patterns elicit flare. The smartphone will allow capturing a bit of this information extracted via screen time, as patients may use their smartphone as an alarm clock and if they wake up during the night also look at the time in the night on their phones. The smartwatch is also used for assessing stress as it measures heart rate and heart rate variability.

#### **2.10.1.3.2 Clinical assessment:**

##### *Medical history*

Age

Sex

Years of disease

Medication over the year of the study

Comorbidity

Care activities

Job title, shift work and frequent flying

Handedness and typing fingers

Onset of flare

##### *Clinical evaluation*

66/68 joint count for swelling and tenderness

6 tendon count for enthesitis using Leeds Enthesitis Index (LEI)

Body Surface Area for skin

BMI

Abdominal circumference

CASPAR score calculation for the classification of PsA which include (Taylor et al., 2006): (i) evidence of current psoriasis, or personal or family history of psoriasis, (ii) dactylitis, (iii) juxtaarticular new bone formation, (iv) nail dystrophy, and (v) negative for rheumatoid factor.

#### **2.10.1.3.3 Biological markers:**

##### *Saliva*

DNA (selected genetic variants)

##### *Stool*

Gut microbiome

##### *Hair*

Hair cortisol levels

##### *Blood (standard care)*

Inflammatory blood marker CRP obtained from medical records as part of standard care.

#### **2.10.1.3.4 Questionnaires (Appendix I):**

Demographics

VAS pain and patient global

HAQ to measure physical function (Fries et al., 1980)

Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PSAID) (Gossec et al., 2014)

36-item Short Form Survey (SF36) for general health assessment (Ware & Gandek, 1994)

EQ5d for general health assessment (Lee et al., 2013)

Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) (Tillett et al., 2019)

Patient Health Questionnaire (PHQ9) for depression assessment (Kroenke et al., 2001)

Life events

Health care usage

Global Rating of Change Questionnaire (GRCQ) to evaluate disease activity change (Jaeschke et al., 1989)

Perceived Stress Scale (PSS) (Cohen et al., 1983)

Digital literacy

Questionnaire for stool analysis

Questionnaire for hair cortisol analysis

#### **2.10.1.3.5 Environment:**

Humidity

Temperature

Air Pollution (namely, NO, NO<sub>2</sub>, NO<sub>x</sub>, O<sub>3</sub>, PM<sub>10</sub>, PM<sub>25</sub>, SO<sub>2</sub>)

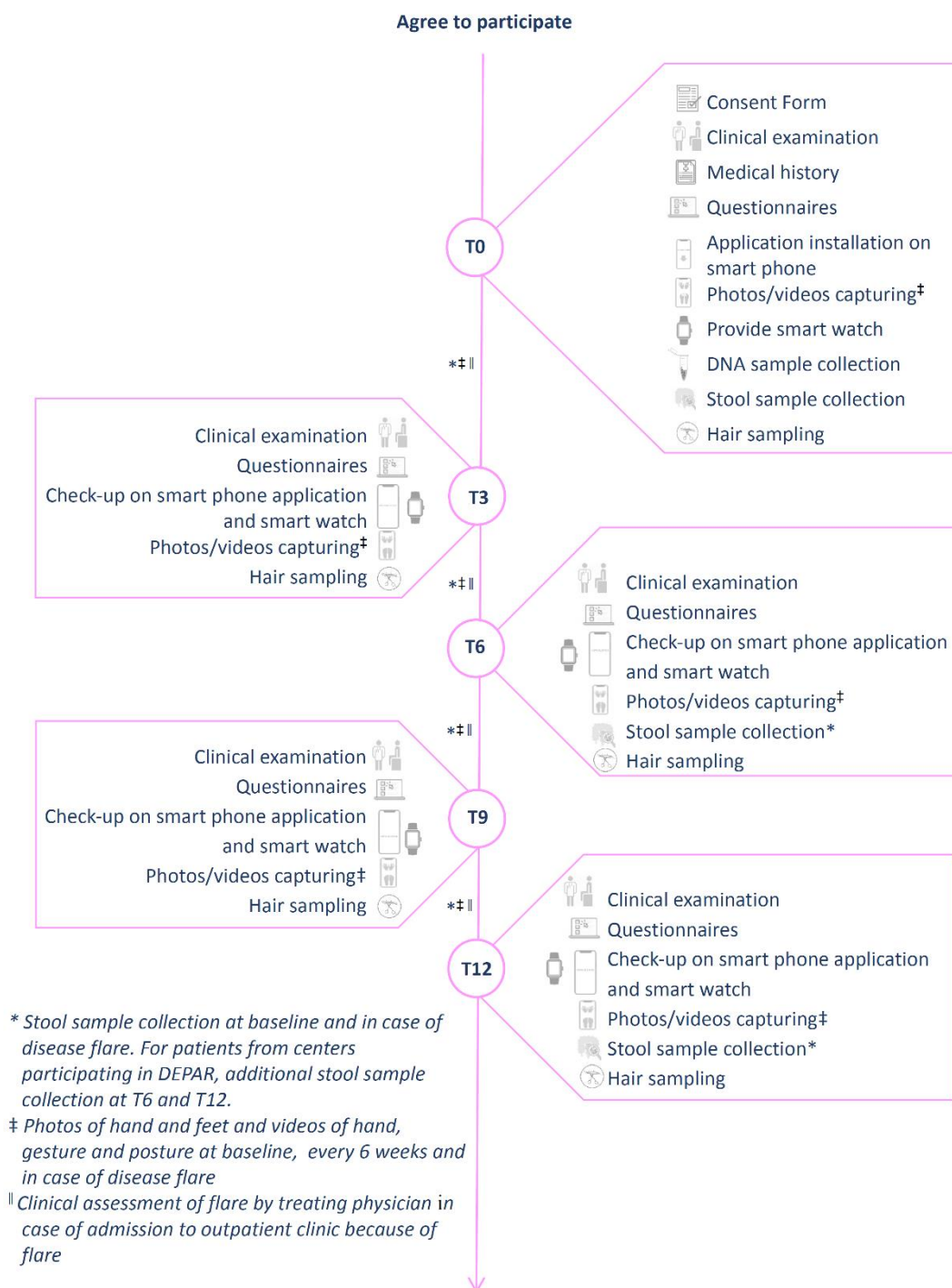
#### **2.10.2 Randomisation, blinding and treatment allocation**

NA

#### **2.10.3 Study procedures**

Flow chart of study procedures is depicted in **Figure 7**. Before baseline assessments patients are screened if they meet all of the inclusion criteria: (i) being diagnosed with PsA; (ii) age 18 years or older and competent; (iii) familiar with the use of a smart phone; (iv) agree to use smartwatch; and (v) have good command of the local language. Briefly, patients are invited by their rheumatologist. If they agree to participate, then during the first visit (T<sub>0</sub>), they will provide the informed consent, have medical history taken, be clinically examined and be requested to fill online questionnaires. In addition, they will have their hair sampled and be provided with research kit which includes a smart device, a stool sample collection (tubes plus stool collection devices and envelopes) and a DNA sample collection tool. The patients will also have the app installed on their smartphone. Besides, a button in the phone app will be available to allow patients to register self-determined disease flare which would allow to monitor flare during the study. A control question will appear every two weeks to check if patients were indeed flare free if they did not use the button.

Following baseline assessment, patients will be follow-up every 3 months. During each follow-up period, patient will be clinically examined, requested to fill out online questionnaires and have a check-up on their smart device. Moreover, patients will have their hair sampled, and provided with restock of materials for stool collection. Besides, as part of standard care when the patient visits the outpatient clinic seeking help because of high level of disease activity, assessment for flare will be also performed by the treating physician. In such case, standard care procedures will be followed according to protocols of the participating center.



**Figure 7** Flow chart of study procedures.

### 2.10.3.1 (Routine) Laboratory tests

As part of routine clinical practice, the following parameters are measured in blood in the local laboratories of the participating hospitals: C-reactive protein (CRP); HLA-B27.

### 2.10.3.2 Questionnaires

Before each visit patients will fill out online questionnaires at home, which will be checked at the corresponding visit. If patients did not fill out the online questionnaire, they are given the opportunity to do so at the study visit.

### 2.10.3.3 Stool samples

For the (change in) microbiota composition, stool samples will be collected in a tube including an integrated spoon attached to the lid at baseline (T0) and when patient experiences disease flare for which they seek help from the rheumatologist at the hospital. Additional stool sample collection is requested from patients attending centers that participate in DEPAR at T6 and T12. The participants are given instructions to store their sample in their own fridge immediately upon acquiring it, preferably 24 hours prior to the visit. Samples are brought in by the patient at the moment of the visit. Food intake over the last 3 days prior to the time of collection will be monitored by a short survey. After arrival at the laboratory, the samples will be homogenized and stored until analysis at -80°C. Bacterial DNA will be extracted from the stool samples and the sequences of region V3-V4 of the 16S rRNA bacterial gene will be amplified using barcoded primers with Illumina adapters. Bacterial libraries are prepared according to 16S Metagenomic Sequencing Library Preparation protocol (Part # 15,044,223 Rev. B, Illumina, San Diego, CA, USA). Sequencing will be performed on an Illumina MiSeq platform using a MiSeq Reagent Kit v3 (600 cycles). Analysis of stool samples will be performed at the Erasmus MC.

### 2.10.3.4 Saliva samples

For the study of genetics, DNA from saliva will be collected. Patients are requested to provide liquid saliva in a tube. The collection tube can be stored at room temperature (around a year) and does not require cold shipping. Analysis of salivary DNA will be performed at the Erasmus MC.

Patients will be tested for pre-specified genetic variants (in form of single nucleotide polymorphisms) of genes of interest and polymorphisms in human leukocyte antigen that have been shown to be related to PsA (e.g., HLA-B27, HLA-C06). Concerning genes of interest, selection is mostly based on genes involved in immune-inflammatory pathways involved in PsA (e.g., TNF- $\alpha$ , IL-23R, IL-6, JAK-STAT) and in drug metabolism and transport for medications used in treatment of PsA (e.g., CYP2C9, ABCB1).

### 2.10.3.5 Hair sampling

For the measurement past stress, 3 cm of hair will be cut at the study center near scalp at the posterior vertex at baseline (T0) and each follow-up period (T3, T6, T9 and T12). Since hair grows at a rate of 1cm per month, 3 cm of hair would represent average cortisol release of the past three months (Staufenbiel et al., 2013). Hair samples will be stored at room temperature and analysed according to protocols of clinical chemistry department of Erasmus MC.

### 2.10.3.6 Phone app

The miPROLEPSIS phone app will be used in this study which is currently under development (**Figure 8**). The app will be installed on the patient smartphone and utilized as a data collector, which will be then used for algorithms development and training. The app will not present any recommendations to the patient that will affect decision making related to their health conditions. Being utilized as a data collector only, the app is not considered medical software.

**Table 2** provides information on the type and scope of data collected by miPROLEPSIS app. Briefly, the app is used to measure physical activity (**Figure 9**), the length of sleep, self-registered flare and registering daily pain, fatigue, sleep and morning stiffness in the first 14 days of the study. The app registers motion by means of 3-axis accelerometer of the phone and keystroke dynamics via an additional keyboard layer. Screen time is used as a proxy for sleep gathering Bed Time and waking up Time. A button in the start screen of the app allows to self-register a disease flare (**Figure 10**). A control question will appear every two weeks to check if patients were indeed flare free if they did not use the button. Also, images of both



hands and feet, and videos of both hands, posture and gesture will be collected using the phone camera at baseline, every 6 weeks and when patient experiences disease flare as they can be useful to identify early signs of inflammation as well as to predict upcoming inflammation. Daily questions will be automatically sent for the first 14 days at the start of the study and if a flare occurs at daily intervals up to the moment the flare is gone (**Figure 11**). When patients register no flare, a control question will appear every two weeks to check if patients were indeed flare free if they did not use the button. All data collected by the miPROLEPSIS app will be available to patients.

Since the miPROLEPSIS app is under development, we provide mock-ups of the PsAI app (**Figure 12**) that has been developed and is currently in use in the PsAI pilot study (NL81628.078.22).

For the video assessment, a separate application with minimal features has been developed to accompany the miPROLEPSIS app. The new application will be triggered (called) by the miPROLEPSIS app when the user is ready to perform each video movement assessment test and it will close automatically when the test finishes. During the test, the application will process the camera frames and compute the skeletal data.

**Table 2** Type and scope of data collected by the miPROLEPSIS app.

Type	From	Scope
Keyboard data	Keyboard application integrated with miPROLEPSIS patient app	Collecting typing dynamics is a key component for data collection related to hand function
Images (toes and nails)	Smartphone camera sensor used through miPROLEPSIS patient app	Assessing PsA symptoms related to nails and toes
Video Assessment	Smartphone camera sensor used through miPROLEPSIS patient app	Hand/gesture/posture analysis for the assessment of range movement
Accelerometer data	Smartphone accelerometer sensor	Assessing physical activity levels
User inputs	Questionnaires provided in the miPROLEPSIS patient app	Patient assessment on his/her condition and lifestyle (pain, flare, sleep)
Physical activity (steps, etc.)	Wearable device (Garmin Vivoactive 5) connected via Bluetooth with the smartphone	Assessing activity patterns
Sleep (duration, stages, quality)	Wearable device (Garmin Vivoactive 5) connected via Bluetooth with the smartphone	Assessing sleep status and disorders
Stress (summary, continuous data)	Wearable device (Garmin Vivoactive 5) connected via Bluetooth with the smartphone	Assessing body response to stress
Heart Rate and HRV	Wearable device (Garmin Vivoactive 5) connected via Bluetooth with the smartphone	Assessing body response to stress

### 2.10.3.7 Garmin smart watch Vivoactive 5

The patient is provided with the Garmin Vivoactive 5 device at baseline (T0) and requested to return it at the end of data collection period (T12) or if they drop-out. The Vivoactive 5 device is used to collect data on physical activity, heart rate, heart rate variability and the quality of sleep. The Vivoactive 5 device registers motion by means of 3-axis accelerometer. In addition, it records sleep (Bed Time, Get Up Time, Time in Bed, Total Sleep Time –hours-, Onset

Latency -minutes-, Sleep Efficiency -proportion-, wake after sleep onset and number of awakenings), environmental light and skin temperature.

The collected data from Garmin is downloaded from the miPROLEPSIS app by Wellics software (developer in the project), which allows extracting, visualizing and exporting collected both company-processed data, as well as raw data. Of note, patients will be informed on the possibility of using Garmin application provided by the Garmin, but the application is not used in any of study outcomes.

#### **2.10.3.8 Weather and pollution data**

Weather and pollution data will be collected from open-source data in the near neighborhood of the patient's home and work location. This will be done based on the postal code provided by the patient, average working hours and travel amount during work. For patients that travel a lot for work we will use general weather data of the area they travel in. Most weather institutions in the participating countries collect weather data on hourly basis. Air pollution is measured in lower location resolution because of specific stations needed to collect the data. The nearest station will be used to determine the extent of air pollution using the air pollution data integration of the university of Exeter (Gonzalez, 2023).

#### **2.10.4 Withdrawal of individual subjects**

Subjects can leave the study at any time for any reason if they wish to do so without any consequences. The investigator can decide to withdraw a subject from the study for urgent medical reasons.

##### **2.10.4.1 Specific criteria for withdrawal (if applicable)**

NA

##### **2.10.5 Replacement of individual subjects after withdrawal**

NA

##### **2.10.6 Follow-up of subjects withdrawn from treatment**

NA

##### **2.10.7 Premature termination of the study**

NA

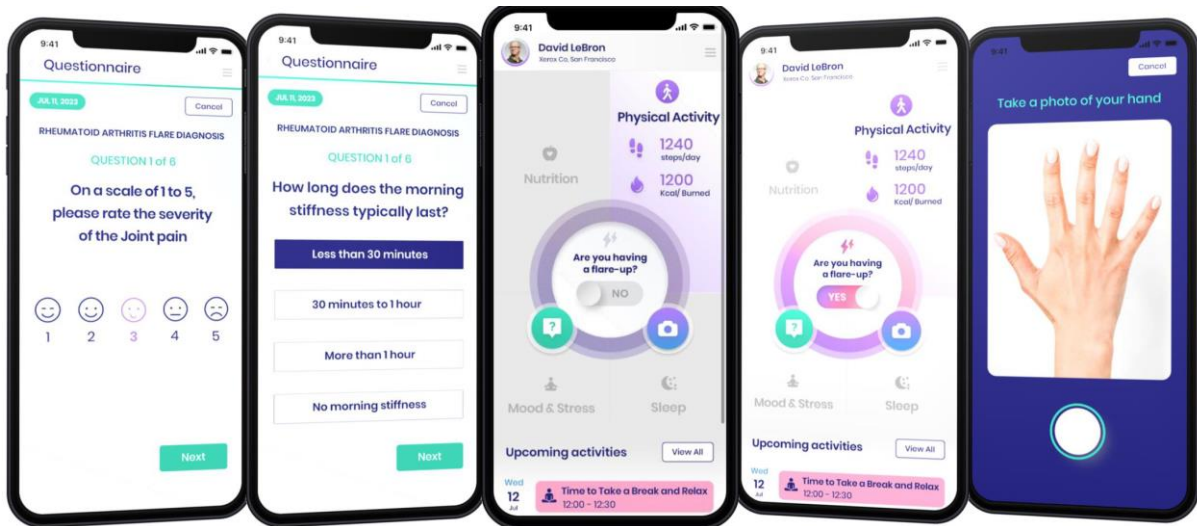


Figure 8 Mock-ups of the miPROLEPSIS application under development.



Figure 9 Mock-up for physical activity measurement by miPROLEPSIS application.

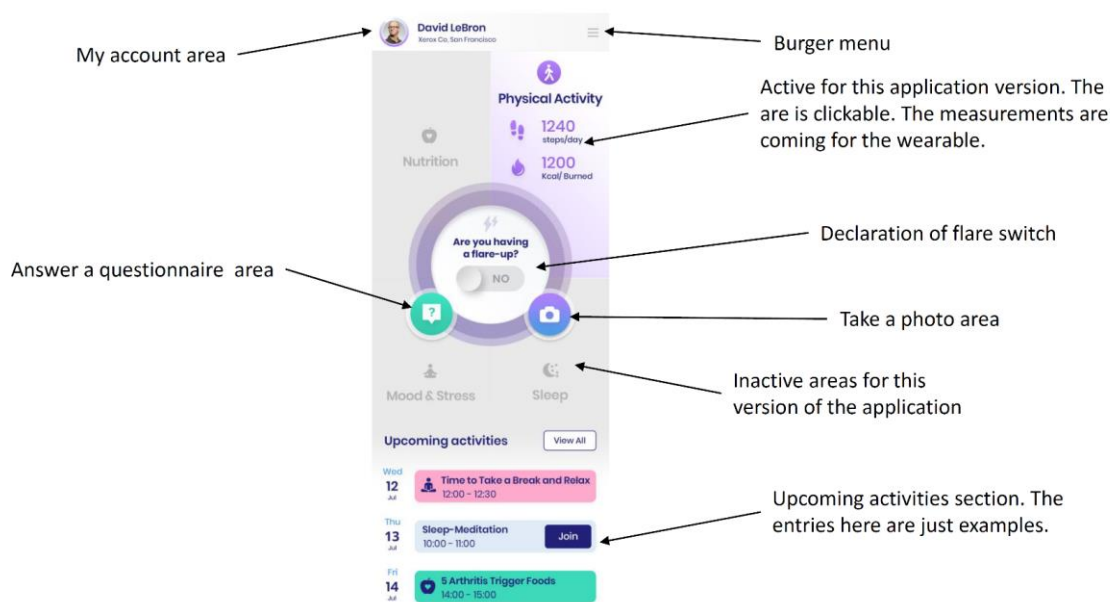


Figure 10 Start screen and flare registration button in miPROLEPSIS application.

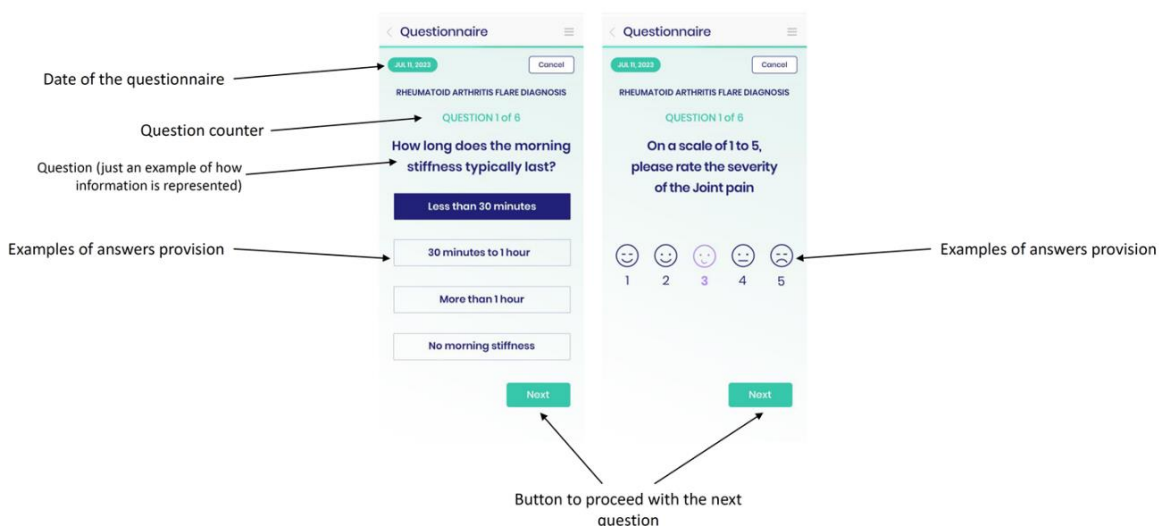


Figure 11 Example of daily questionnaires in the miPROLEPSIS application.



Figure 12 Mock-ups of the PsAI application in use.

## 2.11 Safety reporting

### 2.11.1 Temporary halt for reasons of subject safety

NA

### 2.11.2 AEs, SAEs and SUSARs

#### 2.11.2.1 Adverse events (AEs)

NA: The study design is a prospective cohort that undergoes no intervention. No AE are expected to occur due to the daily use of their own smart phone. Patients will be provided with a leather band for the smartwatch if they suffer from skin irritation from the silicon strap that comes standard with the Garmin watch to prevent any skin discomfort.

#### 2.11.2.2 Serious adverse events (SAEs)

NA: The study design is a prospective observational cohort that undergoes no intervention. No SAE are expected to occur due to the wearable or daily of the own smart phone.

#### 2.11.2.3 Suspected unexpected serious adverse reactions (SUSARs)

NA: The study design is a prospective observational cohort that undergoes no intervention. No SUSARs are expected to occur due to the wearable or daily of the own smart phone.

### 2.11.3 Annual safety report

NA

### 2.11.4 Follow-up of adverse events

NA

### 2.11.5 [Data Safety Monitoring Board (DSMB) / Safety Committee]

NA

## 2.12 Statistical analysis

### 2.12.1 Primary study parameter(s)

#### 2.12.1.1 Preprocessing of data from smartphone and smartwatch for the detection and prediction of flare

##### 2.12.1.1.1 Keyboard

The keyboard application will collect keyboard metadata when patient is typing. Each of these sessions will consist of sequences of 1) transient data, i.e., holding time, flying time and normalized pressure and 2) global data, i.e., typing session duration, length, delete rate. Specifically, the holding and flying times in a session will be calculated using the sequence of time stamps of corresponding to the press and release of each key in the typing session. Next, both transient and global data will be processed and combined to result the typing feature vector of each typing session. Subsequently, machine learning models will be fed with sequences of typing feature vectors to calculate typing digital biomarkers which represent the finger mobility/dexterity. The feature extraction and machine learning modelling pipelines will be based on the methodology proposed by Iakovakis et al (Iakovakis et al., 2018). The typing digital biomarkers will be scores the level of which will contribute to the detection of PsA specific inflammation.

##### 2.12.1.1.2 Accelerometer data

The raw accelerometer data are tri-axial signals which represents the time changes of 3-DOF orientation. These signals consist of various components relative to physical activity and postural state. The processing of raw accelerometers will be based on analysing the signals on different spectral bands. The resulted components will be used for extracting features and, finally, the features will be fed to machine learning models to calculate scores the level of which will contribute to the detection of flare.

##### 2.12.1.2 Reliability of AI-driven digital biomarker system

A pre-set number of tasks will be carried out to verify the reliability of the different digital measurements.

Accelerometer data: Accelerometer data: test-retest reliability will be determined by assessing the degree of similarity between repeated features produced over a pre-specified period (e.g., consecutive days) using intra class correlation coefficient (ICC) values (Andrew P. Creagh, 2022). Accelerometer data will be captured by both smartphone and smartwatch and will be transformed into meaningful features representing the physical activity levels of the participants, and activity specific characteristics. This method will allow us to evaluate the reliability of the entire spectrum of the extracted features.

Keystroke dynamics: test-retest reliability will be determined by assessing the degree of similarity between features produced by consecutive typing sessions throughout a pre-specified period (Andrew P. Creagh, 2022). Each typing session consists of measurements of typing events, e.g., key press and release timestamps, and it is collected every time the patient types a text during the study. No specific task is required from the patient.

Heart rate: heart rate is highly variable due to influences of many biological systems – we will assess heart rate on consecutive nights between a fixed time period with movement in the same range.

Test-retest reliability will be assessed using the 2 consecutive measurements. This will be performed using a two-way mixed effect model with absolute agreement for a single rater/measurement intra-class correlation coefficient, (ICC) (2,1) (Koo & Li, 2016). Reliability is indicated using the ICC values classified as; poor (ICC < 0.5), moderate (ICC = 0.5 to 0.75), good (ICC = 0.75 to 0.9) and excellent (ICC > 0.9) (Streiner, 2014).

### 2.12.1.3 Validity of AI-driven digital biomarker system against flare

Construct validity of the new digital biomarker will be evaluated against the self-reported flare of disease activity by the patients and the flare definitions as noted under 8.1.1. (Lidwine B. Mokkink et al., 2010; L. B. Mokkink et al., 2010). In addition, we will use the PSAID as described under 8.1 using AUC with different cut offs for precision and recall.

### 2.12.1.4 Creating and evaluating a digital biomarker

To model individual evolution of digitally measured flare, we will apply a technique based in geometric deep learning (GDL). GDL is a field of machine learning that modifies key operations, as convolutions, to apply traditional Convolutional Neural Networks to 3D objects, graphs and manifolds. Inflammatory processes, like PSA, are multi-scale processes evolving processes expressing in different ways across different timescales that can be expressed as a manifold. The immune system responds to a trigger resulting in higher inflammation states that expresses as increase in pain, fatigue, stiffness, and decrease of range of motion and sleep. Such processes are distinguished because they evolve in a low-dimensional manifold in phase space. In a phase space, every degree of freedom or parameter of the system, in this study the components that resemble PsA disease activity, is represented as an axis of a multidimensional space; a one-dimensional system is called a phase line, while a two-dimensional system is called a phase plane. For every possible state of the system or allowed combination of values of the system's parameters, a point is included in the multidimensional space. The system's evolving state over time traces a path (a phase-space trajectory for the system) through the high-dimensional space. The phase-space trajectory represents the set of states compatible with starting from one particular initial condition, located in the full phase space that represents the set of states compatible with starting from *any* initial condition. As a whole, the phase diagram represents all that the system can be, and its shape can easily elucidate qualities of the system that might not be obvious otherwise. In classical statistical mechanics the concept of phase space provides a classical analogue to the partition function (sum over states) known as the phase integral (Alf Gerisch, 2017; Deisboeck et al., 2011; Fenichel, 1979).

We will apply common spatial patterns (CSP) method (Fenichel, 1979) to identify this low-dimensional manifold and use it as a prior in geometric deep learning (GDL) to build a predictive tool quantifying the risk of PsA flare. To optimise the learning conditions for the GDL, the CSP splits factors into fast and slow timescales in order to characterise the model by which timescales the manifold is defined. Think about the occurrence of inflammation causing change in accelerometer data sampling frequency on millisecond scale, pain evolving over hours, affecting sleep over days.

The GDL model will be evaluated against clinical measures of disease activity as noted under 8.1 using area under curve (AUC) with different cut offs for precision and recall. Internal validation will be performed using 1/3 bootstrap validation.

### 2.12.1.5 Determination of minimal import changes (MIC) and minimal detectable difference (MDD) in the AI-driven digital biomarker system

Change in the digital biomarker will be correlated with changes in daily pain, fatigue and self-reported stiffness and sleep levels, the self-reported flare button and the clinical markers of disease activity. Both MIC and MDD will be determined (de Vet et al., 2006).

Anchor-based and distribution-based methods will be adopted to triangulate the ranges of MIC. The anchor-based MIC estimate is calculated as the mean change score on the digital biomarkers, corresponding to patients that change from no-flare to flare and those that change from flare to no flare (Jaeschke et al., 1989). The distribution-based MIC estimate is determined using Cohen's effect size benchmark, which is widely accepted. An effect size of

0.5 of the no-flare score is advocated as a reasonable method to estimate the MIC (Norman et al., 2003).

For each of the parameters in digital biomarker we will determine normal levels of variation and those that for the individual person are beyond these band of normal variation (Polgar et al., 2021). Based on the bandwidth, we will determine the MDD.

### **2.12.1.6 Prediction of flare in PsA**

In predicting PsA specific inflammation we will use 3 different outcomes: self-registered flare, flare as detected by the digital biomarker and the 3-month defined inflammation by the rheumatologist. Here we assume that symptoms like evolution of morning stiffness, pain, fatigue, reduction of physical activity, precede the flare, while being modified or elicited by changes in gut microbiome, sleeping pattern, heart rate. This will be happening on a genetic background while being modified by external parameters, including weather conditions and air pollution. These covariates will be evaluated using a survival analysis, also known as time-to-event analysis, employing DeepSurv (Katzman et al., 2018) to explore and understand the relationships between patients' covariates (e.g., clinical and genetic features). This then may allow for early individual patient warning that a flare is likely to occur. Using AUC different cut offs for precision and recall will be tested. Internal validation will be performed using 1/3 bootstrap validation technique.

### **2.12.1.7 Train-validation-test sets development**

To split data samples in train, validation and test sets, random splitting will be used. The split ratio will be 80%-10%-10% (Lauritsen et al., 2020) initially. This split will be a starting point and can be adjusted based on the specific dataset size and nature of the problem.

#### **2.12.1.7.1 Internal validation**

We will apply Cross-validation (Müller, 2016), a resampling technique used in machine learning to assess how well a predictive model will generalize to an independent dataset. Cross-validation provides a more accurate estimation of a model's performance compared to a single train-test split. The basic idea behind cross-validation is to divide the dataset into multiple subsets, often referred to as folds. The model is trained on a subset of the data (training set) and then validated on the remaining data (validation or test set). This process is repeated multiple times, with different subsets of data used for training and validation in each iteration. The performance metrics from these iterations are then averaged to obtain a more reliable estimate of the model's performance. We will start by comparing the k-fold (Katzman et al., 2018) and leave-one-out methods (Müller, 2016), and we will explore the literature for advancements in cross validation methods.

### **2.12.2 Secondary study parameter(s)**

For the secondary study parameters, same procedures will be applied as for primary study parameters in terms of data pre-processing, creating, and evaluating a digital biomarker, and determination of MIC and MDD (section 10.1).

#### **2.12.2.1 Validity of AI-driven digital biomarker system against disease activity**

Construct validity of the new digital biomarker will be evaluated against clinical measures of disease activity as noted under 8.1 using AUC with different cut offs for precision and recall (Lidwine B. Mokkink et al., 2010; L. B. Mokkink et al., 2010).

### **2.12.3 Other study parameters**

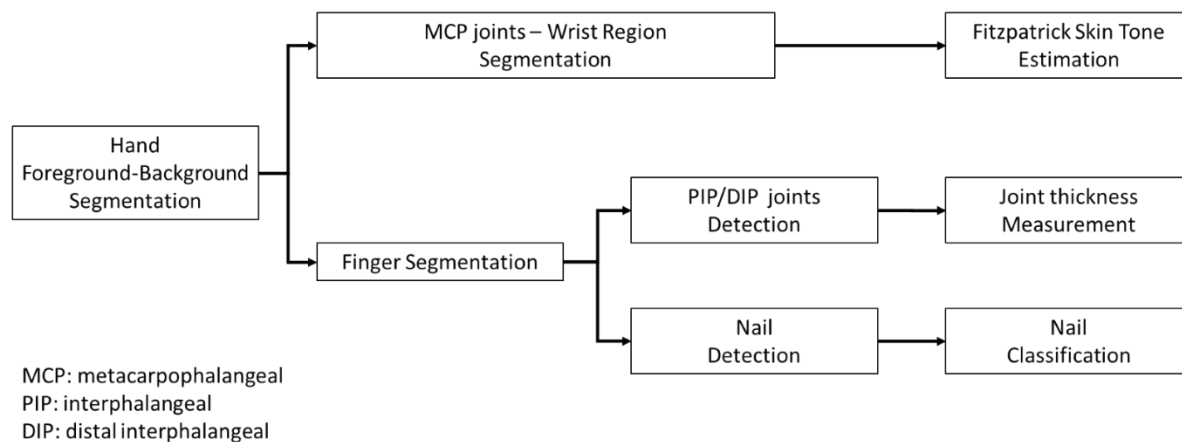
#### **2.12.3.1.1 Baseline characteristics**

Descriptive statistics (mean (SD), median (IQR), minimum and maximum values), will be used to present baseline characteristics of study population.



### 2.12.3.1.2 Photos of hands and feet and videos hands, gestures, and postures

Images of both hands and feet will be collected using a smartphone camera. Each image will be processed with image processing and computer vision techniques to produce a feature



vector relative to the condition of nails and joints of hands and toes. Firstly, a set of metrics will be calculated finger/toe-wise following the pipeline shown in **Figure 13**. A similar version of this processing approach was adopted by Webster et al (Webster DE, 2022). Next, the finger/toe-wise metrics and the skin tone bias (Fitzpatrick skin tone) will be combined to result hand/feet imaging digital biomarkers.

**Figure 13** Hand images processing pipeline for evaluating nail and joints condition.  
The same abstract pipeline will be used for feet nail and joint evaluation.

Videos will be recorded during a set of range of motion assessment tests. From each recording, a set of initial body, hand and joint landmarks (i.e., skeleton) will be detected, and their coordinates will be tracked across subsequent video frames. The output from tracking the landmarks from a video will produce a set of time series with landmark coordinates. From these time series a few scores will be produced. These scores can be the ones that represent the similarity between the recorded hand/gesture/posture and a reference one and/or the absolute distance travelled by joints of interest. Other scores that can be calculated are the total number of successful test repetitions and the duration of the test. The exact type and number of scores that will be measured depend on the specific test. A tentative but not exhaustive list with the possible tests follows:

Sitting to standing: The subject moves from a sitting position to a standing position without using their hands.

Standing to sitting: The subject moves from a standing position to a sitting position without using their hands.

Reaching forward: While standing with straight legs, the subject reaches forward with their hand extended as far as possible.

Turning look behind: While standing straight, the subject turns to look behind them from both sides.

Picking up objects: The subject picks up an object from the floor.

Making fist: The subjects open and close their hands.

Making wrist movements: The subjects move their wrists upwards/downwards.

For the processing of the videos and time series existing open-source software tools will be used such as MediaPipe (<https://github.com/google/mediapipe>) as well as implementations of well-established algorithms such as the Fast Dynamic Timeseries Warping (Salvador, 2007).

### **2.12.3.1.3 Stress, mechanical stress, gut microbiome, genetics, and cost and effects**

Descriptive statistics will be used to express the intra- and inter-person variation. For high resolution data, data will be summarised per day and the mean (SD), median (IQR), minimum and maximum values will be used to describe the distribution of the data. Linear mixed models will be used in the analysis.

Evaluation of the compliance and satisfaction of the users with the smartphone- and smartwatch-based measurement of disease activity and flare Patients will be asked to provide feedback on app performance after the end of the study. Descriptive statistics will be used in the analysis.

### **2.12.4 Interim analysis (if applicable)**

NA

## **2.13 Ethical considerations**

### **2.13.1 Regulation statement**

The study will be conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki (10, 6 September 2022) and in accordance with the Medical Research Involving Human Subjects Act (WMO) and other guidelines, regulations and acts as applicable in each of the participating countries.

### **2.13.2 Recruitment and consent**

#### **2.13.2.1 The Netherlands**

Patients participating in DEPAR (MEC 2012-549) and other patients with PsA not participating in DEPAR but attend the centres participating in DEPAR will be asked to participate. Patients are asked by their treating physician to participate during consultation. They receive a letter and the patient information leaflet and within 7 days will be approached by the research team to ask whether they want to participate. If they agree they sign the consent form. The physician will also ask the patients to provide consent for transferring their contact information including their phone number to the research team.

#### **2.13.2.2 UK**

Patients participating in MONITOR (17/SC/0556) and other patients with PsA under NHS follow up at the UK sites will be asked to participate. MONITOR is an ongoing cohort that follows patients from the onset of their disease. Patients are asked by their treating physician to participate during consultation. They receive a letter and the patient information leaflet and within 7 days will be approached by the research team to ask whether they want to participate. If they agree they sign the consent form.

#### **2.13.2.3 Portugal**

PsA patients participating in REUMA.PT will be asked to participate. Reuma.pt has been approved by the National Data Protection Commission (14429/ 2017) and the ethics committees of participating centres. This registry is an ongoing cohort that follows patients being treated for rheumatic diseases at public and private health centres since 2008. Reuma.pt has been approved by the National Data Protection Commission (14429/ 2017) and the ethics committees of participating centres. This registry is an ongoing cohort that follows patients being treated for rheumatic and musculoskeletal diseases at public and private health centres since 2008. Patients will be asked by their treating physician to participate during consultation. They will receive a letter and the patient information leaflet and within 7 days will be approached by the research team to ask whether they want to participate. If they agree they sign the Reuma.pt informed consent form (if they have not yet signed it) and an informed consent specific for this study covering the variables that are not routinely collected in Reuma.pt, including data collected via the smartphone and smartwatch.

#### **2.13.2.4 Greece**

New and existing patients will be asked by their treating physician to participate in the iPROLEPSIS cohort. Patient will be followed for a year after they consent to participate. They receive a letter and the patient information leaflet and within 7 days will be approached by the research team to ask whether they want to participate. If they agree they sign the consent form.

#### **2.13.3 Objection by minors or incapacitated subjects (if applicable)**

NA

#### **2.13.4 Benefits and risks assessment, group relatedness**

Patients with PsA experience difficulties in dealing with unpredictable disease activity which can have consequences on their daily living. With the introduction of smart devices, they could have better understanding on the disease influence on their physical activity patterns, stress levels, sleep, pain, stiffness and fatigue. During the study, patients will benefit from the features provided by the Garmin Smart watch Vivoactive 5, such as physical activity and heart rate. On the other hand, burden on patients include more outpatient clinical visits than standard care, response burden, continuous use of smartwatch and continuous monitoring of patient activity for 12 months, taking photos and videos, providing hair and stool samples, and providing saliva for DNA analysis.

##### **2.13.4.1 Digital biomarkers**

Digital monitoring of patients will be performed continuously for a year using a smart watch that will be provided for patients to wear daily, and a data capturing app that will be installed on their smartphone. The data capturing app will collect -unobtrusively- the metadata of the keystrokes and the accelerometer/gyroscope data of the phone. In the app they have full control of the data they want to share. Photos of hands and feet and videos of hands, posture and gesture are captured by the patient. This means that they could stop with sharing (parts of) data at all times without asking our permission. Regarding the photos saving, they must contain only hands and feet. If other kind of images are taken, they will be discarded and not be saved. Regarding the videos saving, the time series of hand/body landmarks, which will be produced from the raw videos, will be saved (no raw videos will be saved) (See section 10.1, Data pre-processing). Photos of hands and feet and videos of hands, posture and gesture will be collected at baseline, every 6 weeks and when patient experiences disease flare. The levels of pain, fatigue and stiffness will be also monitored via questions provided by the app on these symptoms. These are very short questions that appear one time a day for the first 14 days and are answerable within a few seconds. In addition, the app allows the patients to self-register a disease flare by pressing the flare button. Once patient registers a flare, these questions will appear again. When flare button is off, patients are inquired every two weeks if they are flare free.

##### **2.13.4.2 Clinical assessment**

Clinical disease activity will be monitored at baseline and every 3 months, for a year (section 8, Methods). For most patients this will be a regular visit to the physician. Each study visit requires around 30 minutes. If they only visit their physician each 6 months or at even longer intervals, they are asked to have additional 3-month appointments for clinical disease activity assessment.

##### **2.13.4.3 Questionnaires**

Patients are requested to fill questionnaires at baseline and every 3 months, for a year (section 8, Methods). As most participants already participate in a study, we will use their already available self-reported measures. If they are diagnosed less than 12 months ago no additional work is required. If they have participated for longer than 12 months, they may receive

additional questions if we could not combine the current data collection with their regular study visit.

#### **2.13.4.4 DNA**

Saliva collection for DNA analysis is performed at baseline. The saliva collection kit than can be returned to the researchers by physically taking it to the hospital at the visit or be send to a central collection point via postal mail.

#### **2.13.4.5 Gut Microbiome**

All patients will receive a home kit to collect stool at baseline and when experiencing disease flare for which they seek help from the rheumatologist, for a year. In Netherlands, patients that participate in the stool extension from centers participating in DEPAR centers will be asked to collect at months 6 and 12. Depending on the hospital facilities they can bring it in at their hospital visit or send it to a central location via postal mail.

#### **2.13.4.6 Cortisol**

Three centimeters of hair will be sampled from posterior vertex at study center at baseline and every 3 months, for a year. Sampled hair will be stored at room temperature.

#### **2.13.5 Compensation for injury**

The sponsor/investigator has a liability insurance which is in accordance with article 7 of the WMO.

The METC Erasmus MC has granted the sponsor dispensation from the statutory obligation to provide additional insurance, because participating in the study is without risks.

#### **2.13.6 Incentives (if applicable)**

Patients can be reimbursed for travel- and parking costs in case they need an additional visit to the hospital for a physical assessment.

### **2.14 Administrative aspects, monitoring and publication**

#### **2.14.1 Handling and storage of data and documents**

Data are handled confidentially. The database with personal details including name, address, and birthdate, is separated from the clinical research database as well as the sensor database. Each of the patients receive a Study ID as key. The reference table with the key and the personal details is accessible by the research coordinator and on individual level in electronic case report form (eCRF) by the research nurse in each of the participating centres.

Data from smartphones and smartwatches will be transferred to miPROLEPSIS app then to the cloud-based data management system (**Figure 14**). Flow of data from the video assessment app is shown in **Figure 15**. The infrastructure that will be used for the data storage and analysis will be hosted by a trusted cloud provider (Hetzner which servers are located in the EU) under a direct contract with INTRAsoft. Data infrastructure will offer access only to authorised users. User authentication mechanisms and interfaces for secure data exchange with the Cloud-based back-end will be provided. Moreover, physical security is provided by Hetzner whose data centers are certified in accordance with ISO/IEC 27001. Hetzner offers a Data Processing Protection Agreement that can ensure the General Data Protection Regulation (GDPR) compliance. The privacy policy can be found here: <https://www.hetzner.com/legal/privacy-policy>. Finally, data are de-identified before entering the cloud-based data management system.

The handling of personal data complies with the EU General Data Protection Regulation and the General Data Protection Regulation.

Given the nature of the way we capture data we added information on privacy to the patient information forum (PIF) and a supplemental file is provided to the patient on how Garmin deals with their data.

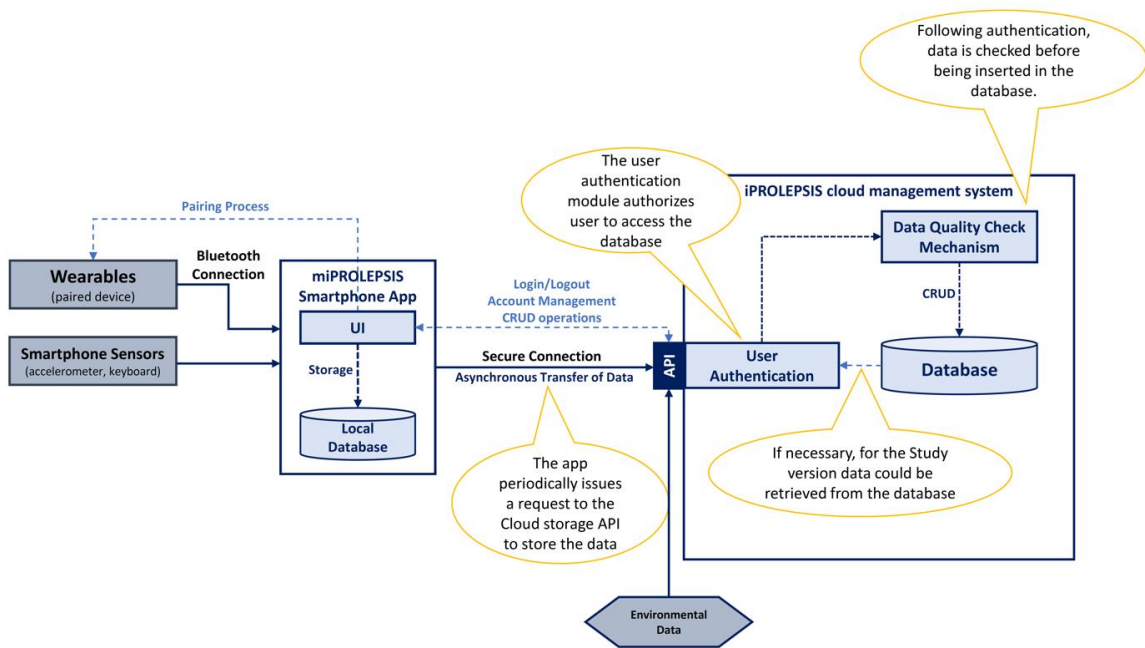


Figure 14 Data architecture (smartphone and smartwatch).

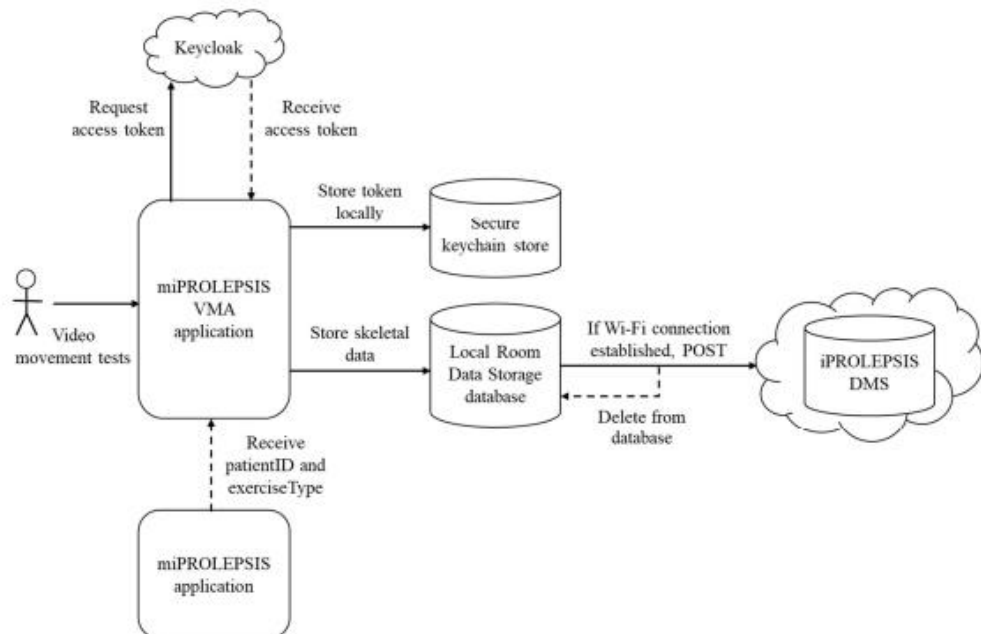


Figure 15 Dataflow of the video assessment application.

## **2.14.2 Monitoring and Quality Assurance**

For the phone and wearable data, data quality checks will be in place on daily basis during the extract, transform and load (ETL) procedures from the device to the central storage. For the clinical and questionnaire data the following systems are in place

### **2.14.2.1 The Netherlands**

In DEPAR, clinical data are checked yearly in the participating hospitals. As most of the data entry is entered and immediately validated in the clinical research database this only includes verification of medication and diagnosis.

### **2.14.2.2 UK**

In the UK, the data entry is entered and immediately validated in the clinical research database. All studies may be monitored or inspected by the University team.

### **2.14.2.3 Portugal**

In Portugal, data are directly entered in the clinical research database – Reuma.pt. Data quality checks will be performed by the Reuma.pt coordinating team. Data protection will be monitored and audited by the Reuma.pt data protection officer.

### **2.14.2.4 Greece**

In Greece, a clinical research database will be generated in which the data entry is entered and immediately validated. All studies may be monitored or inspected by the University team.

## **2.14.3 Amendments**

All substantial amendments will be notified to the METC and to the competent authority.

Non-substantial amendments will not be notified to the accredited METC and the competent authority but will be recorded and filed by the sponsor.

## **2.14.4 Annual progress report**

The sponsor/investigator will submit a summary of the progress of the trial to the accredited METC once a year. Information will be provided on the date of inclusion of the first subject, numbers of subjects included and numbers of subjects that have completed the trial, serious adverse events/ serious adverse reactions, other problems, and amendments.

## **2.14.5 Temporary halt and (prematurely) end of study report**

The sponsor will notify the accredited METC and the competent authority of the end of the study within a period of 90 days. The end of the study is defined as the last patient's last visit.

The sponsor will notify the METC immediately of a temporary halt of the study, including the reason of such an action.

In case the study is ended prematurely, the sponsor will notify the accredited METC and the competent authority within 15 days, including the reasons for the premature termination.

Within one year after the end of the study, the investigator/sponsor will submit a final study report with the results of the study, including any publications/abstracts of the study, to the accredited METC and the Competent Authority.

## **2.14.6 Public disclosure and publication policy**

Scientific communication will be through the usual channels and in accordance with the CCMO publication policies. Results shall be disclosed through publication in peer-reviewed scientific journals. In the case of negative outcomes results shall be made available, as appropriate, through publication or through trial registers, websites (for instance [www.biomedcentral.com](http://www.biomedcentral.com)),

databases and so. Raw data of the project will be available upon request but will not be publicly available in these phases of the project.

## 2.15 Structured risk analysis

### 2.15.1 Potential issues of concern

#### 2.15.1.1 Level of knowledge about mechanism of action

NA

#### 2.15.1.2 Previous exposure of human beings with the test product(s) and/or products with a similar biological mechanism

NA

#### 2.15.1.3 Can the primary or secondary mechanism be induced in animals and/or in *ex-vivo* human cell material?

NA

#### 2.15.1.4 Selectivity of the mechanism to target tissue in animals and/or human beings

NA

#### 2.15.1.5 Analysis of potential effect

NA

#### 2.15.1.6 Pharmacokinetic considerations

NA

#### 2.15.1.7 Study population

Adult patients with PsA are included. They suffer from a chronic condition that affects their physical activity patterns in daily life, work, social participation and other activities such as sports and leisure time activities.

#### 2.15.1.8 Interaction with other products

NA

#### 2.15.1.9 Predictability of effect

This is part of the research questions to be answered.

#### 2.15.1.10 Can effects be managed?

NA

### 2.15.2 Synthesis

This study has no specific risk other than what patients will experience during their daily lives with the disease.

## 3 Study protocol amendments

Four amendments to the study protocol have been submitted and approved by the MREC Erasmus (Appendix II), as well as the MREC of UK. The original approved version of the protocol is version 3, while version 7 (Section 2) is the latest version of the protocol. The list of amended items are shown in **Table 3**.

**Table 3** Amendments of PDPID study protocol

Amendment number	Amendment items
Amendment 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Frequency of photo and video capturing</li> <li>▪ Version of the Garmin smartwatch</li> </ul>

(protocol version 4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Additional questionnaire to assess the digital literacy</li> </ul>
Amendment 2 (protocol version 5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Adding additional questions related to flare in the secondary parameters</li> <li>▪ Excluding the type task</li> <li>▪ Changing the name of the participating hospital in Greece</li> <li>▪ Adding participating centers in the Netherlands</li> <li>▪ Adding two additional questionnaires for the analysis of stool and hair cortisol</li> <li>▪ Excluding respiratory rate from smartwatch data</li> </ul>
Amendment 3 (protocol version 6)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Excluding the walking task</li> <li>▪ Adding participating centers in the Netherlands</li> <li>▪ Adding additional Video app for performing the video assessment.</li> <li>▪ Changes to the PIF regarding the storage of participant email addresses and the collection of hair samples</li> </ul>
Amendment 4 (protocol version 7)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Amending the privacy statement in section 10.4 of the PIF</li> <li>▪ Adding one participating center in the Netherlands</li> </ul>

## 4 Ethics

For initiation of the iPROLEPSIS-PDPID study, ethical approval needs to be obtained from each participating country (i.e., Netherlands, UK, Portugal and Greece). Until the date of the deliverable submission, ethical approval has been obtained from the Netherlands (Erasmus MC), UK (UOXF), Greece (AUTH), and Portugal (**Table 4**). The Erasmus MC is the sponsor of the study.

**Definite start date of the study (inclusion of first patient) September 4, 2024**

**Table 4** Committees and Authorities for obtaining ethical approval for the PDPID study

Country	Ethics Committee (EC) / Competent Authority CA) / Any other additional regulatory approval (OTH)	Initial Projected Submission Date	Actual Submission Date	Final Approval Date (latest amendment)
Netherlands	EC: MREC Erasmus MC	June 2023	Aug 2023	July 2024 (Initial approval: Nov. 2023)
	OTH 1: WOAC ASZ	Dec 2023	Jan 2024	July 2024
	OTH 2: RvB Amphia	Dec 2023	Jan 2024	July 2024
	OTH 3: LHC Adrz	Dec 2023	Feb 2024	August 2024
	OTH 4: RvB MSZ	Dec 2023	Jan 2024	July 2024
	OTH 5: RvB RDGG	Dec 2023	Jan 2024	Sep 2024
	OTH 6: RvB RZWN	June 2024	Jun 2024	August 2024
	OTH 7: Wetenschapsbureau SFG	Feb 2024	Sep 2024	Not obtained yet (expected in Oct-Nov 2024)
OTH 8: Wetenschapsbureau Haga	Feb 2024	April 2024	Not obtained yet (expected in Oct-Nov 2024)	



	OTH 9: Wetenschapsbureau MST	July 2024	Sep 2024	Not obtained yet (expected Oct-Nov 2024)
UK	EC: HRA Health and Care Research Wales	Nov 2023	Nov 2023	Feb 2024
	OTH 1: St Georges ethical committee	March 2024	May 2024	Aug 2024
	OTH 2: Royal free London ethical committee	March 2024	May 2024	Sep 2024
	OTH 3: NOC ethical committee	March 2024	May 2024	Sep 2024
	OTH 4: NHS Lothian	March 2024	May 2024	Oct 2024
	OTH 5: Wales – Wrexham Maelor Hospital ethical committee	March 2024	May 2024	Oct 2024
Portugal	EC: MREC NOVA Medical School	Nov 2023	Nov 2023	Not obtained yet (expected Oct 2024)
	OTH 1: Committee ULSSM	Feb 2024	April 2024	Oct 2024
Greece	EC: MREC Hipokrateion Hospital Thessaloniki	Nov 2023	Jan 2024	Initial approval: May 2024

## 4.1 Netherlands

### 4.1.1 Status

The iPROLEPSIS-PDPID study has been approved by the MREC Erasmus MC. The letters of initial approval letters and amendments approval by the MREC Erasmus MC are provided in Appendix II. Besides Erasmus MC, local approvals have been obtained from 6 additional local sites.

**The study ID Netherlands** NL84429.078.23

**Country Ethics Committee (EC)** MREC Erasmus MC

**MEC number Netherlands** MEC-2023-0470

**Inclusion of first patient** September 4, 2024. This is the definite start date of the study. The first study participant was included from ASZ site. Approval letter for including first patient (ASZ site) is shown in Appendix II.

### 4.1.2 Participating centres

**Table 1** provides an overview on the participating centers in the Netherlands. Approval to participate in the iPROLEPSIS-PDPID study has been obtained from 7 sites including the Erasmus MC (Appendix II), and submission of study file for local approval is ongoing for 3 additional local sites.

### 4.1.3 PIF

Two versions of the PIF are included in the study file for the iPROLEPSIS-PDPID study and were approved by the MREC Erasmus MC. One version for the Netherlands and another version for UK, Portugal and Greece. The Dutch versions of the latest PIF are shown in Appendix III.

#### **4.1.4 Forms**

For the iPROLEPSIS-PDPID study file, documents specific for the Netherlands include ABR form, research declaration, clinical trial agreement, risk classification and data management plan (Appendix IV). Research declaration and clinical trial agreement should be completed and signed by each participating center in the Netherlands.

Besides the abovementioned documents, list of participating centers, CVs of principle investigators from each participating center, and the CV of the independent physician are also included in the study file.

## **4.2 UK**

### **4.2.1 Status**

The iPROLEPSIS-PDPID study has been approved by the HRA and Health and Care Research Wales on 26/02/24 (Appendix II).

**The study ID UK 332916**

### **4.2.2 Participating centers**

Approval to participate in the iPROLEPSIS-PDPID study has been obtained from 5 local sites (Appendix II).

## **4.3 Portugal**

### **4.3.1 Status**

PSR submitted the study protocol to the MREC of NOVA Medical School in November 2023. There has been delays in the assessment of study file by the MREC of NOVA Medical School. Alternatively, PSR started applying for local approval at each study site (N=3) as of April 2024. Approval to participate in the iPROLEPSIS-PDPID study has been obtained from one local site (Appendix II).

**The study ID Portugal 124/2023/CEFCM**

### **4.3.2 Participating centers**

The number of local centers that are invited to participate in the iPROLEPSIS-PDPID study is 5-6 centers. Approval has been obtained from one site (Appendix II).

## **4.4 Greece**

### **4.4.1 Status**

The iPROLEPSIS-PDPID study has been approved by the MREC of Hipokrateion Hospital Thessaloniki in May 2024 (Appendix II). Greece can start recruitment before amendments approval by the MREC.

**The study ID Greece 5549/31.01.24**

### **4.4.2 Participating centers**

Hipokrateion Hospital Thessaloniki is the participating center.

## 4.5 Study registration in registry

### 4.5.1 Status

The study has been registered in ClinicalTrials.gov under the study ID number of Netherlands (NL84429.078.23) and posted in April 2024.

The study ID ClinicalTrials.gov NCT06347237

## 5 Clinical study and eCRF management system setup, rollout and maintenance

To store the clinical data, several programs were considered and because it is open-source, free, user-friendly and has strong community support, the OpenClinica platform was installed on a Virtual Machine (VM) Server in the secure premises of AUTH (**Figure 16**). The IT Department of AUTH has the ISO/IEC 27001 Certificate which ensures cyber security protection.

The technical requirements of the VM are 4GB of RAM, 4 x AMD Opteron(tm) Processor 6376 CPU and a storage of 100GB. The Operating System that runs all the applications is Ubuntu Server 22.04.03 LTS (jammy). The version of the OpenClinica platform is 3.13 Open Community Edition, licensed under LGPLv2.1 and all data are stored in a PostgreSQL Database version 9.5. The web location of the OpenClinica Platform for the project is iprolepsism.ee.auth.gr/OpenClinica. When install the platform an administrative user is created and has the role of the Study Director and is a unique role and user.

In parallel for the maintenance of the system, an automatic backup system has been created which operates daily via the method of incremental backup. In that way only copies data that has been changed or created since the previous backup file. We achieve smaller data volume and the restoring process become faster.

There is a versioning mechanism in OC platform enabled where every change or creation from a user, keeps a version to ensure CRF integrity (**Figure 17**). If the integrity of the CRF is failed, the integrity check will show a warning message which describe the problem.

**OpenClinica** Test environment for OC wor... (TestStudy) | Change Study/Site root (Study Director) en | Log Out

Home | Subject Matrix | Notes & Discrepancies | Study Audit Log | Tasks Support Study Subject ID Go

**Alerts & Messages**

**Instructions**  
If needed you may change the study/site or request access to a new study with a different role.

**Other Info**  
Study: Test environment for OC workshop  
Start Date: N/A  
End Date: N/A  
PI: Alexandra Anagnostopoulou  
Protocol Verification/IRB Approval Date:

**Icon Key**

**Statuses**

- Not Started
- Scheduled
- Data Entry Started
- Stopped
- Skipped
- Completed
- signed
- Locked
- Invalid

**Actions**

- View
- Edit
- Remove
- Restore
- Reassign

**Welcome to Test environment for OC workshop**

Notes & Discrepancies Assigned to Me: 0

Site	Enrolled	Expected Enrollment	Percentage
Test environment for OC workshop	3	0	0%

Study	Enrolled	Expected Enrollment	Percentage
Test environment for OC workshop	3	0	0%

Event Status	# of Events	Percentage
scheduled	0	0%
data entry started	3	100%
completed	0	0%
signed	0	0%
locked	0	0%
skipped	0	0%
stopped	0	0%







Study Subject Status	# of Study Subjects	Percentage
available	3	100%
signed	0	0%
removed	0	0%

Figure 16 OpenClinica Dashboard.

### View CRF Details

Name:	5927_3
Description:	Physical Exam
OID:	F_5927_3







#### Version(s)

Version Name	oid	Description	Status	Revision Notes	Action
2	F_5927_3_2	Physical Exam	available	agoodwin 2011-03-09	  
1	F_5927_3_1	Physical Exam	available	agoodwin 2011-03-09	  

#### Items

Name	Item_OID	Description	Data Type	Version(s)	Integrity Check
item1a	I_5927__ITEM1A	item1a	character string	1,2	OK
item3a	I_5927__ITEM3A	item3a	character string	1,2	OK
item4a	I_5927__ITEM4A	item4a	character string	1,2	OK
item5a	I_5927__ITEM5A	item5a	character string	1	OK
item6a	I_5927__ITEM6A	item6a	character string	1	OK

#### Studies Using This CRF For Data Entry





15



Study Name	Unique Protocol Id	Actions
There were no results found.		

#### Rules

[▶ Run All Rules for this CRF](#)

Figure 17 Example for eCRF versioning.

OpenClinica (OC) (OpenClinica » Driving the Future of Digital Clinical Trials)<sup>3</sup> has two distinct user types: (i) Administrator (Technical and Business, or System encompassing both); (ii) User (Table 5).

The system administrator can access all studies and data, manages user accounts, schedules and approves data import and export jobs, and is responsible for server operations and maintenance. The role of the OC System Administrator during the lifecycle of the study will be undertaken by an AUTH researcher.

There are 5 different roles a user can have: a) Study Director, b) Data Manager, c) Data Specialist, d) Data Entry Person, and e) Monitor. Only the Study Director, Data Manager, and Data Entry Person will be assigned to the project. The actions these roles can take are presented in the table below.

<sup>3</sup> OpenClinica » Driving the future of digital clinical trials, <https://www.openclinica.com/>

**Table 5** OC User roles defined for the study.

User Roles	Study Setup	Submit Data	Monitor & Manage Data	Extract Data
<b>Study Director/Data Manager</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>View (view metadata, print) &amp; Build (access, view, edit, set study status, create and edit CRFs, create and edit events, create and edit group classes, create and edit rules, create and edit sites)</li> <li>Access, view roles, assign, and set/remove users</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Create &amp; Add Subjects</li> <li>View (view, enter data, or reassign CRF version), edit, &amp; remove Subject</li> <li>Set, review and resolve notes and discrepancies of entered data on Events</li> <li>Add and schedule Events</li> <li>Filter, edit, lock/unlock, remove/restore, change status of Events</li> <li>Import data</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>View Study Audit log and Source Data Verification (to ascertain completion, accuracy and verifiability of CRF data)</li> <li>Set, view, run, remove/restore, and test rules for data entry</li> <li>View groups (if applicable)</li> <li>View, create, edit, replace, remove/restore CRFs and different versions of the same CRF</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Create, view and edit datasets to be exported</li> <li>Remove/restore datasets for export</li> </ul>
<b>Data Entry Person</b>	No actions allowed	<ul style="list-style-type: none"> <li>Create &amp; Add Subjects</li> <li>View and enter data to CRF</li> <li>Set and review notes and discrepancies</li> <li>Filter, edit, lock/unlock, and change the status of events</li> <li>Import Data</li> </ul>	No actions allowed	No actions allowed

Four (4) different studies have been set up, one per pilot site. The role of Study Director has been assigned to the System Administrator, and up to two (2) Data managers have been created for each OC study., while the role of Data Entry Person will be assigned upon request from the Data manager of each OC study. As the role of Date Entry Person can complete a limited number of actions, no limit has been set to the number of such roles that may be assigned.

eCRFs encapsulating data from clinical assessments (**section 2.10.1.3.2**) and questionnaires (**section 2.10.1.3.4**) will be set up in OC to be compatible with the OMOP standard (*Data Standardization – OHDSI*, n.d.)<sup>4</sup>. Two harmonisation rounds have been carried out between the pilot sites to make able the use of the same eCRFs across the different OC studies. AUTH and MONITOR will be utilising OC as a data capture system, i.e., these pilot sites will be using the OC interface to directly input data collected from participants to the OC server, while DEPAR and Reuma.pt will use their systems for data collection and then export their dataset and import them to OC (Appendix IV.5). Datasets from DEPAR and Reuma.pt will be

<sup>4</sup> Data Standardization – OHDSI, <https://www.ohdsi.org/data-standardization/>

harmonized prior to the upload. The data management software used in DEPAR is the Gemstracker. For Reuma.pt, data are stored in an SQL database and no clinical data management software like is used. Alternatively, healthcare professionals enter data through a website (Rheumatic disease Portuguese Register); this website functions as an eCRF. Of note, data will be shared pseudonomised via a secure connection to the data storage platform at Hetzner in Germany. Identifiable data (name, address, etc) will stay in the country of origin. data are stored under a study-id for the clinical data. All data extracted from the phone and the smartwatch will already be pseudonymised using the study id. The provider (Hetzner) offers a Data Processing Agreement that in case of processing personal data, it can verify compliance with the General Data Protection Regulation (GDPR).

## 6 Conclusions

Patients with PsA experience difficulties in dealing with unpredictable disease activity which can affect their quality of life. Development of a digital biomarker using smartphone and smartwatch would allow for an unobtrusive monitoring of the disease activity in these patients. Besides, understanding what factors trigger flare would allow for a better disease control.

The key takeaways of deliverable D5.1 are:

- The iPROLEPSIS-PDPID study is a multicentre observational cohort study that aims to develop an unobtrusive and affordable digital biomarker capable of detecting changes in disease activity including flare, and to identify triggers of flare in patients with PsA.
- The study will be conducted in four countries: Netherlands, UK, Portugal and Greece.
- The study involves patients with PsA. Therefore, ethical approval is required from each of the participating countries in the study.
- Ethical approval has been granted for initiating iPROLEPSIS-PDPID study in the Netherlands, UK, Greece and Portugal.
- The OpenClinica platform will be used in the collection and storage data of the iPROLEPSIS-PDPID study.

Future steps include obtaining ethical approvals from MREC of NOVA Medical School in Portugal as well as local approvals from centres participating in each country, and inclusion of patients from each participating country.

## References

- Alf Gerisch, R. P., Jens Lang. (2017). *Multiscale Models in Mechano and Tumor Biology: Modeling, Homogenization, and Applications*.
- Alinaghi, F., Calov, M., Kristensen, L. E., Gladman, D. D., Coates, L. C., Jullien, D., Gottlieb, A. B., Gisondi, P., Wu, J. J., Thyssen, J. P., & Egeberg, A. (2019). Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol*, 80(1), 251-265 e219. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.06.027>
- Andreu-Perez, J., Garcia-Gancedo, L., McKinnell, J., Van der Drift, A., Powell, A., Hamy, V., Keller, T., & Yang, G. Z. (2017). Developing Fine-Grained Actigraphies for Rheumatoid Arthritis Patients from a Single Accelerometer Using Machine Learning. *Sensors (Basel)*, 17(9). <https://doi.org/10.3390/s17092113>
- Andrew P. Creagh, V. H., Hang Yuan, Gert Mertes, Ryan Tomlinson, Wen-Hung Chen, Rachel Williams, Christopher Llop, Christopher Yee, Mei Sheng Duh, Aiden Doherty, Luis Garcia-Gancedo, David A. Clifton. (2022). Digital health technologies and machine learning augment patient reported outcomes to remotely characterise rheumatoid arthritis. <https://doi.org/https://doi.org/10.1101/2022.11.18.22282305>
- Buderer, N. M. (1996). Statistical methodology: I. Incorporating the prevalence of disease into the sample size calculation for sensitivity and specificity. *Academic Emergency Medicine*, 3(9), 895-900.
- Calvillo, L., Gironacci, M. M., Crotti, L., Meroni, P. L., & Parati, G. (2019). Neuroimmune crosstalk in the pathophysiology of hypertension. *Nat Rev Cardiol*, 16(8), 476-490. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0178-1>
- Chandran, V., & Raychaudhuri, S. P. (2010). Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Autoimmun*, 34(3), J314-321. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.12.001>
- Coates, L. C., Fransen, J., & Helliwell, P. S. (2010). Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis*, 69(1), 48-53.
- Coates, L. C., Robinson, D. E., Orbai, A. M., Kiltz, U., Leung, Y. Y., Palominos, P., Canete, J. D., Scrivo, R., Balanescu, A., Dernis, E., Meisalu, S., Ruysen-Witrand, A., Eder, L., de Wit, M., Smolen, J. S., Lubrano, E., & Gossec, L. (2021). What influences patients' opinion of remission and low disease activity in psoriatic arthritis? Principal component analysis of an international study. *Rheumatology (Oxford)*, 60(11), 5292-5299.
- Cohen, S., Kamarck, T., & Mermelstein, R. (1983). A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav*, 24(4), 385-396. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6668417>
- Crouthamel, M., Mather, R. J., Ramachandran, S., Bode, K., Chatterjee, G., Garcia-Gancedo, L., Kim, J., Alaj, R., Wiperman, M. F., Leyens, L., Sillen, H., Murphy, T., Benecky, M., Maggio, B., & Switzer, T. (2021). Developing a Novel Measurement of Sleep in Rheumatoid Arthritis: Study Proposal for Approach and Considerations. *Digit Biomark*, 5(3), 191-205. <https://doi.org/10.1159/000518024>
- Davergne, T., Kedra, J., & Gossec, L. (2021). Wearable activity trackers and artificial intelligence in the management of rheumatic diseases : Where are we in 2021? *Z Rheumatol*, 80(10), 928-935. <https://doi.org/10.1007/s00393-021-01100-5> (Tragbare Aktivitätstracker und künstliche Intelligenz in der Behandlung rheumatischer Erkrankungen : Stand der Dinge im Jahr 2021.)
- Davergne, T., Pallot, A., Dechartres, A., Fautrel, B., & Gossec, L. (2019). Use of Wearable Activity Trackers to Improve Physical Activity Behavior in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 71(6), 758-767. <https://doi.org/10.1002/acr.23752>
- de Vet, H. C., Terwee, C. B., Ostelo, R. W., Beckerman, H., Knol, D. L., & Bouter, L. M. (2006). Minimal changes in health status questionnaires: distinction between



- minimally detectable change and minimally important change. *Health Qual Life Outcomes*, 4, 54. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-4-54>
- Deisboeck, T. S., Wang, Z., Macklin, P., & Cristini, V. (2011). Multiscale cancer modeling. *Annu Rev Biomed Eng*, 13, 127-155. <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-071910-124729>
- Fenichel, N. (1979). Geometric Singular Perturbation-Theory for Ordinary Differential-Equations. *Journal of Differential Equations*, 31(1), 53-98. [https://doi.org/10.1016/0022-0396\(79\)90152-9](https://doi.org/10.1016/0022-0396(79)90152-9)
- Fries, J. F., Spitz, P., Kraines, R. G., & Holman, H. R. (1980). Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*, 23(2), 137-145.
- Garbarino, S., Lanteri, P., Bragazzi, N. L., Magnavita, N., & Scoditti, E. (2021). Role of sleep deprivation in immune-related disease risk and outcomes. *Commun Biol*, 4(1), 1304. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02825-4>
- Gonzalez, D., Jacobsen, D., Ibar, C., Pavan, C., Monti, J., Fernandez Machulsky, N., Balbi, A., Fritzler, A., Jamaro, J., Repetto, E. M., Berg, G., & Fabre, B. (2019). Hair Cortisol Measurement by an Automated Method. *Sci Rep*, 9(1), 8213. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44693-3>
- Gonzalez, U. (2023). *Spatio-temporal Models for Air Pollution*. University of Exeter.
- Gorlier, C., Orbai, A. M., Puyraimond-Zemmour, D., Coates, L. C., Kiltz, U., Leung, Y. Y., Palominos, P., Canete, J. D., Scivo, R., Balanescu, A., Dernis, E., Talli, S., Ruysen-Witrand, A., Soubrier, M., Aydin, S. Z., Eder, L., Gaydukova, I., Lubrano, E., Kalyoncu, U., . . . Gossec, L. (2019). Comparing patient-perceived and physician-perceived remission and low disease activity in psoriatic arthritis: an analysis of 410 patients from 14 countries. *Ann Rheum Dis*, 78(2), 201-208. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214140>
- Gossec, L., de Wit, M., Kiltz, U., Braun, J., Kalyoncu, U., Scivo, R., MacCarone, M., Carton, L., Otsa, K., Sooäär, I., Heiberg, T., Bertheussen, H., Cañete, J. D., Sánchez Lombarte, A., Balanescu, A., Dinte, A., de Vlam, K., Smolen, J. S., Stamm, T., . . . Taskforce, E. P. (2014). A patient-derived and patient-reported outcome measure for assessing psoriatic arthritis: elaboration and preliminary validation of the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) questionnaire, a 13-country EULAR initiative. *Ann Rheum Dis*, 73(6), 1012-1019.
- Gossec, L., Guyard, F., Leroy, D., Lafargue, T., Seiler, M., Jacquemin, C., Molto, A., Sellam, J., Foltz, V., Gandjbakhch, F., Hudry, C., Mitrovic, S., Fautrel, B., & Servy, H. (2019). Detection of Flares by Decrease in Physical Activity, Collected Using Wearable Activity Trackers in Rheumatoid Arthritis or Axial Spondyloarthritis: An Application of Machine Learning Analyses in Rheumatology. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 71(10), 1336-1343. <https://doi.org/10.1002/acr.23768>
- Gracey, E., Bursens, A., Cambré, I., Schett, G., Lories, R., McInnes, I. B., Asahara, H., & Elewaut, D. (2020). Tendon and ligament mechanical loading in the pathogenesis of inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 16(4), 193-207. <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0364-x>
- Gudu, T., & Gossec, L. (2018). Quality of life in psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*, 14(5), 405-417. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2018.1468252>
- Harrell, F. E., Jr., Lee, K. L., & Mark, D. B. (1996). Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med*, 15(4), 361-387. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0258\(19960229\)15:4<361::Aid-sim168>3.0.Co;2-4](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0258(19960229)15:4<361::Aid-sim168>3.0.Co;2-4)
- Helliwell, P. S., FitzGerald, O., Fransen, J., Gladman, D. D., Kreuger, G. G., Callis-Duffin, K., McHugh, N., Mease, P. J., Strand, V., & Waxman, R. (2013). The development of candidate composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis (GRACE project). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72(6), 986-991.
- Iakovakis, D., Hadjimiditriou, S., Charisis, V., Bostantzopoulou, S., Katsarou, Z., & Hadjileontiadis, L. J. (2018). Touchscreen typing-pattern analysis for detecting fine

- motor skills decline in early-stage Parkinson's disease. *Sci Rep*, 8(1), 7663. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25999-0>
- Ibarra-Coronado, E. G., Pantaleon-Martinez, A. M., Velazquez-Moctezuma, J., Prospero-Garcia, O., Mendez-Diaz, M., Perez-Tapia, M., Pavon, L., & Morales-Montor, J. (2015). The Bidirectional Relationship between Sleep and Immunity against Infections. *J. immunol. res.*, 2015, 678164.
- Irwin, M. R. (2019). Sleep and inflammation: partners in sickness and in health. *Nat Rev Immunol*, 19(11), 702-715. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0190-z>
- Jaeschke, R., Singer, J., & Guyatt, G. H. (1989). Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials*, 10(4), 407-415. [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(89\)90005-6](https://doi.org/10.1016/0197-2456(89)90005-6)
- Katzman, J. L., Shaham, U., Cloninger, A., Bates, J., Jiang, T., & Kluger, Y. (2018). DeepSurv: personalized treatment recommender system using a Cox proportional hazards deep neural network. *BMC Med Res Methodol*, 18(1), 24.
- Keogh, A., Sett, N., Donnelly, S., Mullan, R., Gheta, D., Maher-Donnelly, M., Illiano, V., Calvo, F., Dorn, J. F., Mac Namee, B., & Caulfield, B. (2020). A Thorough Examination of Morning Activity Patterns in Adults with Arthritis and Healthy Controls Using Actigraphy Data. *Digit Biomark*, 4(3), 78-88. <https://doi.org/10.1159/000509724>
- Kim, H. G., Cheon, E. J., Bai, D. S., Lee, Y. H., & Koo, B. H. (2018). Stress and Heart Rate Variability: A Meta-Analysis and Review of the Literature. *Psychiatry Investig*, 15(3), 235-245. <https://doi.org/10.30773/pi.2017.08.17>
- Koo, T. K., & Li, M. Y. (2016). A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med*, 15(2), 155-163. <https://doi.org/10.1016/j.jcm.2016.02.012>
- Kroenke, K., Spitzer, R. L., & Williams, J. B. (2001). The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*, 16(9), 606-613. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x>
- Laganas, C., Iakovakis, D., Hadjidimitriou, S., Charisis, V., Dias, S. B., Bostantzopoulou, S., Katsarou, Z., Klingelhofer, L., Reichmann, H., Trivedi, D., Chaudhuri, K. R., & Hadjileontiadis, L. J. (2022). Parkinson's Disease Detection Based on Running Speech Data From Phone Calls. *IEEE Trans Biomed Eng*, 69(5), 1573-1584. <https://doi.org/10.1109/TBME.2021.3116935>
- Lam, K. H., Meijer, K. A., Loonstra, F. C., Coerver, E., Twose, J., Redeman, E., Moraal, B., Barkhof, F., de Groot, V., Uitdehaag, B., & Killestein, J. (2021). Real-world keystroke dynamics are a potentially valid biomarker for clinical disability in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 27(9), 1421-1431. [https://doi.org/10.1177\\_1352458520968797](https://doi.org/10.1177_1352458520968797)
- Lauritsen, S. M., Kristensen, M., Olsen, M. V., Larsen, M. S., Lauritsen, K. M., Jorgensen, M. J., Lange, J., & Thiesson, B. (2020). Explainable artificial intelligence model to predict acute critical illness from electronic health records. *Nat Commun*, 11(1), 3852. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17431-x>
- Lee, C. F., Luo, N., Ng, R., Wong, N. S., Yap, Y. S., Lo, S. K., Chia, W. K., Yee, A., Krishna, L., Wong, C., Goh, C., & Cheung, Y. B. (2013). Comparison of the measurement properties between a short and generic instrument, the 5-level EuroQoL Group's 5-dimension (EQ-5D-5L) questionnaire, and a longer and disease-specific instrument, the Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast (FACT-B), in Asian breast cancer patients. *Qual Life Res*, 22(7), 1745-1751. <https://doi.org/10.1007/s11136-012-0291-7>
- Lee, S., Mendelsohn, A., & Sarnes, E. (2010). The burden of psoriatic arthritis: a literature review from a global health systems perspective. *P T*, 35(12), 680-689. [https://doi.org/ptj35\\_12p680](https://doi.org/ptj35_12p680)
- Mastoras, R. E., Iakovakis, D., Hadjidimitriou, S., Charisis, V., Kassie, S., Alsaadi, T., Khandoker, A., & Hadjileontiadis, L. J. (2019). Touchscreen typing pattern analysis for remote detection of the depressive tendency. *Sci Rep*, 9(1), 13414. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50002-9>

- Miguens Blanco, J., Borghese, F., McHugh, N., Kelleher, P., Sengupta, R., Marchesi, J. R., & Abraham, S. (2020). Longitudinal profiling of the gut microbiome in patients with psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: a multicentre, prospective, observational study. *BMC Rheumatol*, 4(1), 60. <https://doi.org/10.1186/s41927-020-00155-2>
- Mokkink, L. B., Terwee, C. B., Knol, D. L., Stratford, P. W., Alonso, J., Patrick, D. L., Bouter, L. M., & De Vet, H. C. W. (2010). The COSMIN checklist for evaluating the methodological quality of studies on measurement properties: a clarification of its content. *BMC medical research methodology*, 10(1), 1-8.
- Mokkink, L. B., Terwee, C. B., Patrick, D. L., Alonso, J., Stratford, P. W., Knol, D. L., Bouter, L. M., & de Vet, H. C. (2010). The COSMIN checklist for assessing the methodological quality of studies on measurement properties of health status measurement instruments: an international Delphi study. *Qual Life Res*, 19(4), 539-549. <https://doi.org/10.1007/s11136-010-9606-8>
- Müller, A. C., & Guido, S. . (2016). *Introduction to machine learning with Python: a guide for data scientists*. O'Reilly Media, Inc.
- Norman, G. R., Sloan, J. A., & Wyrwich, K. W. (2003). Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care*, 41(5), 582-592. <https://doi.org/10.1097/01.Mlr.0000062554.74615.4c>
- Nowell, W. B., Curtis, J. R., Nolot, S. K., Curtis, D., Venkatachalam, S., Owensby, J. K., Poon, J. L., Calvin, A. B., Kannowski, C. L., Faries, D. E., Gavigan, K., & Haynes, V. S. (2019). Digital Tracking of Rheumatoid Arthritis Longitudinally (DIGITAL) Using Biosensor and Patient-Reported Outcome Data: Protocol for a Real-World Study. *JMIR Res Protoc*, 8(9), e14665. <https://doi.org/10.2196/14665>
- Patanè, M., Carmisciano, L., Hysa, E., Gotelli, E., Sulli, A., Paolino, S., Smith, V., & Cutolo, M. (2022). Engineered glove to evaluate hand disability in rheumatoid arthritis: A pilot-study. *Joint Bone Spine*, 89(1), 105272. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2021.105272>
- Perraudin, C. G. M., Illiano, V. P., Calvo, F., O'Hare, E., Donnelly, S. C., Mullan, R. H., Sander, O., Caulfield, B., & Dorn, J. F. (2018). Observational Study of a Wearable Sensor and Smartphone Application Supporting Unsupervised Exercises to Assess Pain and Stiffness. *Digit Biomark*, 2(3), 106-125. <https://doi.org/10.1159/000493277>
- Perrotta, F. M., Lories, R., & Lubrano, E. (2021). To move or not to move: the paradoxical effect of physical exercise in axial spondyloarthritis. *RMD Open*, 7(1). <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001480>
- Polgar, O., Patel, S., Walsh, J. A., Barker, R. E., Clarke, S. F., Man, W. D., & Nolan, C. M. (2021). Minimal clinically important difference for daily pedometer step count in COPD. *ERJ Open Res*, 7(1). <https://doi.org/10.1183/23120541.00823-2020>
- Russell, G., & Lightman, S. (2019). The human stress response. *Nat Rev Endocrinol*, 15(9), 525-534. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0228-0>
- Salvador, S., & Chan, P. . (2007). Toward accurate dynamic time warping in linear time and space. *Intelligent Data Analysis*, 11(5), 561-580.
- Schoels, M., Aletaha, D., Funovits, J., Kavanaugh, A., Baker, D., & Smolen, J. S. (2010). Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 69(8), 1441-1447. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.122259>
- Sousa, M., Lubrano, E., Smolen, J. S., Gorlier, C., de Wit, M., Coates, L. C., Kalyoncu, U., Ruyssen-Witrand, A., Leung, Y. Y., Scrivo, R., Canete, J. D., Palominos, P., Meisalu, S., Balanescu, A., Kiltz, U., Aydin, S. Z., Gaydukova, I., Dernis, E., Fautrel, B., . . . Gossec, L. (2023). Patient-defined flares and disease activity worsening in 222 patients with psoriatic arthritis from 14 countries. *Joint Bone Spine*, 90(3), 105511. [https://doi.org/S1297-319X\(22\)00171-3](https://doi.org/S1297-319X(22)00171-3) [pii]
- 10.1016/j.jbspin.2022.105511
- Staufenbiel, S. M., Penninx, B. W., Spijker, A. T., Elzinga, B. M., & van Rossum, E. F. (2013). Hair cortisol, stress exposure, and mental health in humans: a systematic

- review. *Psychoneuroendocrinology*, 38(8), 1220-1235.  
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.11.015>
- Steyerberg, E. W., Eijkemans, M. J., Harrell, F. E., Jr., & Habbema, J. D. (2001). Prognostic modeling with logistic regression analysis: in search of a sensible strategy in small data sets. *Med Decis Making*, 21(1), 45-56.  
<https://doi.org/10.1177/0272989x0102100106>
- Streiner, D. L. a. N., G.R., Cairney, J. (2014). *Health Measurement Scales: A Practical Guide to Their Development and Use*. (5nd ed.). Oxford University Press.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1093/med/9780199685219.001.0001>
- Taylor, W., Gladman, D., Helliwell, P., Marchesoni, A., Mease, P., Mielants, H., & Group, C. S. (2006). Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*, 54(8), 2665-2673.  
<https://doi.org/10.1002/art.21972>
- Tillett, W., Lin, C. Y., Zbrozek, A., Sprabery, A. T., & Birt, J. (2019). A Threshold of Meaning for Work Disability Improvement in Psoriatic Arthritis Measured by the Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire. *Rheumatol Ther*, 6(3), 379-391.  
<https://doi.org/10.1007/s40744-019-0155-5>
- Tiwari, V., & Brent, L. H. (2023). Psoriatic Arthritis. <https://doi.org/NBK547710> [bookaccession]
- Valles-Colomer, M., Falony, G., Darzi, Y., Tigchelaar, E. F., Wang, J., Tito, R. Y., Schiweck, C., Kurilshikov, A., Joossens, M., Wijnenga, C., Claes, S., Van Oudenhove, L., Zhernakova, A., Vieira-Silva, S., & Raes, J. (2019). The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat Microbiol*, 4(4), 623-632.  
<https://doi.org/10.1038/s41564-018-0337-x>
- Valliappan, N., Dai, N., Steinberg, E., He, J., Rogers, K., Ramachandran, V., Xu, P., Shojaeizadeh, M., Guo, L., Kohlhoff, K., & Navalpakkam, V. (2020). Accelerating eye movement research via accurate and affordable smartphone eye tracking. *Nat Commun*, 11(1), 4553. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18360-5>
- Van Mechelen, M., & Lories, R. (2020). Spondyloarthritis on the Move: Biomechanical Benefits or Harm. *Curr Rheumatol Rep*, 22(8), 35. <https://doi.org/10.1007/s11926-020-00913-8>
- Walha, R., Gaudreault, N., Dagenais, P., & Boissy, P. (2022). Spatiotemporal parameters and gait variability in people with psoriatic arthritis (PsA): a cross-sectional study. *J Foot Ankle Res*, 15(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s13047-022-00521-y>
- Ware, J. J. E., & Gandek, B. (1994). The SF-36 Health Survey: Development and use in mental health research and the IQOLA Project. *International Journal of Mental Health*, 23(2), 49-73.
- Webster DE, H. R., Perez Chada L, Tummalacherla M, Tediario A, Yadav V, Chaibub Neto E, MacDuffie W, DePhillips M, Sieg E, Catron S. (2022). Clinical validation of digital biomarkers and machine learning models for remote measurement of psoriasis and psoriatic arthritis. *medRxiv*.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1101/2022.04.13.22273676>
- Zaiss, M. M., Joyce Wu, H. J., Mauro, D., Schett, G., & Ciccia, F. (2021). The gut-joint axis in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 17(4), 224-237.  
<https://doi.org/10.1038/s41584-021-00585-3>
- Zhang, X., Chen, B. D., Zhao, L. D., & Li, H. (2020). The Gut Microbiota: Emerging Evidence in Autoimmune Diseases. *Trends Mol Med*, 26(9), 862-873.  
<https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.04.001>

## Appendices

### Appendix I Questionnaires

#### I.1 Questionnaires Netherlands (Dutch)

5MY4 - UQIM



#### VAS

- Wij willen u vragen op de meetlijnen aan te geven hoe goed of hoe slecht u uw eigen gezondheidstoestand van **DE AFGELOPEN WEEK** waardeert.
- Wij vragen u na te denken over uw lichamelijke gezondheid, uw geestelijke gezondheid, maar ook over uw sociale gezondheid. Deze drie vormen samen uw gezondheidstoestand van de afgelopen week.
- Op de lijn hieronder betekent helemaal links de "beste" gezondheidstoestand die men zich kan voorstellen en helemaal rechts de "slechtste" gezondheidstoestand die men zich kan voorstellen.
- Zet een verticaal streepje door de lijn op de plek die uw antwoord het best weergeeft.

1. Als u alle manieren waarop uw psoriasis en uw gewrichtsontsteking uw leven beïnvloedt bekijkt, hoe gaat het dan met u in de afgelopen week?



2. Als u alle manieren waarop uw gewrichtsontsteking uw leven beïnvloedt bekijkt, hoe gaat het dan met u in de afgelopen week?



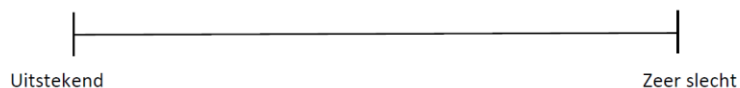
3. Als u alle manieren waarop uw psoriasis uw leven beïnvloedt bekijkt, hoe gaat het dan met u in de afgelopen week?



5MY4-UQIM

**4. Heeft u de afgelopen week last gehad van rugklachten?**

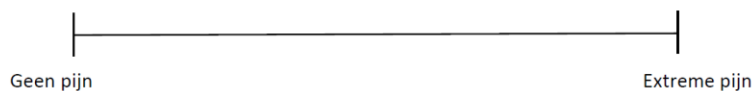
- Nee ► ga door naar vraag 5
- Ja ► Als u alle manieren waarop uw rugklachten uw leven beïnvloedt bekijkt, hoe gaat het dan met u in de afgelopen week?



**5. Pijn**

- De volgende vraag gaat over pijn. Op de lijn hieronder betekent helemaal links geen pijn en helemaal rechts de ergste pijn die men zich kan voorstellen.
- Zet een verticaal streepje door de lijn op de plek die uw antwoord het best weergeeft.

**Hoeveel pijn heeft u de afgelopen week gehad?**

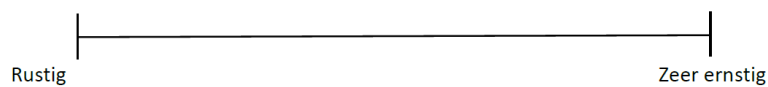




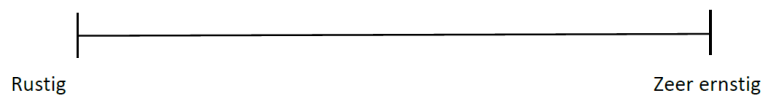
## VAS - RN

- Wij willen u vragen op de meetlijnen aan te geven hoe u de ziekteactiviteit van de patiënt op dit moment beoordeelt.
- Zet een verticaal streepje door de lijn op de plek die uw antwoord het best weergeeft.

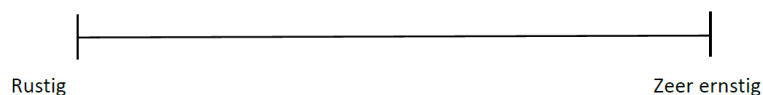
### 1. Hoe beoordeelt u de psoriasis en artritis tezamen van de patiënt?



### 2. Hoe beoordeelt u de artritis van de patiënt?



### 3. Hoe beoordeelt u de psoriasis van de patiënt?



### 4. Wordt de patiënt vandaag ook door de reumatoloog gezien?

- Ja    ► S.v.p. reumatoloog "VAS-reumatoloog" op papier in laten vullen. Dank!
- Nee



## HAQ

We zijn geïnteresseerd in hoe uw ziekte van invloed is op uw functioneren in het dagelijks leven.

- **Kruis het antwoord aan dat het best beschrijft wat u meestal kon doen IN DE AFGELOPEN WEEK:**

	zonder ENIGE moeite	met ENIGE moeite	met VEEL moeite	ONMOGELIJK uit te voeren
<b>AANKLEDEN &amp; VERZORGING</b>				
Kunt u: - Uzelf aankleden, inclusief veters strikken en knopen dichtmaken?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- Uw haar wassen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>OPSTAAN</b>				
Kunt u: - Opstaan vanuit een rechte stoel?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- In en uit bed komen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>ETEN</b>				
Kunt u: - Vlees snijden?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- Een vol kopje of glas naar de mond brengen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- Een nieuw pak melk openen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>LOPEN</b>				
Kunt u: - Buitenshuis op vlak terrein wandelen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- Vijf traptreden oplopen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

- **Kruis aan welke HULPMIDDELEN u gewoonlijk gebruikt voor bovenstaande activiteiten:**

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Ik gebruik geen hulpmiddelen<br><input type="checkbox"/> Wandelstok<br><input type="checkbox"/> Rollator / Looprekje<br><input type="checkbox"/> Krukken<br><input type="checkbox"/> Rolstoel | <input type="checkbox"/> Hulpmiddelen, gebruikt bij het aankleden (knopenhaakje, kousenaantrekker, schoenlepel met lange steel etc.)<br><input type="checkbox"/> Aangepast bestek<br><input type="checkbox"/> Speciale of aangepaste stoel<br><input type="checkbox"/> Overig, nl: |
|--|--|

- **Kruis elke categorie aan waarvoor u gewoonlijk HULP VAN ANDEREN nodig heeft:**

- 
- Aankleden / Verzorging
- 
- 
- Opstaan
- 
- 
- Eten
- 
- 
- Lopen
- 
- 
- Ik word nergens bij geholpen



F3P4 - W452

- **Kruis het antwoord aan dat het best beschrijft wat u meestal kon doen IN DE AFGELOPEN WEEK:**

	zonder ENIGE moeite	met ENIGE moeite	met VEEL moeite	ONMOGELIJK uit te voeren
<b>HYGIENE</b>				
Kunt u: - Zelf uw lichaam wassen en afdrogen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- In en uit bad komen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- Op en van het toilet komen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>REIKEN</b>				
Kunt u: - Iets van ongeveer 2½ kg (bijv. een zak aardappelen of rijst) van net boven uw hoofd pakken?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- Voorover buigen om kleren van de vloer op te rapen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>GRIJPKRACHT</b>				
Kunt u: - Auto-portieren openen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- Dekfels van potjes die al eens geopend zijn, losdraaien?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- Een kraan open- en dichtdraaien?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>ACTIVITEITEN</b>				
Kunt u: - Boodschappen doen en winkelen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- In en uit een auto komen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- Klusjes doen, zoals stofzuigen of in de tuin werken?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

- **Kruis aan welke HULPMIDDELEN u gewoonlijk gebruikt voor bovenstaande activiteiten:**

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Ik gebruik geen hulpmiddelen                       | <input type="checkbox"/> Hulpmiddelen met lange steel (om ergens bij te kunnen) |
| <input type="checkbox"/> Verhoogd toilet                                    | <input type="checkbox"/> Hulpmiddelen met lange steel in de badkamer            |
| <input type="checkbox"/> Douchestoel, douchezitje, badplank                 | <input type="checkbox"/> Overig, nl: _____                                      |
| <input type="checkbox"/> Opener voor potten (als de pot al eens geopend is) |   |
| <input type="checkbox"/> Beugels of steunen in badkuip of douche            |   |

- **Kruis elke categorie aan waarvoor u gewoonlijk HULP VAN ANDEREN nodig heeft:**

- Wassen en toiletbezoek
- Naar voorwerpen reiken
- Voorwerpen pakken en openen
- Boodschappen doen en klussen
- Ik word nergens bij geholpen

► **Einde vragenlijst. Hartelijk dank voor het invullen!**



**PSAID**

- We willen dat u aangeeft in welke mate uw artritis psoriatica uw gezondheid beïnvloedt.
- Geef alstublieft aan hoe u zich voelde in de afgelopen week.

**1. Pijn**

Omcirkel het getal dat het beste de pijn beschrijft die u voelde als gevolg van uw artritis psoriatica gedurende de afgelopen week.

*geen* 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 *extreem*

**2. Vermoeidheid**

Omcirkel het getal dat het beste de mate van vermoeidheid beschrijft die u voelde als gevolg van uw artritis psoriatica gedurende de afgelopen week.

*geen* 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 *volledig*  
*vermoeidheid* *uitgeput*

**3. Huidproblemen**

Omcirkel het getal dat het beste de huidproblemen (inclusief jeuk) beschrijft die u ondervond als gevolg van uw artritis psoriatica gedurende de afgelopen week.

*geen* 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 *extreem*

**4. Werk en/of vrije tijd**

Omcirkel het getal dat het beste de moeilijkheden beschrijft die u ondervond om volwaardig deel te nemen aan werk- en/of vrije tijdsactiviteiten als gevolg van uw artritis psoriatica gedurende de afgelopen week.

*geen* 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 *extreem*

5IWC-7NRH

**5. Lichamelijk functioneren**

Omcirkel het getal dat het beste de moeilijkheden met dagelijkse lichamelijke activiteiten beschrijft die u ondervond als gevolg van uw artritis psoriatica gedurende de afgelopen week.

*geen* 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 *extreme*  
*moeilijkheden* *moeilijkheden*

**6. Ongemak**

Omcirkel het getal dat het beste het gevoel van ongemak en ergernis bij alledaagse activiteiten beschrijft als gevolg van uw artritis psoriatica in de afgelopen week.

*geen* 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 *extreem*

**7. Slaap**

Omcirkel het getal dat het beste de slaapproblemen (bijv. uw nachtrust) beschrijft die u ondervond als gevolg van uw artritis psoriatica gedurende de afgelopen week

*geen* 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 *extreem*  
*probleem* *probleem*

**8. Omgaan met uw ziekte**

Kijkend naar uw artritis psoriatica in het algemeen, hoe goed kon u met uw ziekte omgaan gedurende de afgelopen week?

*heel* 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 *heel*  
*goed* *slecht*

**9. Angst, bezorgdheid en onzekerheid**

Omcirkel het getal dat het beste de mate van angst, bezorgdheid en onzekerheid (bijv. over de toekomst, behandelingen, angst voor eenzaamheid) beschrijft die u ondervond als gevolg van uw artritis psoriatica gedurende de afgelopen week.

*geen* 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 *extreem*

5IWC-7NRH

#### 10. Schaamte

Uw artritis psoriatica in het algemeen genomen, omcirkel het getal dat het beste de mate van schaamte beschrijft die u ondervond als gevolg van de zichtbaarheid van uw ziekte gedurende de afgelopen week.

*geen* 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 *extreem*

#### 11. Sociale activiteiten

Omcirkel het getal dat het beste de problemen beschrijft die u had om volledig aan sociale activiteiten deel te nemen (inclusief relaties met familie en vrienden) als gevolg van uw artritis psoriatica gedurende de afgelopen week.

*geen* 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 *extreem*

#### 12. Depressie en/of neerslachtigheid

Omcirkel het getal dat het beste de mate van depressie en/of neerslachtigheid beschrijft die u ondervond als gevolg van uw artritis psoriatica gedurende de afgelopen week.

*geen* 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 *extreem*

► **Einde vragenlijst. Hartelijk dank voor het invullen!**



### SF-36\_FU T3-36

- Deze vragenlijst gaat over uw algemene gezondheid.

#### 1. Hoe zou u over het algemeen uw gezondheid noemen?

- Uitstekend
- Zeer goed
- Goed
- Matig
- Slecht

#### 2. Hoe beoordeelt u NU uw gezondheid over het algemeen, vergeleken met 3 maanden geleden?

- Veel beter dan 3 maanden geleden
- Wat beter NU dan 3 maanden geleden
- Ongeveer hetzelfde NU dan 3 maanden geleden
- Wat slechter NU dan 3 maanden geleden
- Veel slechter NU dan 3 maanden geleden

#### 3. De volgende vragen gaan over bezigheden die u misschien doet op een doorsnee dag.

Wordt u door uw gezondheid OP DIT MOMENT beperkt bij uw bezigheden?

Zo ja, in welke mate?

	Ja, ernstig beperkt	Ja, een beetje beperkt	Nee, helemaal niet beperkt
<b>Forse inspanning</b> , zoals hardlopen, tillen van zware voorwerpen, een veeleisende sport beoefenen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Matige inspanning</b> , zoals een tafel verplaatsen, stofzuigen, zwemmen of fietsen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Boodschappen tillen of dragen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Een paar</b> trappen oplopen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Eén</b> trap oplopen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bukken, knielen of hurken	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Meer dan een kilometer</b> lopen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Een paar honderd meter</b> lopen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ongeveer <b>honderd meter</b> lopen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Uzelf wassen of aankleden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

5IWC-7NRH

4. Heeft u in de **AFGELOPEN 4 WEKEN** een van de volgende problemen bij uw werk of andere dagelijkse bezigheden gehad, ten gevolge van uw **lichamelijke gezondheid**?

	Altijd	Meestal	Soms	Zelden	Nooit
U besteedde <b>minder tijd</b> aan werk of andere bezigheden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
U heeft <b>minder bereikt</b> dan u zou willen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
U was beperkt in het <b>soort</b> werk of andere bezigheden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
U had <b>moete</b> om uw werk of andere bezigheden uit te voeren (het kostte u bijv. extra inspanning)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

5. Heeft u in de **AFGELOPEN 4 WEKEN** een van de volgende problemen ondervonden bij uw werk of andere dagelijkse bezigheden ten gevolge van **emotionele problemen** (zoals depressieve of angstige gevoelens)?

	Altijd	Meestal	Soms	Zelden	Nooit
U besteedde <b>minder tijd</b> aan werk of andere bezigheden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
U heeft <b>minder bereikt</b> dan u zou willen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
U deed uw werk of andere bezigheden niet zo <b>zorgvuldig</b> als gewoonlijk	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

6. In hoeverre hebben uw **lichamelijke gezondheid** of **emotionele problemen** u gedurende de **AFGELOPEN 4 WEKEN** gehinderd in uw normale omgang met familie, vrienden, burens of bij activiteiten in groepsverband?

- Helemaal niet
- Enigszins
- Nogal
- Veel
- Heel erg veel

5 IWC-7NRH

**7. Hoeveel lichamelijke pijn heeft u de AFGELOPEN 4 WEKEN gehad?**

- Geen
- Heel licht
- Licht
- Nogal
- Ernstig
- Heel ernstig

**8. In welke mate bent u de AFGELOPEN 4 WEKEN door pijn gehinderd in uw normale werk (zowel buitenshuis als huishoudelijk werk)?**

- Helemaal niet
- Een klein beetje
- Nogal
- Veel
- Heel erg veel

**Deze vragen gaan over hoe u zich voelt en hoe het met u ging in de AFGELOPEN 4 WEKEN.  
Wilt u a.u.b. bij elke vraag het antwoord geven dat het best benadert hoe u zich voelde.  
Hoe vaak gedurende de AFGELOPEN 4 WEKEN.....**

	Altijd	Meestal	Soms	Zelden	Nooit
Voelde u zich levenslustig?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Was u erg zenuwachtig?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zat u zo in de put dat niets u kon opvrolijken?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Voelde u zich rustig en tevreden?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Had u veel energie?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Voelde u zich somber en neerslachtig?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Voelde u zich uitgeput?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Was u gelukkig?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Voelde u zich moe?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

5 IWC - 7NRH

**9. Hoe vaak hebben uw lichamelijke gezondheid of emotionele problemen u gedurende de AFGELOPEN 4 WEKEN gehinderd bij uw sociale activiteiten (zoals vrienden of familie bezoeken, enz)?**

- Altijd
- Meestal
- Soms
- Zelden
- Nooit

**10. Hoe juist of onjuist is elk van de volgende uitspraken voor u?**

	Volkomen juist	Grotendeels juist	Weet ik niet	Grotendeels onjuist	Volkomen onjuist
Ik lijk wat gemakkelijker ziek te worden dan andere mensen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ik ben even gezond als andere mensen die ik ken	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ik verwacht dat mijn gezondheid achteruit zal gaan	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mijn gezondheid is uitstekend	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

► **Einde vragenlijst. Hartelijk dank voor het invullen!**





## EQ-5D-5L

- Zet bij iedere groep in de lijst hieronder een kruisje in het hokje dat het best past bij uw gezondheid **VANDAAG**.

### MOBILITEIT

- Ik heb geen problemen met lopen
- Ik heb een beetje problemen met lopen
- Ik heb matige problemen met lopen
- Ik heb ernstige problemen met lopen
- Ik ben niet in staat om te lopen

### ZELFZORG

- Ik heb geen problemen met mijzelf wassen of aankleden
- Ik heb een beetje problemen met mijzelf wassen of aankleden
- Ik heb matige problemen met mijzelf wassen of aankleden
- Ik heb ernstige problemen met mijzelf wassen of aankleden
- Ik ben niet in staat mijzelf te wassen of aan te kleden

### DAGELIJKSE ACTIVITEITEN

*(bijv. werk, studie, huishouden, gezins- en vrijetijdsactiviteiten)*

- Ik heb geen problemen met mijn dagelijkse activiteiten
- Ik heb een beetje problemen met mijn dagelijkse activiteiten
- Ik heb matige problemen met mijn dagelijkse activiteiten
- Ik heb ernstige problemen met mijn dagelijkse activiteiten
- Ik ben niet in staat mijn dagelijkse activiteiten uit te voeren

### PIJN/ONGEMAK

- Ik heb geen pijn of ongemak
- Ik heb een beetje pijn of ongemak
- Ik heb matige pijn of ongemak
- Ik heb ernstige pijn of ongemak
- Ik heb extreme pijn of ongemak

### ANGST/SOMBERHEID

- Ik ben niet angstig of somber
- Ik ben een beetje angstig of somber
- Ik ben matig angstig of somber
- Ik ben erg angstig of somber
- Ik ben extreem angstig of somber

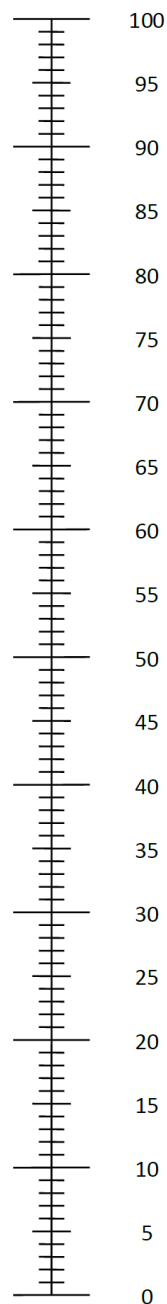
5 IWC-7NRH

- We willen weten hoe goed of slecht uw gezondheid **VANDAAG** is.
- Deze meetschaal loopt van 0 tot 100.
- 100 staat voor de beste gezondheid die u zich kunt voorstellen. 0 staat voor de slechtste gezondheid die u zich kunt voorstellen.
- Markeer een X op de meetschaal om aan te geven hoe uw gezondheid VANDAAG is.
- Noteer het getal waarbij u de X heeft geplaatst in onderstaand vakje.

UW GEZONDHEID VANDAAG =

► **Einde vragenlijst. Hartelijk dank voor het invullen!**

De beste gezondheid die u zich kunt voorstellen



De slechtste gezondheid die u zich kunt voorstellen

**WPAI**

**Met de volgende vragen wil men bepalen wat de invloed is van uw artritis psoriatica op uw vermogen om te werken en om uw gewone dagelijkse bezigheden uit te voeren. Zet zoals aangegeven een streepje op de lijn of vul de lege ruimte in.**

**1. Hebt u op dit moment een baan (werkt u tegen betaling)?**

- Ja
- Nee ► ga door naar vraag 6

De volgende vragen gaan over **de afgelopen zeven dagen**, exclusief vandaag.

**2. Hoeveel uur was u tijdens de afgelopen zeven dagen afwezig van uw werk vanwege problemen met in verband met uw artritis psoriatica?**

Reken hierbij de uren die u gemist hebt omdat u ziek was, later op het werk kwam, vroeger wegging enz. omdat u problemen had in verband met uw artritis psoriatica. Reken hier de tijd die u gemist hebt omdat u aan deze studie deelneemt niet bij.

\_\_\_\_\_ uren

**3. Hoeveel uur was u tijdens de afgelopen zeven dagen afwezig van uw werk vanwege een andere reden, zoals vakantie, verlof of om deel te nemen aan dit onderzoek?**

\_\_\_\_\_ uren

**4. Hoeveel uur hebt u tijdens de afgelopen zeven dagen gewerkt?**

\_\_\_\_\_ uren

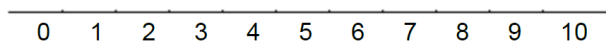
Indien "0" ► ga door naar vraag 6

**5. Hoezeer heeft uw artritis psoriatica tijdens de afgelopen zeven dagen uw productiviteit beïnvloed terwijl u aan het werk was?**

Denk aan dagen waarop uw werd beperkt in de hoeveelheid of het soort werk dat u kon doen, dagen waarop u minder presteerde dan u zou willen, of dagen waarop u uw werk niet zo zorgvuldig kon doen als gewoonlijk. Indien uw artritis psoriatica weinig invloed had op uw werk, kies dan een laag getal. Kies een hoog getal wanneer uw artritis psoriatica veel invloed hadden op uw werk.

**Denk alleen aan de mate waarin uw artritis psoriatica uw productiviteit beïnvloedde terwijl u werkte.**

Mijn artritis psoriatica had geen invloed op mijn dagelijkse activiteiten



OMCIRKEL EEN GETAL

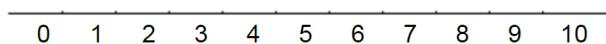
Door mijn artritis psoriatica kon ik mijn dagelijkse activiteiten niet meer uitvoeren

**6. Hoezeer heeft uw artritis psoriatica tijdens de afgelopen zeven dagen uw vermogen beïnvloed uw normale dagelijkse bezigheden, buiten uw baan, uit te voeren?**

Met normale bezigheden bedoelen we de activiteiten die u gewoonlijk uitvoert zoals huishoudelijk werk, winkelen, voor de kinderen zorgen, lichaamsbeweging, studeren enz. Denk aan de momenten waarop u beperkt werd in de hoeveelheid of soort activiteiten die u kon doen en minder bereikte dan u gewild had. Indien uw artritis psoriatica weinig invloed had op uw activiteiten, kies dan een laag getal. Kies een hoog getal wanneer uw artritis psoriatica veel invloed hadden op uw activiteiten.

**Denk alleen aan de mate waarin uw artritis psoriatica uw vermogen om uw dagelijkse activiteiten uit te voeren buiten uw baan, heeft beïnvloed.**

Mijn artritis psoriatica had geen invloed op mijn dagelijkse activiteiten



OMCIRKEL EEN GETAL

Door mijn artritis psoriatica kon ik mijn dagelijkse activiteiten niet meer uitvoeren

► **Einde van de vragenlijst. Hartelijk dank voor het invullen!**

## PHQ-9

Hoe vaak hebt u de gedurende afgelopen 2 weken last gehad van een van de volgende problemen:

	Helemaal niet	Meerdere dagen	Meer dan de helft van de dagen	Bijna elke dag
1. Weinig interesse of plezier in activiteiten	0	1	2	3
2. U neerslachtig, depressief of wanhopig voelen	0	1	2	3
3. Moeilijk inslapen, moeilijk doorslapen of te veel slapen	0	1	2	3
4. U moe voelen of een gebrek aan energie hebben	0	1	2	3
5. Weinig eetlust of overmatig eten	0	1	2	3
6. Een slecht gevoel hebben over uzelf, het gevoel hebben dat u een mislukking bent, of het gevoel hebben dat u zichzelf of uw familie teleurgesteld heeft	0	1	2	3
7. Moeite hebben om u te concentreren, bijvoorbeeld bij het lezen van de krant of bij het kijken van tv	0	1	2	3
8. Zo traag bewegen of zo langzaam spreken dat andere mensen dit opgemerkt hebben? Of het tegenovergestelde: zo zenuwachtig of rusteloos zijn dat u veel meer beweegt dan gebruikelijk	0	1	2	3
9. De gedachte dat u beter dood zou kunnen zijn of de gedachte uzelf op een bepaalde manier pijn te doen	0	1	2	3

(Totale score \_\_\_\_ = \_\_\_\_ + \_\_\_\_ + \_\_\_\_)

Wanneer u een of meerdere problemen heeft aangevinkt, **hoe moeilijk** maakten deze problemen het dan voor u om uw werk of uw taken in en om het huis te doen, of om met andere mensen om te gaan?

Helemaal niet moeilijk	Enigszins moeilijk	Erg moeilijk	Extreem moeilijk
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

► Einde van de vragenlijst. Hartelijk dank voor het invullen!



## LIFE EVENTS

### Life events in de afgelopen 12 maanden:

*Meerdere antwoorden mogelijk*

- Geen
- Kind geboren
- Miskraam gehad
- Overlijden partner
- Overlijden kind
- Overlijden (schoon-)vader of – moeder, broer, zus of goede vriend(in)
- Scheiding / relatiebreuk
- Zelf werkloos geworden
- Partner werkloos geworden
- Zelf ongeval / ernstige ziekte
- Ongeval / ernstige ziekte van gezinslid
- Verhuizing
- Belangrijke achteruitgang financiële positie
- Andere, nl \_\_\_\_\_



**MCQ**

- Wij willen graag weten met welke dokters u in de afgelopen 3 maanden een afspraak had. Het gaat om afspraken voor uzelf. Ook andere zorgverleners tellen mee. Bijvoorbeeld de fysiotherapeut.
- Welke afspraken tellen mee?
  - Controles
  - Afspraken omdat u een lichamelijke of psychische klacht had
  - Afspraken waarbij de dokter bij u thuis kwam
  - Telefonische afspraken
  - Telefoontjes met de receptenlijn
- Wat telt niet mee?
  - Afspraken voor een ander, bijvoorbeeld voor uw kind
  - Telefoontjes om een afspraak te maken
- Weet u niet precies hoeveel afspraken het waren? Schrijf dan op hoeveel het er ongeveer waren.

**1. Hoeveel afspraken had u in de afgelopen 3 maanden met uw huisarts?**

- Geen enkele afspraak
- In totaal ..... afspraken

**2. Hoeveel afspraken had u in de afgelopen 3 maanden met een fysiotherapeut? Of met een caesartherapeut, therapeut mensendieck of een manueel therapeut?**

Tel alle afspraken met deze therapeuten bij elkaar op.

- Geen enkele afspraak
- In totaal ..... afspraken

**3. Hoeveel afspraken had u in de afgelopen 3 maanden met een ergotherapeut?**

- Geen enkele afspraak
- In totaal ..... afspraken

F3P4-W452

**4. Hoeveel afspraken had u in de afgelopen 3 maanden met een diëtist?**

- Geen enkele afspraak
- In totaal ..... afspraken

**5. Hoeveel afspraken had u in de afgelopen 3 maanden met een psycholoog? Of met een psychotherapeut of psychiater?**

Tel alle afspraken met deze zorgverleners bij elkaar op.

- Geen enkele afspraak
- In totaal ..... afspraken

**6. Hoeveel afspraken had u in de afgelopen 3 maanden met de bedrijfsarts?**

- Geen enkele afspraak
- In totaal ..... afspraken

**7. Bent u de afgelopen 3 maanden bij een alternatief arts of therapeut (zoals homeopaat, acupuncturist) geweest?**

- Nee
- Ja

## **POLIKLINIEK**

**8. Had u in de afgelopen 3 maanden een afspraak bij de polikliniek van het ziekenhuis?**

Het gaat om afspraken voor uzelf met een dokter. Bijvoorbeeld met de cardioloog, reumatoloog of neuroloog.

- Nee ► Ga verder naar 'Dagbehandeling' (vraag 10 op pag. 4)
- Ja



F3P4-W452

**9. Bij welke soorten dokters bent u in de afgelopen 3 maanden in het ziekenhuis geweest?  
En hoe vaak?**

<b>Bij welke soort dokter bent u in het ziekenhuis geweest?</b> Voorbeeld: cardioloog	<b>Hoe vaak bent u in de afgelopen 3 maanden bij deze dokter geweest?</b> Voorbeeld: 2 keer
.....	..... keer
.....	..... keer
.....	..... keer
.....	..... keer
.....	..... keer
.....	..... keer
.....	..... keer
.....	..... keer

F3P4-W452

## DAGBEHANDELING

**10. Bent u in de afgelopen 3 maanden overdag in het ziekenhuis geweest voor een behandeling?** U bleef dus niet slapen. U kwam bijvoorbeeld voor een bloedtransfusie, nierdialyse of chemokuur.

- Nee ► **einde vragenlijst, hartelijk dank voor het invullen**
- Ja

NB Bent u opgenomen geweest in het ziekenhuis (u moest blijven slapen) dan zal de reumaverpleegkundige tijdens uw bezoek u hier meer over vragen.

**11. Voor welke soort behandeling was dit? En hoe vaak?**

<b>Voor welke soort behandeling bent u overdag in het ziekenhuis geweest?</b>  Voorbeeld: bloedtransfusie	<b>Hoe vaak bent u in de afgelopen 3 maanden voor deze behandeling naar het ziekenhuis geweest?</b>  Voorbeeld: 3 keer
.....	..... keer
.....	..... keer
.....	..... keer
.....	..... keer
.....	..... keer

F3P4-W452

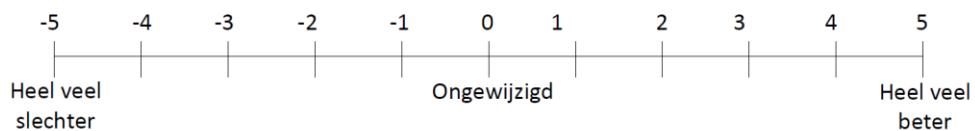
### OPMERKINGEN

Heeft u nog opmerkingen? Schrijft u deze dan hieronder op.

► **Einde vragenlijst. Hartelijk dank voor het invullen!**

**GRCQ**

**Met betrekking tot artritis psoriatica, hoe zou u uw gezondheid op dit moment omschrijven in vergelijking met de afgelopen week?**



► **Einde van de vragenlijst. Hartelijk dank voor het invullen!**

## PSS

De vragen in onderstaande vragenlijst gaan over uw gevoelens en gedachten gedurende de afgelopen maand. U wordt gevraagd om voor elke vraag aan te geven hoe vaak u op een bepaalde manier dacht of hoe vaak u zich op een bepaalde manier voelde. Alhoewel sommige vragen op elkaar lijken, bestaan er weldegelijk verschillen en dient u elke vraag als een aparte vraag te behandelen. De beste aanpak is daarom om een vraag relatief snel te beantwoorden. Dat wil zeggen, probeer niet te tellen hoe vaak u zich op een bepaalde manier hebt gevoeld, maar markeer het alternatief dat het dichtst bij een redelijke schatting komt.

**Geef voor elke vraag hoe vaak u gedurende afgelopen op een bepaalde manier dacht of hoe vaak u zich op een bepaalde manier voelde**

	0 - Nooit	1 - Zelden	2 - Soms	3 - Vaak	4 – Zeer vaak
1. Hoe vaak raakte u gedurende de afgelopen maand van slag om iets dat onverwacht gebeurde?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. Hoe vaak had u gedurende de afgelopen maand het gevoel dat het u niet lukte om alles onder controle te houden?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. Hoe vaak hebt u zich gedurende de afgelopen maand nerveus en gestrest gevoeld?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. Hoe vaak had u gedurende de afgelopen maand het gevoel dat u uw persoonlijke problemen aankon?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. Hoe vaak had u gedurende de afgelopen maand het gevoel dat de dingen op uw manier gingen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. Hoe vaak u gedurende de afgelopen maand ervaren dat u niet alle dingen aankon die u te doen had?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. Hoe vaak hebt u uw ergernissen gedurende de afgelopen maand moeten inhouden?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. Hoe vaak hebt u gedurende de afgelopen maand het gevoel gehad dat u alles onder controle had?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. Hoe vaak hebt u zich gedurende de afgelopen maand opgewonden over dingen waarop u geen invloed had?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10. Hoe vaak hebt u gedurende de afgelopen maand ervaren dat moeilijkheden zich zo hoog opstapelden dat u het niet meer aankon?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

► Einde van de vragenlijst. Hartelijk dank voor het invullen!

## Appendix II Ethical approvals

Appendix letters of approval:

- II.1.1: Initial letter of approval by the MREC Erasmus MC (sponsor)– Netherlands: required for first patient inclusion
- II.1.2: Letters of amendments approval by the MREC Erasmus MC (sponsor) – Netherlands: required for first patient inclusion
- II.1.3: Letter of approval by the local site ASZ which included first patient – Netherlands: required for first patient inclusion
- II.1.4: Letter/proof of initial approval by the 5 other local sites in the Netherlands. Letters/proof of amendments approval are available upon request.
- II.2.1: Letters of approval by the HRA and Health and Care Research Wales – UK
- II.2.2: Letter/proof of initial approval by local sites in UK.
- II.3: Letter of approval by the MREC Hipokrateion Hospital Thessaloniki – Greece
- II.4: Letter of approval by local site Unidade Local da Saúde de Santa Maria – Portugal

## II.1 Netherlands

### II.1.1. Initial letter of approval from the MREC Erasmus MC for iPROLEPSIS-PDPID study



Medisch Ethische Toetsings Commissie  
Erasmus MC

Dr. J.J. Luime  
Afdeling: Reumatologie  
Erasmus MC

Telefoon +31 107033625  
Kamernummer Ae-337  
E-mail metc@erasmusmc.nl  
Oms kenmerk MEC-2023-0470  
Datum 6 november 2023

**Titel onderzoek:** PsA digital phenotyping and inflammation drivers study

MEC-nummer: MEC-2023-0470  
NL-nummer: NL84429.078.23

Betreft: Positief primair besluit

Geachte heer, mevrouw,

De Medisch Ethische Toetsings Commissie Erasmus MC stuurt bijgaand het positief primair besluit over bovengenoemd onderzoek. De overwegingen zijn vermeld in het besluit.

De METC Erasmus MC verleent haar goedkeuring aan het onderzoek voor uitvoering in de in het besluit vermelde centra.

Voordat met de uitvoering van het onderzoek in het Erasmus MC gestart mag worden, dient u in het bezit te zijn van toestemming voor de uitvoering van het onderzoek door het afdelingshoofd. De commissie hoeft hiervan geen kopie te ontvangen.

Voordat met de uitvoering van het onderzoek in de in het besluit vermelde overige centra gestart mag worden, dient u in het bezit te zijn van toestemming voor de uitvoering van het onderzoek door de Raad van Bestuur / Directie van het betreffende centrum. De commissie hoeft hiervan geen kopie te ontvangen.

Er mag pas gestart worden met de uitvoering van het onderzoek, nadat de Clinical Trial Agreement (CTA) door alle partijen getekend is. De METC Erasmus MC ontvangt graag een kopie van de getekende CTA.

Met vriendelijke groet,  
namens de Medisch Ethische Toetsings Commissie Erasmus MC,

Mw. mr. C.P. Bron-van Vliet  
Secretaris

**Postadres**  
Postbus 2040  
3000 CA Rotterdam

**Bezoekadres**  
Dr. Molewaterplein 40  
3015 GD Rotterdam

**Contact & route**  
[www.erasmusmc.nl](http://www.erasmusmc.nl)

**Voorzitter**  
Prof. dr. J.J. Cornelissen

Vice voorzitters  
Prof. dr. H.J. Metselaar  
Prof. dr. H.W. Tilanus

**Secretarissen**  
Mw. mr. C.P. Bron-van Vliet  
Mw. dr. A.A. Duizendstra  
Mw. mr. M.H.H.A. Kirkele-Breukers  
Mw. mr. M. van Loon  
Mw. dr. F.M. Spoelstra  
Mw. ing. W.C.M. Tielemans  
Mw. D. van Rooij-Meijer Boom

**Secretarissen**  
Mw. A. de Jong  
Mw. S. Sneevliet  
Mw. K. Jansen

Het secretariaat is geopend  
van maandag tot en met vrijdag  
van 08.30 uur tot 17.00 uur

## BESLUIT

### Primaire beoordeling

<b>NL nummer</b>	NL84429.078.23	<b>METC nummer</b>	MEC-2023-0470
<b>Titel onderzoek</b>	PsA digital phenotyping and inflammation drivers study		
<b>Type onderzoek</b>	Overig		

**Contactgegevens:** Dr. J.J. Luime

**Verrichter:** Erasmus MC

#### Besluit

De Medisch Ethische Toetsings Commissie Erasmus MC heeft zich, op grond van artikel 2, tweede lid, sub a van de Wet medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO), beraden over bovenstaand onderzoeksdossier.

**De commissie oordeelt positief over de uitvoering van het onderzoek in de volgende centra:**

Naam deelnemend centrum	Naam hoofdonderzoeker
Amphia Ziekenhuis te Breda	Dr. J. Bijsterbosch
Albert Schweizer Ziekenhuis te Dordrecht	Dr. I. Techtverikov
Admiraal de Ruyter Ziekenhuis te Goes	Dr. J. van der Kaap
Maasstad Ziekenhuis te Rotterdam	Dr. M. Kok
Erasmus MC te Rotterdam	Dr. J.J. Luime
Reinier de Graaf Groep te Delft	Dr. P. Kok

De commissie gaat ervan uit dat u de deelnemende centra op de hoogte stelt.

#### Documenten

Het besluit is gebaseerd op de documenten die in bijlage 1 zijn vermeld.

#### Achtergrond

Op 3-8-2023 is het onderzoeksdossier volledig ter beoordeling bij de METC Erasmus MC ingediend. Het onderzoeksdossier is besproken in de vergaderingen van de METC op 5-9-2023 en 17-10-2023.

Naar aanleiding van de toetsing heeft de commissie vragen gesteld en opmerkingen voorgelegd aan de indiener. De vragen en opmerkingen zijn naar tevredenheid beantwoord en de documenten correct aangepast.

#### Overwegingen

De METC Erasmus MC is van oordeel dat aan de voorwaarden in artikel 3, eerste lid, onder a t/m m, van de WMO is voldaan.



De commissie heeft de in bijlage 1 vermelde Onderzoeksverklaring (en)/Verklaring Geschiktheid Onderzoeksinstellingen (VGO) bekeken. Zij heeft geconstateerd dat is voldaan aan de voorwaarden in artikel 3, onderdeel f van de WMO.

De commissie is van oordeel dat het onderzoeksprotocol in een toestemmingsprocedure voorziet die overeenstemt met artikel 6, eerste en derde lid, van de WMO.

De commissie is van mening dat is voldaan aan de voorwaarden in artikel 6, vijfde t/m negende lid, van de WMO. De proefpersonen (en/of degenen die mede/in hun plaats bevoegd zijn tot het geven van toestemming voor deelname aan het onderzoek) worden op gepaste, volledige en begrijpelijke wijze schriftelijk over het onderzoek geïnformeerd en over de mogelijkheid om de toestemming te allen tijde in te trekken.

### **Verzekeringen**

De METC Erasmus MC verleent ontheffing van de verplichting een proefpersonenverzekering af te sluiten, die de door het onderzoek veroorzaakte schade van de proefpersoon dekt. De commissie is van oordeel, dat aan dit onderzoek voor de proefpersoon naar zijn aard geen risico's of nauwelijks risico's zijn verbonden.

De commissie heeft geconstateerd dat een aansprakelijkheidsverzekering is afgesloten zoals bepaald in artikel 7, negende lid, van de WMO.

### **De METC Erasmus MC wijst op de voorwaarden en verplichtingen die in bijlage 2 zijn vermeld.**

Met vriendelijke groet,  
namens de Medisch Ethische Toetsings Commissie Erasmus MC,



Mw.mr. C.P. Bron-van Vliet  
Secretaris

### **Beroepsprocedure**

Tegen dit besluit kan een belanghebbende op grond van artikel 23 van de WMO binnen zes weken na de dag waarop het besluit is bekend gemaakt, administratief beroep instellen bij de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). Het beroepschrift dient u te adresseren aan CCMO, Postbus 16302, 2500 BH Den Haag.

### **Bijlagen:**

1. Documenten
2. Voorwaarden en verplichtingen
3. Certificaat aansprakelijkheidsverzekering Erasmus MC d.d. januari 2022

## Bijlage 1 Documenten

B1. ABR form NL84429.078.23_v1.0_October 25 2023
C1. Research protocol NL84429.078.23_V3.0_October 25 2023
E1_E2. Subject information sheet and informed consent form research subjects NL84429.078.23 (anders)_V6.0_November 3 2023_Clean
E1_E2. Subject information sheet and informed consent form research subjects NL84429.078.23 (Netherlands)_V6.0_November 3 2023_clean
F1 Questionnaires NL84429.078.23_V2.0_Oct 25 2023
H2. CV hoofdonderzoeker Erasmus MC J.J. Luime_v1.0_12-07-2023.pdf
H1. CV onafhankelijk deskundige_PLA van Daele_v1.0_July 28 2022.pdf
I1. List of participating centres _V3.0_October 25 2023
I2. Research declaration ASZ NL84429.078.23_V2.0_Oct 04 2023
I2. Research declaration EMC NL84429.078.23_V1.0_Nov 01 2023
I2. Research declaration MSZ NL84429.078.23_V2.0_Oct 25 2023
I2. Research declaration RDGG NL84429.078.23_V1.0_Oct 04 2023
I2. Research declarations ADRZ NL84429.078.23_V2.0_Oct 25 2023
I2. Research declarations Amphia NL84429.078.23_V1.0_Oct 25 2023
I3. CV I Techetverikov (ASZ)_v1.0_May 22 2023
I3. CV J Bijsterbosch (Amphia)_v1.0_October 25 2023
I3. CV J van der Kaap (ADRZ)_v1.0_June 22 2023
I3. CV MR Kok (MSZ)_v1.0_May 24 2023
I3. CV P Kok (RDGG)_v1.0_October 4 2023
K1. Grant Agreement NL84429.078.23 24-11-2022
K3. Consortium Agreement NL84429.078.23_v1.0_July 2022.pdf
K3-template-clinical-trial-agreement-investigator-initiated-research_V1.0_October 4 2023
K6. Risicoclassificatie_v1.0_July 26 2023
R11. Datamanagement plan NL84429.078.23_V3.0_October 25 2023

## Bijlage 2 Voorwaarden en verplichtingen

### **Aanmelding bij CCMO** (alleen bij onderzoeken met medische hulpmiddelen)

Een klinisch onderzoek met een medisch hulpmiddel als bedoeld in de richtlijn betreffende medische hulpmiddelen (93/42/EEG), moet voorafgaand aan de start door de fabrikant worden aangemeld bij de CCMO. Raadpleeg hiervoor de website [www.ccmo.nl](http://www.ccmo.nl) (onderzoekers/soorten onderzoek/onderzoek met medische hulpmiddelen).

### **Advies DSMB** (alleen indien een DSMB is ingesteld)

Indien een advies van de DSMB niet volledig wordt opgevolgd, dient de commissie het advies met toelichting over het niet (volledig) opvolgen van het advies te ontvangen en toestemming te geven voor voortzetting van het onderzoek.

### **Amendementen**

Amendementen dienen ter beoordeling aan de METC Erasmus MC te worden voorgelegd.

### **Anderstalige PIF's**

De commissie beoordeelt geen anderstalige PIF's die in Nederland gebruikt worden. Zij gaat ervan uit dat de verrichter zorgdraagt voor een adequate gecertificeerde vertaling.

### **BROK cursus**

De METC Erasmus MC wijst de onderzoekers erop dat, conform landelijke afspraken, klinisch onderzoekers verplicht zijn de 'Basiscursus regelgeving en organisatie van klinisch onderzoek (BROK) te doorlopen en het bijbehorende certificaat te behalen. Pas daarna mogen zij taken uitvoeren binnen het WMO-plichtig onderzoek.

### **Clinical Trial Agreement**

Er mag pas gestart worden met de uitvoering van het onderzoek, nadat de Clinical Trial Agreement (CTA) door alle partijen getekend is. De METC Erasmus MC ontvangt graag een kopie van de getekende CTA.

### **Einddatum onderzoek**

De commissie dient op de hoogte te worden gesteld van de definitieve einddatum van het onderzoek. De einddatum is de datum waarop de laatste visite bij de laatste proefpersoon plaatsvindt.

Zodra het laatste studiebezoek bij de laatste proefpersoon heeft plaatsgevonden, ontvangt de commissie graag het ingevulde Formulier melding beëindiging studie of het EudraCT formulier "Declaration of the End of Trial Form".

### **Eindrapportage**

De commissie dient op de hoogte te worden gebracht van de resultaten van het onderzoek middels een eindrapport/publicatie.

**Geen bezwaar bevoegde instantie** (alleen indien sprake is van geneesmiddelenonderzoek)

Er kan pas met het onderzoek worden gestart, wanneer eveneens geen bezwaar wordt gemaakt binnen de voorgeschreven termijn door de bevoegde instantie.

**Geldigheid besluit**

Het positieve besluit verliest zijn geldigheid als de inclusie van de eerste proefpersoon niet heeft plaatsgevonden binnen twee jaar nadat dit besluit is genomen.

**Geldigheid verzekering**

In het geval het verzekeringscertificaat tijdens de voortgang van het onderzoek zijn geldigheid verliest, dient aan de commissie tijdig een afschrift van een nieuw geldig certificaat te worden toegestuurd.

Dit is niet nodig voor onderzoek waarvoor het Erasmus MC de proefpersonen verzekert.

**Melding SAE's**

SAE's dienen aan de commissie te worden gemeld.

**Melding SADEs** (alleen bij onderzoek met medische hulpmiddelen)

SADEs dienen aan de commissie te worden gemeld.

**Melding SUSARs en jaarlijkse veiligheidsrapportage** (alleen bij geneesmiddelenonderzoek)

SUSARs en jaarlijkse veiligheidsrapportage dienen aan de commissie te worden gemeld.

**Melding (voortijdige) beëindiging en opschorting**

Beëindiging moet gemeld worden aan de commissie. Voortijdige beëindiging en opschorting van het onderzoek dient, met redenen omkleed, te worden gemeld aan de commissie. Zodra het laatste studiebezoek bij de laatste proefpersoon heeft plaatsgevonden, ontvangt de commissie graag het ingevulde Formulier melding beëindiging studie of het EudraCT formulier "Declaration of the End of Trial Form".

**Startdatum Nederland**

De commissie dient op de hoogte te worden gesteld van de definitieve startdatum van het onderzoek. De startdatum is de datum waarop de inclusie van de eerste proefpersoon in Nederland plaatsvindt.

**Voortgangsrapportage**

Eén jaar na datum van het positief besluit, en ieder jaar daaropvolgend, dient de METC op de hoogte te worden gebracht van de voortgang van de studie middels het formulier Voortgangsrapportage.

*Termijnen en overige uitleg ten aanzien van de indiening van de verschillende documenten aan de METC Erasmus MC vindt u op de website van de CCMO*

**Verzekeringcertificaat**

<b>Polisnummer</b>	626.107.154
<b>Soort verzekering</b>	Aansprakelijkheidsverzekering
<b>Verzekeringnemer</b>	Erasmus Universitair Medisch Centrum
<b>Verzekerde rubrieken</b>	Rubriek A: Algemene en medische aansprakelijkheid Rubriek B: Werkgeversaansprakelijkheid Rubriek C: Productaansprakelijkheid Rubriek D: Milieuaansprakelijkheid Rubriek E: Particuliere aansprakelijkheid
<b>Verzekerde bedragen</b>	Rubriek A t/m E € 5.000.000 als maximum per aanspraak, met een maximum van € 15.000.000 per jaar
<b>Voorwaarden</b>	Polisvoorwaarden Centramed 2022
<b>Ingangsdatum</b>	1 januari 2015
<b>Verzekeringstermijn</b>	De verzekering is aangegaan tot 1 januari 2025 met voortzetting voor termijnen van drie jaar.

Onderlinge Waarborgmaatschappij Centramed B.A.

Zoetermeer, januari 2022



drs. L. van Dijk RC  
directievoorzitter

Mw.mr. C.P. Bron-van Vliet  
Secretaris METC Erasmus MC  
06-11-2023



## II.1.2 Letters of the amendments approval by the MREC Erasmus MC for iPROLEPSIS-PDPID study

### Amendment 1:



Medisch Ethische Toetsings Commissie  
Erasmus MC

Dr. J.J. Luime  
Afdeling: Reumatologie  
Erasmus MC

Telefoon +31 107033625  
Kamernummer Ae-337  
E-mail [metc@erasmusmc.nl](mailto:metc@erasmusmc.nl)  
Oms kenmerk MEC-2023-0470/A-0001  
Datum 8 januari 2024

**Betreft:** MEC-2023-0470 Positief nader besluit amendement A-0001 NL84429.078.23 v02

**Titel onderzoek:** PsA digital phenotyping and inflammation drivers study

Geachte mevrouw Luime,

De Medisch Ethische Toetsings Commissie Erasmus MC heeft op 22 december 2023 kennisgenomen van de onder amendement A-0001 ingediende documenten, behorende bij het bovengenoemde onderzoek.

Het amendement heeft betrekking op de frequentie van het vastleggen van foto's en video's, de versie van de Garmin smartwatch en ze hebben een extra vragenlijst toegevoegd om de digitale geletterdheid te beoordelen.

Het amendement is besproken in het overleg van het dagelijks bestuur d.d. 2 januari 2024. Naar aanleiding daarvan bericht ik u als volgt.

De commissie heeft geen bezwaar tegen deze wijziging(en) en gaat akkoord met de volgende documenten:

- B1. ABR form NL84429.078.23\_v2.0\_December 06 2023
- C1. Research protocol NL84429.078.23\_V4.0\_December 06 2023
- C1. Research protocol NL84429.078.23\_V4.0\_December 06 2023\_Track changes
- E1\_E2. Subject information sheet and informed consent form research subjects NL84429.078.23 (anders)\_ V7.0\_ December 11 2023\_clean
- E1\_E2. Subject information sheet and informed consent form research subjects NL84429.078.23 (anders)\_ V7.0\_ December 11 2023\_Track changes
- E1\_E2. Subject information sheet and informed consent form research subjects NL84429.078.23 (Netherlands)\_ V7.0\_ December 11 2023\_clean
- E1\_E2. Subject information sheet and informed consent form research subjects NL84429.078.23 (Netherlands)\_ V7.0\_ December 11 2023\_Track changes
- F1 Questionnaires (Digital literacy) NL84429.078.23\_v1.0\_December 06 2023

**Postadres**  
Postbus 2040  
3000 CA Rotterdam

**Bezoekadres**  
Dr. Molewaterplein 40  
3015 GD Rotterdam

**Contact & route**  
[www.erasmusmc.nl](http://www.erasmusmc.nl)

**Voorzitter**  
Prof.dr. J.J. Cornelissen

Vice voorzitters  
Prof.dr. H.J. Metselaar  
Prof.dr. H.W. Tilianus

**Secretarissen**  
Mw.mr. C.P. Bron- Van Vliet  
Mw.dr. A.A. Duizendstra  
Mw.mr. M.H.H.A. Kirkels-Breukers  
Mw.mr. M. van Loon  
Mw.dr. F.M. Spoelstra  
Mw.ing. W.C.M. Tielmans  
Mw. D. van Rooij-Meijer Bcomm

**Secretarissen**  
Mw. A. de Jong  
Mw. S. Sneevliet  
Mw. K. Jansen

Het secretariaat is geopend van maandag tot en met vrijdag van 08.30 uur tot 17.00 uur

Pagina 2/2

Ons kenmerk MEC-2023-0470/A-0001

Datum 8 januari 2024



Gezien de aard van het amendement acht de commissie hierover geen lokale adviesronde noodzakelijk. De commissie gaat ervan uit dat de overige deelnemende centra deze stukken ook (hebben) ontvangen.

*Wij ontvangen nog graag de datum waarop de eerste proefpersoon in Nederland in het onderzoek is/wordt geïncorporeerd. Deze datum moet bij Definitieve startdatum worden ingevuld op het Aanmeldformulier.*

Tot slot wijs ik u erop, dat op grond van artikel 23 van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen juncto artikel 7: 1 van de Algemene wet bestuursrecht, degene wiens belang rechtstreeks bij het besluit is betrokken daartegen binnen zes weken na de dag waarop dit besluit bekend is gemaakt, een administratief beroepschrift kan indienen bij de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek. Een dergelijk administratief beroepschrift dient u te adresseren aan: CCMO, Postbus 16302, 2500 BH Den Haag.

Met vriendelijke groet,  
namens de Medisch Ethische Toetsings Commissie Erasmus MC,

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'C.P. Bron-van Vliet', written over a horizontal line.

Mw.mr. C.P. Bron-van Vliet  
Secretaris

**Cc. Digitale verzending:**

CCMO

Amendment 2:



Medisch Ethische Toetsings Commissie  
Erasmus MC

Dr. J.J. Luime  
Afdeling: Reumatologie  
Erasmus MC

Telefoon ++31 107033625  
Kamernummer Ae-337  
E-mail metc@erasmusmc.nl  
Oms kenmerk MEC-2023-0470/A-0002  
Datum 5 maart 2024

**Betreft:** MEC-2023-0470 Positief nader besluit amendement A-0002 NL84429.078.23 v03

**Titel onderzoek:** PsA digital phenotyping and inflammation drivers study

Geachte mevrouw Luime,

De Medisch Ethische Toetsings Commissie Erasmus MC heeft op 28 februari 2024 kennisgenomen van de onder amendement A-0002 ingediende documenten, behorende bij het bovengenoemde onderzoek.

Het amendement heeft betrekking op de volgende wijzigingen:

- Het toevoegen van extra vragen met betrekking tot opvlamming in de secundaire parameters
- Het wijzigen van de typtak
- Het wijzigen van de naam van het deelnemend ziekenhuis in Griekenland
- Het toevoegen van deelnemende centra in Nederland
- Het toevoegen van twee extra vragenlijsten voor de analyse van ontlasting en haarcortisol
- Het uitsluiten van ademhalingsfrequentie van smartwatchgegevens.

Het amendement is besproken in het overleg van het dagelijks bestuur d.d. 5 maart 2024. Naar aanleiding daarvan bericht ik u als volgt.

De commissie heeft geen bezwaar tegen deze wijzigingen en gaat akkoord met de volgende documenten:

- A1. Cover letter NL84429.078.23\_V6.0\_January 31 2024
- B1. ABR form NL84429.078.23\_v3.0\_January 31 2024
- C2. Research protocol NL84429.078.23\_V5.0\_January 31 2024
- C2. Research protocol NL84429.078.23\_V5.0\_January 31 2024\_Track changes
- E1E2. Subject information sheet and informed consent form research subjects NL84429.078.23 (anders)\_ V8.0\_January 31 2024\_clean
- E1E2. Subject information sheet and informed consent form research subjects NL84429.078.23 (anders)\_ V8.0\_January 31 2024\_Track changes
- E1E2. Subject information sheet and informed consent form research subjects NL84429.078.23 (Netherlands)\_ V8.0\_January 31 2024\_clean

**Postadres**  
Postbus 2040  
3000 CA Rotterdam

**Bezoekadres**  
Dr. Molewaterplein 40  
3015 GD Rotterdam

**Contact & route**  
[www.erasmusmc.nl](http://www.erasmusmc.nl)

**Voorzitter**  
Prof.dr. J.J. Cornelissen

Vice voorzitters  
Prof.dr. H.J. Metselaar  
Prof.dr. H.W. Tilanus

**Secretarissen**  
Mw.mr. C.P. Bron- Van Vliet  
Mw.dr. A.A. Duizendstra  
Mw.mr. M.H.H.A. Kirkels-Breukers  
Mw.mr. M. van Loon  
Mw.dr. F.M. Spoelstra  
Mw.ing. W.C.M. Tielemans  
Mw. D. van Rooij-Meijer Bcomm

**Secretaresses**  
Mw. A. de Jong  
Mw. S. Sneevliet  
Mw. K. Jansen

Het secretariaat is geopend van maandag tot en met vrijdag van 08.30 uur tot 17.00 uur



Pagina 2/2

Ons kenmerk MEC-2023-0470/A-0002

Datum 5 maart 2024



E1E2. Subject information sheet and informed consent form research subjects NL84429.078.23 (Netherlands)\_ V8.0\_January 31 2024\_Track changes  
F1. Questionnaires (Gut microbiome analysis) NL84429.078.23\_v1.0\_January 31 2024  
F1. Questionnaires (Hair cortisol analysis) NL84429.078.23\_v1.0\_Jan 31 2024  
I1. List of participating centres \_V4.0\_January 31 2024  
I2. Research declaration SFG NL84429.078.23\_V2.0\_Jan 31 2024  
I2. Research declarations Haga NL84429.078.23\_V1.0\_Jan 31 2024  
I3. CV A Gerards (SFG)\_v1.0\_July 01 2023  
I3. CV Y Ruiterman (Haga)\_v1.0\_Jan 31 2024

Gezien de aard van het amendement acht de commissie hierover geen lokale adviesronde noodzakelijk. De commissie gaat ervan uit dat de overige deelnemende centra deze stukken ook (hebben) ontvangen.

**De commissie gaat akkoord met deelname van het Haga Ziekenhuis te Den Haag en het Franciscus Gasthuis & Vlietland te Rotterdam aan het onderzoek.**

Alvorens met de uitvoering van het onderzoek in de hierboven vermelde centra gestart mag worden, dient u in het bezit te zijn van toestemming voor de uitvoering van het onderzoek door de Raad van Bestuur / Directie van het betreffende centrum. De METC Erasmus MC hoeft geen kopie van deze goedkeuring te ontvangen.

*Wij ontvangen nog graag de datum waarop de eerste proefpersoon in Nederland in het onderzoek is/wordt geïnccludeerd. Deze datum moet bij Definitieve startdatum worden ingevuld op het Aanmeldformulier.*

Tot slot wijs ik u erop, dat op grond van artikel 23 van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen juncto artikel 7: 1 van de Algemene wet bestuursrecht, degene wiens belang rechtstreeks bij het besluit is betrokken daartegen binnen zes weken na de dag waarop dit besluit bekend is gemaakt, een administratief beroepschrift kan indienen bij de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek. Een dergelijk administratief beroepschrift dient u te adresseren aan: CCMO, Postbus 16302, 2500 BH Den Haag.

Met vriendelijke groet,  
namens de Medisch Ethische Toetsings Commissie Erasmus MC,

Mw.mr. C.P. Bron-van Vliet  
Secretaris

**Cc. Digitale verzending:**

CCMO

Amendment 3:



Medisch Ethische Toetsings Commissie  
Erasmus MC

Dr. J.J. Luime  
Afdeling: Reumatologie  
Erasmus MC

Telefoon ++31 107033625  
Kamernummer A6-337  
E-mail [metc@erasmusmc.nl](mailto:metc@erasmusmc.nl)  
Ons kenmerk MEC-2023-0470/A-0003  
Datum 13 juni 2024

**Betref:** MEC-2023-0470 Positief nader besluit amendement A-0003 NL84429.078.23 v04

**Titel onderzoek:** PsA digital phenotyping and inflammation drivers study

Geachte mevrouw Luime,

De Medisch Ethische Toetsings Commissie Erasmus MC heeft op 31 mei 2024 kennisgenomen van de onder amendement A-0003 ingediende documenten, behorende bij het bovengenoemde onderzoek.

Het amendement heeft betrekking op de volgende wijzigingen:

- Het afzien van de looptaak
- Het toevoegen van deelnemende centra in Nederland
- Additionele Video-app voor het uitvoeren van de videobeoordeling. De extra video-app is beoordeeld door het beveiligingsbureau van het Erasmus MC en goedgekeurd
- Wijzigingen in de PIF betreffende de opslag van emailadressen van deelnemers en het verzamelen van haarmonsters

Het amendement is besproken in het overleg van het dagelijks bestuur d.d. 7 juni 2024. Naar aanleiding van deze toetsing heeft de commissie u enkele vragen c.q. opmerkingen voorgelegd. De vragen en opmerkingen zijn naar tevredenheid beantwoord.

De commissie heeft geen bezwaar tegen deze wijzigingen en gaat akkoord met de volgende documenten:

- A1. Cover letter NL84429.078.23\_V7.0\_May 27 2024
- B1. ABR form NL84429.078.23\_v4.0\_May 29 2024
- C2. Research protocol NL84429.078.23\_V6.0\_May 27 2024
- C2. Research protocol NL84429.078.23\_V6.0\_May 27 2024\_Track changes
- E1\_E2. ICF NL84429.078.23 (Netherlands)\_ V9\_May 27 2024\_clean
- E1\_E2. ICF NL84429.078.23 (Netherlands)\_ V9\_May 27 2024\_Track changes
- E1\_E2. ICF NL84429.078.23 (anders)\_ V9.0\_May 27 2024\_clean
- E1\_E2. ICF NL84429.078.23 (anders)\_ V9.0\_May 27 2024\_Track changes
- I1. List of participating centres \_V5.0\_May 27 2024
- I1. List of participating centres \_V5.0\_May 27 2024\_Track changes

**Postadres**

Postbus 2040  
3000 CA Rotterdam

**Bezoekadres**

Dr. Molewaterplein 40  
3015 GD Rotterdam

**Contact & route**

[www.erasmusmc.nl](http://www.erasmusmc.nl)

**Voorzitter**

Prof.dr. J.J. Cornelissen

**Vice voorzitters**

Prof.dr. H.J. Metselaar  
Prof.dr. H.W. Tilanus

**Secretarissen**

Mw.mr. C.P. Bron- Van Vliet  
Mw.dr. A.A. Duizendstra  
Mw.mr. M. van Loon  
Mw.dr. F.M. Spoelstra  
Mw.ing. W.C.M. Tielemans  
Mw. D. van Rooij-Meijer BComm  
Mw.drs. F. de Lange  
Mw. E. Verhey, BComm  
Mw. M.L. Becker, MSc

**Secretarissen**

Mw. A. de Jong  
Mw. S. Sneevliet  
Mw. K. Jansen

Het secretariaat is geopend  
van maandag tot en met vrijdag  
van 08.30 uur tot 17.00 uur

Pagina 2/2

Ons kenmerk MEC-2023-0470/A-0003

Datum 13 juni 2024



I2. Research declarations RZWN NL84429.078.23\_V1.0\_May 03 2024

CV L Driessen (RZWN)\_v1.0\_May 03 2024

R11. Datamanagement plan NL84429.078.23\_V4.0\_May 24 2023

Gezien de aard van het amendement acht de commissie hierover geen lokale adviesronde noodzakelijk. De commissie gaat ervan uit dat de overige deelnemende centra deze stukken ook (hebben) ontvangen.

**De commissie gaat akkoord met deelname van Reumazorg ZWN te Goes aan het onderzoek.**

Alvorens met de uitvoering van het onderzoek in het hierboven vermelde centrum gestart mag worden, dient u in het bezit te zijn van toestemming voor de uitvoering van het onderzoek door de Raad van Bestuur / Directie van het betreffende centrum. De METC Erasmus MC hoeft geen kopie van deze goedkeuring te ontvangen.

*Wij ontvangen nog graag de datum waarop de eerste proefpersoon in Nederland in het onderzoek is/wordt geïnccludeerd. Deze datum moet bij Definitieve startdatum worden ingevuld op het Aanmeldformulier.*

Tot slot wijs ik u erop, dat op grond van artikel 23 van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen juncto artikel 7: 1 van de Algemene wet bestuursrecht, degene wiens belang rechtstreeks bij het besluit is betrokken daartegen binnen zes weken na de dag waarop dit besluit bekend is gemaakt, een administratief beroepschrift kan indienen bij de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek. Een dergelijk administratief beroepschrift dient u te adresseren aan: CCMO, Postbus 16302, 2500 BH Den Haag.

Met vriendelijke groet,  
namens de Medisch Ethische Toetsings Commissie Erasmus MC,

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'C.P. Bron-van Vliet', written over a horizontal line.

Mw.mr. C.P. Bron-van Vliet  
Secretaris

Amendment 4:



Medisch Ethische Toetsings Commissie  
Erasmus MC

Dr. J.J. Luime  
Afdeling: Reumatologie  
Erasmus MC

Telefoon ++31 107033625  
Kamernummer Aa-337  
E-mail metc@erasmusmc.nl  
Ons kenmerk MEC-2023-0470/A-0004  
Datum 22 juli 2024

**Betreft:** MEC-2023-0470 Positief nader besluit amendement A-0004 NL84429.078.23 v05

**Titel onderzoek:** PsA digital phenotyping and inflammation drivers study

Geachte mevrouw Luime,

De Medisch Ethische Toetsings Commissie Erasmus MC heeft op 5 juli 2024 kennisgenomen van de onder amendement A-0004 ingediende documenten, behorende bij het bovengenoemde onderzoek.

Het amendement heeft betrekking op de volgende wijzigingen:

- Wijziging van het privacy statement in sectie 10.4 van het PIF.
- Het toevoegen van het Medisch Spectrum Twente aan de deelnemende centra in Nederland.

Het amendement is besproken in het overleg van het dagelijks bestuur d.d. 19 juli 2024. Naar aanleiding van deze toetsing heeft de commissie u enkele vragen c.q. opmerkingen voorgelegd. De vragen en opmerkingen zijn naar tevredenheid beantwoord.

De commissie heeft geen bezwaar tegen deze wijzigingen en gaat akkoord met de volgende documenten:

- A1. Cover letter NL84429.078.23\_V8.0\_July 03 2024
- B1. ABR form NL84429.078.23\_v5.0\_July 03 2024
- C2. Research protocol NL84429.078.23\_V7.0\_July 03 2024
- C2. Research protocol NL84429.078.23\_V7.0\_July 03 2024\_Track changes
- E1\_E2. ICF NL84429.078.23 (Netherlands)\_ V10\_July 03 2024\_clean
- E1\_E2. ICF NL84429.078.23 (Netherlands)\_ V10\_July 03 2024\_Track changes
- E1\_E2. ICF NL84429.078.23 (andere)\_ V10.0\_July 03 2024\_clean
- E1\_E2. ICF NL84429.078.23 (andere)\_ V10.0\_July 03 2024\_Track changes
- I1. List of participating centres \_V6.0\_July 03 2024
- I2. Research declaration MST NL84429.078.23\_V1.0\_July 03 2024
- I3. CV H Vonkeman (MST)\_september 2023
- R11. Datamanagement plan NL84429.078.23\_V5.0\_July 03 2024

Gezien de aard van het amendement acht de commissie hierover geen lokale adviesronde

**Postadres**

Postbus 2040  
3000 CA Rotterdam

**Bezoekadres**

Dr. Molewaterplein 40  
3015 GD Rotterdam

**Contact & route**

[www.erasmusmc.nl](http://www.erasmusmc.nl)

**Voorzitter**

Prof.dr. J.J. Cornelissen

**Vice voorzitters**

Prof.dr. H.J. Metselaar  
Prof.dr. H.W. Tilanus

**Secretarissen**

Mw.mr. C.P. Bron- Van Vliet  
Mw.dr. A.A. Duizendstra  
Mw.mr. M. van Loon  
Mw.dr. F.M. Spoelstra  
Mw.ing. W.C.M. Tielemans  
Mw. D. van Rooij-Meijer BComm  
Mw.drs. F. de Lange  
Mw. E. Verhey, BComm  
Mw. M.L. Becker, MSc

**Secretarissen**

Mw. A. de Jong  
Mw. S. Sneevliet  
Mw. K. Jansen

Het secretariaat is geopend  
van maandag tot en met vrijdag  
van 08.30 uur tot 17.00 uur

Pagina 2/2

Ons kenmerk MEC-2023-0470/A-0004

Datum 22 juli 2024



noodzakelijk. De commissie gaat ervan uit dat de overige deelnemende centra deze stukken ook (hebben) ontvangen.

**De commissie gaat akkoord met deelname van het Medisch Spectrum Twente te Enschede aan het onderzoek.**

Alvorens met de uitvoering van het onderzoek in het hierboven vermelde centrum gestart mag worden, dient u in het bezit te zijn van toestemming voor de uitvoering van het onderzoek door de Raad van Bestuur / Directie van het betreffende centrum. De METC Erasmus MC hoeft geen kopie van deze goedkeuring te ontvangen.

*Wij ontvangen nog graag de datum waarop de eerste proefpersoon in Nederland in het onderzoek is/wordt geïnccludeerd. Deze datum moet bij Definitieve startdatum worden ingevuld op het Aanmeldformulier.*

Tot slot wijs ik u erop, dat op grond van artikel 23 van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen juncto artikel 7: 1 van de Algemene wet bestuursrecht, degene wiens belang rechtstreeks bij het besluit is betrokken daartegen binnen zes weken na de dag waarop dit besluit bekend is gemaakt, een administratief beroepschrift kan indienen bij de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek. Een dergelijk administratief beroepschrift dient u te adresseren aan: CCMO, Postbus 16302, 2500 BH Den Haag.

Met vriendelijke groet,  
namens de Medisch Ethische Toetsings Commissie Erasmus MC,

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'C.P. Bron-van Vliet', written over a horizontal line.

Mw.mr. C.P. Bron-van Vliet  
Secretaris

**Cc. Digitale verzending:**

CCMO

### II.1.3 Local approval letter study site ASZ



**Kenmerk**  
2024.002

**Datum**  
25 januari 2024

**Onderwerp**  
**Goedkeuring Raad van Bestuur Medisch**  
**Wetenschappelijk Onderzoek**

**Locatie Dordwijk**  
Albert Schweitzerplaats 25, Postbus 444  
3300 AK Dordrecht.  
Telefoon : (078) 6541111 Telefax : (078) 6541999

Aan Dr. I. Tchetverikov, reumatoloog  
Albert Schweitzer ziekenhuis

Protocol: PsA digital phenotyping and inflammation drivers study, NL84429.078.23

Geachte heer Tchetverikov,

Bovengenoemd onderzoek is besproken in de vergadering van de Wetenschappelijk Onderzoek Advies Commissie (WOAC). De commissie heeft geen bezwaar tegen de uitvoer van dit onderzoek en adviseert derhalve in te stemmen met de uitvoer van dit onderzoek in het Albert Schweitzerziekenhuis.

De Raad van Bestuur neemt dit advies over en geeft toestemming voor uitvoering van bovengenoemd onderzoek in het Albert Schweitzerziekenhuis onder de condities zoals verwoord in de bijlage van deze brief.

Met vriendelijke groet,

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Rutters', is placed over a circular blue stamp.

Drs. A.G.M. Rutters,  
Lid Raad van Bestuur

Cc.: Mevr. R. Ruit, bedrijfsleider

Bijlage

2024.002

Bijlage

- De verantwoordelijkheid voor het onderzoek ligt bij de (lokale) hoofdonderzoeker;
- Deelname aan het onderzoek dient per patiënt in het elektronisch patiëntendossier te worden vastgelegd;
- De huisarts dient geïnformeerd te worden omtrent de deelname van zijn/haar patiënt aan het onderzoek;
- Alle toepasselijke (rechts)regels dienen in acht genomen te worden, evenals regelgeving die van toepassing is op medisch wetenschappelijk onderzoek;
- Indien het onderzoek wordt gemonitord, dan is het toegestaan dat inzage in de patiëntgegevens verleend wordt met toestemming van de patiënt; hiertoe dient door de externe een geheimhoudingsverklaring getekend te worden. De externe zal een monitoraccount ontvangen voor geïnccludeerde patiënten uit dit onderzoek. Elke raadpleging in het elektronisch patiëntendossiers wordt gelogd;
- Voor start van de studie dient een getekend contract aanwezig te zijn dat getekend is door alle partijen (indien van toepassing);
- De Wetenschappelijk Onderzoek Advies Commissie dient jaarlijks op de hoogte gebracht te worden van de voortgang van het onderzoek. Voorts dient start en beëindiging van de studie direct te worden gemeld aan de WOAC via Castor SMS;
- De door de erkende toetsingscommissie goedgekeurde amendementen dient u ter kennisgeving in te dienen bij de WOAC en indien van toepassing dienen ondersteunende afdelingen hierover te worden geïnformeerd;
- Voor alle aspecten van de uitvoering van het onderzoek, moet rekening worden gehouden met de beperkende maatregelen die van kracht zijn in verband met het coronavirus.

## iPROLEPSIS / D5.1 Study initiation package iPROLEPSIS-PDPID study

Notitietekst	Amendement m.b.t. protocol v6 (27-05-2024) en PIF v9 (27-05-2024); wijzigingen video-app, opslag e-mailadressen, afnemen haarmonsters Amendement m.b.t. protocol v7 (03-07-2024) en PIF v10 (03-07-2024); wijziging in privacy statement
Soort	Geen bezwaar m.b.t. lokale uitvoerbaarheid in ASz Lokale toetsing (intern)
Onderwerp	Amendementen iPROLEPSIS PRPID
Laatst gewijzigd door	Bennink, R.A.
Datum laatste wijziging	30-7-2024
Aangemaakt door	Bennink, R.A.
Notitie datum	30-7-2024 14:31:32



## II.1.4 Proof/letter of initial local approval for 5 local sites in the Netherlands

### Local site MSZ

DocuSign Envelope ID: DCCEC274-A3BF-4C2E-AB5B-C0B02C6C294C



Dr. Kok  
Reumatologie  
Maasstad Ziekenhuis

Datum  
6 februari 2024

Referentie

Pagina  
1/3

Behandeld door:  
Wetenschapsbureau  
Tel. 010-2913357  
[Wetenschapsbureau@maasstadziekenhuis.nl](mailto:Wetenschapsbureau@maasstadziekenhuis.nl)  
Maasstad Academie

**Betreft:** Toestemming raad van bestuur voor de uitvoering van WMO-plichtig onderzoek in het in het Maasstad Ziekenhuis

Studienummer:	L2024004
Studienaam:	iPROLEPSIS-PDPID
Wetgeving:	WMO-plichtig
METC:	METC Erasmus MC/NL84429.078.23/ MEC-2023-0470
Opdrachtgever:	Erasmus MC
Hoofdonderzoeker MSZ:	dr. Kok

Geachte dr. Kok

Hierbij berichten wij u dat de raad van bestuur van het Maasstad Ziekenhuis kennis heeft genomen van bovengenoemd WMO-plichtig onderzoek met als titel PsA digital phenotyping and inflammation drivers study. Daarnaast heeft de raad van bestuur kennis genomen van het positief advies over de lokale uitvoerbaarheid van het onderzoek in haar instelling en de goedkeuring van de METC betreffende het onderzoek en de deelname van het Maasstad Ziekenhuis aan dit onderzoek.

**De raad van bestuur geeft hierbij toestemming voor de uitvoering van dit onderzoek in haar instelling.**

De raad van bestuur baseert deze goedkeuring verder op de volgende overwegingen:

- De deskundigheid en bekwaamheid van lokale uitvoerders en ondersteunend personeel van het onderzoek;
- Het beroepsmatig inlichten van alle personen die een bijdrage moeten leveren aan het onderzoek over het onderzoeksprotocol;
- De geschiktheid van de faciliteiten en de instelling voor een gedegen uitvoering van het onderzoek;
- De niet gelijktijdige uitvoering van andere onderzoeken in dezelfde instelling waardoor het welslagen van het onderzoek en van andere onderzoeken bemoeilijkt kan worden.

Aangaande dit onderzoek, vestigen wij uw aandacht op het volgende:

- De uitvoering van WMO-plichtig onderzoek conform het bepaalde in de WMO en - waar van toepassing - conform GCP en overige

Raad van Bestuur  
Bezoekadres  
Locatie Maasstad Ziekenhuis  
Maasstadweg 21  
3079 DZ Rotterdam  
Postadres  
Postbus 9100  
3007 AC Rotterdam  
Tel. 010-2911911  
[info@maasstadziekenhuis.nl](mailto:info@maasstadziekenhuis.nl)  
[www.maasstadziekenhuis.nl](http://www.maasstadziekenhuis.nl)

**MAASSTAD  
ZIEKENHUIS**

een santeon ziekenhuis



vigerende wet- en regelgeving, valt onder de verantwoordelijkheid van de hoofdonderzoeker in het Maasstad Ziekenhuis en van de opdrachtgever van het onderzoek.

- Wanneer in een onderzoek gegevens worden verzameld van proefpersonen dient hiermee correct te worden omgegaan zoals bepaald in de AVG, de uitvoeringswet AVG, de Wgbo, de gedragscode Gezondheidsonderzoek (Code Goed Gedrag) en het Privacy Reglement van het Maasstad Ziekenhuis. Meer informatie hierover is verkrijgbaar bij het Wetenschapsbureau van de Maasstad Academie en op de website van FEDERA ([www.coreon.org](http://www.coreon.org)).

Datum  
6 februari 2024

Referentie

Pagina  
2/3

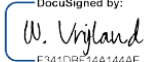
De raad van bestuur verzoekt u het Wetenschapsbureau op de hoogte te brengen van de volgende gegevens betreffende dit onderzoek:

- Startdatum (datum inclusie eerste proefpersoon);
- Einddatum (laatste visite van de laatste proefpersoon);
- Alle amendementen; Amendementen en/of addenda bij dit onderzoek, met daarbij het nader oordeel van de METC
- Publicaties, voortgangsrapporten en eindrapport;

De raad van bestuur van het Maasstad Ziekenhuis eist, om in overeenstemming te blijven met landelijke richtlijnen en STZ beleid, dat de lokale hoofdonderzoeker voldoende kennis heeft van de GCP-WMO richtlijnen en vigerende wetgeving op het gebied van wetenschappelijk onderzoek. GCP-WMO examencertificering is verplicht voor hoofdonderzoekers van WMO- plichtig onderzoek. De hoofdonderzoeker is verantwoordelijk voor de adequate training van het onderzoeksteam en de vastlegging van de trainingen in de *investigator site file*. Cursussen op dit gebied worden doorlopend online aangeboden via de Maasstad Academie. Voor informatie over de inhoud en praktische zaken betreffende deze cursus kunt u terecht bij het Wetenschapsbureau.

U kunt van start met de uitvoering van dit onderzoek in het Maasstad Ziekenhuis.

Met vriendelijke groet,

DocuSigned by:  
  
E341DBCF7A84AAE  
Wietske Vrijland  
Bestuurder

In kopie per e-mail:

- [b.hojej@erasmusmc.nl](mailto:b.hojej@erasmusmc.nl)
- [MastenbroekI@maasstadziekenhuis.nl](mailto:MastenbroekI@maasstadziekenhuis.nl)

Bijlage(n):

- Positief advies Lokale UitvoerbaarheidsCommissie (LUC)

**MAASSTAD  
ZIEKENHUIS**

een santeon ziekenhuis



**Bijlage 1: Positief advies lokale uitvoerbaarheidscommissie (LUC)**

Datum  
6 februari 2024

Referentie

Pagina  
3/3

De LUC heeft het volgende onderzoek beoordeeld op lokale uitvoerbaarheid in het Maasstad Ziekenhuis: PsA digital phenotyping and inflammation drivers study

Studienummer:	L2024004
Studienaam:	iPROLEPSIS-PDPID
Wetgeving:	WMO-plichtig
METC:	METC Erasmus MC/NL84429.078.23/ MEC-2023-0470
Opdrachtgever:	Erasmus MC
Hoofdonderzoeker MSZ:	dr. Kok

Dit advies is gebaseerd op de volgende stukken (ingediend in Castor SMS):

- Primair positief besluit inclusief goedkeuring voor het Maasstad Ziekenhuis als deelnemend centrum METC d.d. 06-11-2023
- ABR formulier versie 1 d.d. 25-10-2023
- Protocol versie 3 d.d. 25-10-2023
- Proefpersoneninformatie- en toestemmingsformulier versie 6 d.d. 03-11-2023
- Onderzoeksverklaring d.d. 13-10-2023
- CV hoofdonderzoeker en geldig GCP-WMO examencertificaat (geldig tot 18-08-2026)
- Door alle partijen ondertekend CTA

**De Lokale UitvoerbaarheidsCommissie adviseert positief over de uitvoering van dit WMO-plichtige onderzoek in het Maasstad Ziekenhuis.**

Indien u vragen heeft over de toetsing en facilitering van de lokale uitvoerbaarheid van onderzoek, kunt u terecht bij het Wetenschapsbureau via tel. 010-2913400 of 010-2913357/[Wetenschapsbureau@maasstadziekenhuis.nl](mailto:Wetenschapsbureau@maasstadziekenhuis.nl)

Namens de Lokale UitvoerbaarheidsCommissie,  
Met vriendelijke groet,

DocuSigned by:  
  
EA422343C4B7445..

Prof. dr. A.E.A.M. Weel, reumatoloog  
Decaan Wetenschap  
Voorzitter Lokale UitvoerbaarheidsCommissie

Versie 3 d.d. 13-01-2022



## iPROLEPSIS / D5.1 Study initiation package iPROLEPSIS-PDPID study

### Local site Amphia:

Dear Batoul,

The following study is approved by the board of directors from **Amphia** Ziekenhuis on 08-02-2024:

Study title: PsA digital phenotyping and inflammation drivers study  
Short title: iPROLEPSIS-PDPID  
Study number: 1960  
Planned start date: 01-01-2024

The definitive study start date is not filled in yet. Please fill in the definitive start date of this study in the Local information tab if this study has been already started in **Amphia** Ziekenhuis. The definitive start date is the date of the first inclusion (signing informed consent form).

You can visit this study directly on <https://amphia.castorsms.com/#studies/2073>

With kind regards,  
[Castor SMS](#)

Local site Adrz:



Dhr. J. van der Kaap,  
Reumatoloog

cc. mevr. M. Goddrie,  
coördinator researchbureau

Kenmerk: ADRZ2024-015  
Betreft: iPROLEPSIS-PDPID  
Datum: 15 mei 2024

Geachte heer Van der Kaap,

Naar aanleiding van het uitgebrachte advies van de lokale haalbaarheidscommissie (LHC) kan ik u het volgende mededelen.

Studie:	PsA digital phenotyping and inflammation drivers study
Onderzoeker:	J. van der Kaap
LHC-registratienummer	ADRZ2024-015

De lokale haalbaarheidscommissie van het Admiraal De Ruyter Ziekenhuis is van mening dat de uitvoering van dit onderzoek voldoet aan de gestelde voorwaarden:

- de deskundigheid, bekwaamheid en ervaring van de lokale uitvoerders van het onderzoek;
- de geschiktheid van de faciliteiten ten aanzien van de voor het onderzoek daaraan te stellen eisen;
- de bepaling of het onderzoek binnen het beleid van de instelling past op gebied van onderzoek en patiëntenzorg.
- dat eventuele additionele kosten verrekend zullen worden via de contracten waarnaar in het LHC-formulier verwezen wordt. Ik vraag u hierbij speciale aandacht voor de administratieve afhandeling hiervan opdat deze adequaat gefactureerd worden. Additionele kosten die niet via de genoemde contracten kunnen worden verrekend, zullen aan u als onderzoeker in rekening worden gebracht.



Op basis van het bovenstaande geeft de Raad van Bestuur van het ADRZ u toestemming om te starten met dit onderzoek binnen het ADRZ vooropgezet dat een erkende METc heeft vastgesteld of het onderzoek WMO-plichtig is en, indien dat het geval is, het onderzoek heeft goedgekeurd en het ADRZ als onderzoekscentrum aan de deelnemende centra is toegevoegd.

Ik verwacht dat U de LHC meldt wanneer het onderzoek begint en middels jaarlijkse rapportage van de vorderingen van het onderzoek op de hoogte stelt.

Graag wensen wij u veel succes toe met de uitvoering van dit onderzoek.

Namens de Raad van Bestuur,

A handwritten signature in blue ink, consisting of several overlapping loops and a final horizontal stroke.

Mevr. Prof. Dr. J. de Vries  
Lid Raad van Bestuur

Local site RZWN:



Datum: 25-6-2024  
Betreft: Goedkeuring IProlepsis- studie

Beste Batoul Hojeij,

Hierbij deel ik u mede dat de Raad van Bestuur van RZWN akkoord gaat met de lokale uitvoerbaarheid van: "PsA digital phenotyping and inflammation drivers study, met nummer NL84429.078.23. De Raad van Bestuur gaat akkoord met uitvoering van deze studie bij RZWN.

Met vriendelijke groet,

Josien Veris-van Dieren  
Raad van Bestuur RZWN



Local site RDGG:

Doorkiesnummer: 015 260 45 36  
E-mail: c.storm@rdgg.nl  
Referentie: AH/cs 24-242

Dr. P. Kok, reumatoloog

Datum: 19 september 2024

Openbaar

Betreft: onderzoeksprotocol: "iPROLEPSIS-PDPID; " PsA digital phenotyping and inflammation drivers study)".

de Gravin

Postadres  
Postbus 5011  
2600 GA Delft

Geachte mevrouw Kok, beste Petra,

Bezoekadres  
Reinier de Graafweg 9  
2625 AD Delft  
015 260 30 60

Gehoord het positief besluit van het METC Erasmus MC d.d. 6 november 2023 met betrekking tot bovengenoemde studie, deel ik u namens de raad van bestuur mee, in te stemmen met de uitvoering van bovengenoemd protocol in ons ziekenhuis.

[www.reinierdegraaf.nl](http://www.reinierdegraaf.nl)

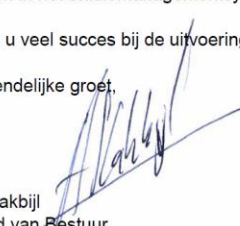
Ik wil u er hierbij op attenderen dat u verantwoordelijk bent voor (het toezicht op) de uitvoering van het onderzoek en de vastlegging daarvan conform het onderzoeksprotocol.

Voorts wil ik u wijzen op uw verantwoordelijkheid om ongewenste voorvallen en bijwerkingen te melden. Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (SUSAR's) en Serious Adverse Device Effects (SADE's) dienen onmiddellijk per mail aan de Raad van Bestuur (voorzitter én lid RvB) te worden gemeld, met het Wetenschapsbureau en secretariaat RvB in de CC. Meer informatie over het melden van Serious Adverse Events (SAE's) en SUSAR's kunt u vinden op de website van de [ccmo](#) en in [SOP U8](#) 'Melding van (Serious) Adverse Events' RdG\_STZ.

Ook bent u als lokale hoofdonderzoeker verantwoordelijk voor het delen van veiligheids-, voortgangs- en monitorrapportages met de raad van bestuur. Deze rapportages kunt u uploaden in het studiemanagementsysteem ResearchManager.

Ik wens u veel succes bij de uitvoering van deze studie.

Met vriendelijke groet,

  
Arjen Hakbij  
lid Raad van Bestuur

C.c.: Wetenschapsbureau Reinier de Graaf  
I. Buurma, manager ZE Chronische Zorg  
J. Eekhout, accountmanager FB&B



## II.2 UK

### II.2.1. Initial letter of approval by the HRA and HRA and Health and Care Research Wales



Dr Jolanda Luime  
Clinical Epidemiologist  
ERASMUS Medical Centre  
Dr. Molewaterplein 30,  
Rotterdam  
3015 GD



Email: [approvals@hra.nhs.uk](mailto:approvals@hra.nhs.uk)  
[HCRW.approvals@wales.nhs.uk](mailto:HCRW.approvals@wales.nhs.uk)

05 February 2024

Dear Dr Jolanda Luime

**Initial Assessment Letter**

<b>Study title:</b>	<b>PsA digital phenotyping and inflammation drivers study (PDPID)</b>
<b>IRAS project ID:</b>	<b>332916</b>
<b>Protocol number:</b>	<b>N/A</b>
<b>REC reference:</b>	<b>24/EM/0026</b>
<b>Sponsor</b>	<b>University of Oxford</b>

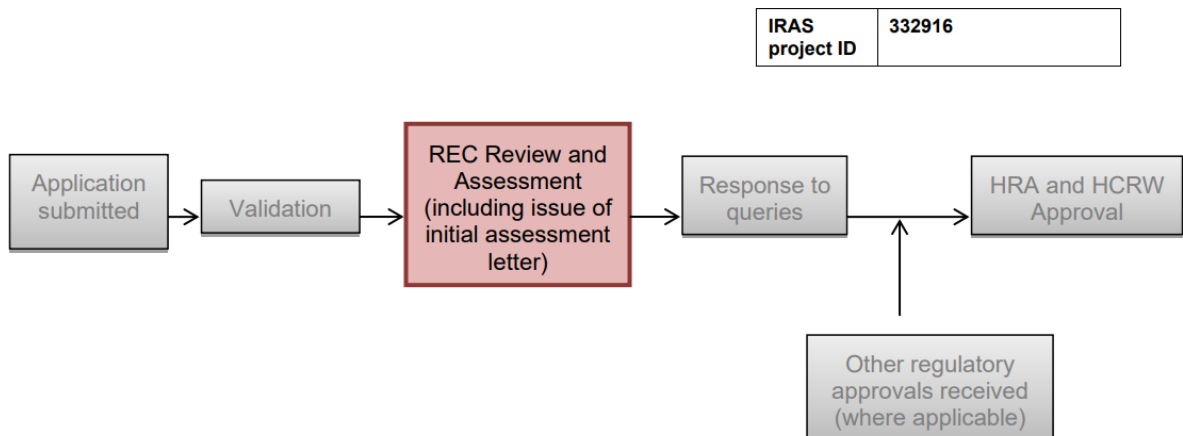
Thank you for your application for [HRA and Health and Care Research Wales \(HCRW\) Approval](#). I am writing to confirm that you are now able to share the Local Information Pack with participating NHS organisations in England and Wales in order to invite them to arrange of capacity and capability to deliver your study. Please note that **the research should not begin** at any participating NHS organisations in England or Wales until HRA and HCRW Approval is issued.

To share the Local Information Pack with participating NHS organisations in England and Wales please use the template email available on the [IRAS website](#).

Once the Local Information Pack has been shared, please work with participating NHS organisations to arrange capacity and capability, in line with the instructions provided in the "Information to support study set up" section towards the end of this letter.

#### **What happens next with my application for HRA and HCRW Approval?**

Your application is progressing. Please find below an indication of where you are in the process (indicated by the red box).



I am undertaking the assessment of the application and you will receive any queries following the REC meeting.

**How should I work with participating NHS/HSC organisations in Northern Ireland and Scotland?**

HRA and HCRW Approval does not apply to NHS/HSC organisations in Northern Ireland and Scotland.

If you indicated in your IRAS form that you have participating organisations in Northern Ireland and/or Scotland, the national coordinating function of each participating nation has been informed and provided with the initial document set. The relevant national coordinating function/s will contact you as appropriate. We will provide them the final document set and study wide governance report when available.

Please see [IRAS Help](#) for information on working with NHS/HSC organisations in Northern Ireland and Scotland.

**How should I work with participating non-NHS organisations?**

HRA and HCRW Approval does not apply to non-NHS organisations. You should work with your non-NHS organisations to [obtain local agreement](#) in accordance with their procedures.

**Who should I contact for further information?**

Please do not hesitate to contact me for assistance with this application. My contact details are below.

Your IRAS project ID is **332916**. Please quote this on all correspondence.

Yours sincerely,

Abitha Paimpillichalil

Approvals Specialist

Email: [approvals@hra.nhs.uk](mailto:approvals@hra.nhs.uk)

Copy to: *Mrs Gail Heritage*

IRAS project ID	332916
--------------------	--------

### Information to support study set up

The below provides all parties with information to support the arranging of capacity and capability with participating NHS organisations in England and Wales. This is intended to be an accurate reflection of the study at the time of issue of this letter. As part of the application process, details may change prior to a Letter of HRA and HCRW Approval being issued.

Types of participating NHS organisation	Expectations related to confirmation of capacity and capability	Agreement to be used	Funding arrangements	Oversight expectations	HR Good Practice Resource Pack expectations
Research activities and procedures as per the protocol and other study documents will take place at participating NHS organisations.	Research activities should not commence at participating NHS organisations in England or Wales prior to their formal confirmation of capacity and capability to deliver the study in accordance with the contracting expectations detailed.	An Organisation Information Document has been submitted and the sponsor is not requesting and does not expect any other agreement to be used with participating NHS organisations of this type.	Study funding arrangements are detailed in the Organisation Information Document	A Principal Investigator should be appointed at participating NHS organisations.	Where an external individual who does not already hold an NHS employment contract will be conducting any of the research activities that will be undertaken at this site type then they would be expected to hold an Honorary Research Contract. External staff holding pre-existing NHS employment contracts should obtain a Letter of Access. These should confirm Occupational Health Clearance. These should confirm enhanced DBS checks and appropriate barred list checks.

iPROLEPSIS / D5.1 Study initiation package iPROLEPSIS-PDPID study

IRAS project ID	332916
--------------------	--------

**Other information to aid study set-up and delivery**

*This details any other information that may be helpful to sponsors and participating NHS organisations in England and Wales in study set-up.*

The applicant has indicated that they intend to apply for inclusion on the NIHR CRN Portfolio.



Dr Jolanda Luime  
Clinical Epidemiologist

Email: [approvals@hra.nhs.uk](mailto:approvals@hra.nhs.uk)  
[HCRW.approvals@wales.nhs.uk](mailto:HCRW.approvals@wales.nhs.uk)

ERASMUS Medical Centre  
Dr. Molewaterplein 30,  
Rotterdam  
3015 GD

26 February 2024

Dear Dr Luime

#### **HRA and Health and Care**

<b>Study title:</b>	<b>PsA digital phenotyping and inflammation drivers study (PDPID)</b>
<b>IRAS project ID:</b>	<b>332916</b>
<b>Protocol number:</b>	<b>N/A</b>
<b>REC reference:</b>	<b>24/EM/0026</b>
<b>Sponsor</b>	<b>University of Oxford</b>

I am pleased to confirm that [HRA and Health and Care Research Wales \(HCRW\) Approval](#) has been given for the above referenced study, on the basis described in the application form, protocol, supporting documentation and any clarifications received. You should not expect to receive anything further relating to this application.

Please now work with participating NHS organisations to confirm capacity and capability, in line with the instructions provided in the "Information to support study set up" section towards the end of this letter.

#### **How should I work with participating NHS/HSC organisations in Northern Ireland and Scotland?**

HRA and HCRW Approval does not apply to NHS/HSC organisations within Northern Ireland and Scotland.

If you indicated in your IRAS form that you do have participating organisations in either of these devolved administrations, the final document set and the study wide governance report (including this letter) have been sent to the coordinating centre of each participating nation. The relevant national coordinating function/s will contact you as appropriate.

Please see [IRAS Help](#) for information on working with NHS/HSC organisations in Northern Ireland and Scotland.

**How should I work with participating non-NHS organisations?**

HRA and HCRW Approval does not apply to non-NHS organisations. You should work with your non-NHS organisations to [obtain local agreement](#) in accordance with their procedures.

**What are my notification responsibilities during the study?**

The standard conditions document "[After Ethical Review – guidance for sponsors and investigators](#)", issued with your REC favourable opinion, gives detailed guidance on reporting expectations for studies, including:

- Registration of research
- Notifying amendments
- Notifying the end of the study

The [HRA website](#) also provides guidance on these topics, and is updated in the light of changes in reporting expectations or procedures.

**Who should I contact for further information?**

Please do not hesitate to contact me for assistance with this application. My contact details are below.

Your IRAS project ID is **332916**. Please quote this on all correspondence.

Yours sincerely,

Abitha Paimpillichalil

Approvals Specialist

Email: [approvals@hra.nhs.uk](mailto:approvals@hra.nhs.uk)

Copy to: Mrs Gail Heritage, **List of Documents**

The final document set assessed and approved by HRA and HCRW Approval is listed below.

Document	Version	Date
Confirmation of any other Regulatory Approvals (e.g. CAG) and all correspondence [MEC Approval]	1.0	06 November 2023
Evidence of Sponsor insurance or indemnity (non NHS Sponsors only) [Indemnity]		01 January 2022
GP/consultant information sheets or letters [GP Participant enrollment ]	1.0	06 November 2023
Interview schedules or topic guides for participants [Participant instructions]	1.0	15 November 2023
IRAS Application Form [IRAS_Form_25012024]		25 January 2024
Letter from funder [Funding confirmation ]		

iPROLEPSIS / D5.1 Study initiation package iPROLEPSIS-PDPID study

Letter from funder [Funding confirmation ]	1.0	28 November 2023
Letters of invitation to participant [Invitation letter v2 19FEB2024 Tracked Changes]	2	19 February 2024
Letters of invitation to participant [Invitation letter v2 19FEB2024 Clean]	2	19 February 2024
Non-validated questionnaire [MCQ 19FEB2024 Clean ]	2	19 February 2024
Non-validated questionnaire [MCQ 19FEB2024 Tracked Changes]	2	19 February 2024
Organisation Information Document [OID]	1.6	31 January 2024
Other [Protocol Clean]	1.1	12 February 2024
Other [REC Responces ]	1.0	19 February 2024
Other [Grant agreement ]		24 November 2022
Other [Funding confirmation]	1.0	28 November 2023
Other [Response to PO]		22 February 2024
Participant consent form [Consent form TC]	1.1	23 February 2024
Participant consent form [Consent form]	1.1	23 February 2024
Participant information sheet (PIS) [PIS TC]	1.1	23 February 2024
Participant information sheet (PIS) [PIS Clean]	1.1	12 February 2024
Research protocol or project proposal [Protocol]	1.1	12 February 2024
Schedule of Events or SoECAT [SoECAT]	1.0	
Summary CV for Chief Investigator (CI) [CV]	1.0	12 July 2023
Summary, synopsis or diagram (flowchart) of protocol in non technical language [Study summary]	1.0	14 February 2024
Validated questionnaire [Validated questionnaire EQ5D]		
Validated questionnaire [Validated questionnaire HAD]		
Validated questionnaire [Validated questionnaire PHQ9]	1.0	16 August 2023
Validated questionnaire [Validated questionnaire PSAID]	1.0	16 August 2023
Validated questionnaire [Validated questionnaire SF36]	1.0	16 August 2023
Validated questionnaire [Validated questionnaire VAS]	1.0	16 August 2023
Validated questionnaire [Validated questionnaire WPAI]	1.0	16 August 2023
Validated questionnaire [Validated questionnaire- GRCQ]		
Validated questionnaire [Validated questionnaire- PSS]		
Validated questionnaire [Validated questionnaire - VAS RN]	3.0	09 December 2014

IRAS project ID	332916
-----------------	--------

**Information to support study set up**

The below provides all parties with information to support the arranging and confirming of capacity and capability with participating NHS organisations in England and Wales. This is intended to be an accurate reflection of the study at the time of issue of this letter.

<b>Types of participating NHS organisation</b>	<b>Expectations related to confirmation of capacity and capability</b>	<b>Agreement to be used</b>	<b>Funding arrangements</b>	<b>Oversight expectations</b>	<b>HR Good Practice Resource Pack expectations</b>
Research activities and procedures as per the protocol and other study documents will take place at participating NHS organisations.	Research activities should not commence at participating NHS organisations in England or Wales prior to their formal confirmation of capacity and capability to deliver the study in accordance with the contracting expectations detailed.	An Organisation Information Document has been submitted and the sponsor is not requesting and does not expect any other agreement to be used with participating NHS organisations of this type.	Study funding arrangements are detailed in the Organisation Information Document.	A Principal Investigator should be appointed at participating NHS organisations.	Where an external individual who does not already hold an NHS employment contract will be conducting any of the research activities that will be undertaken at this site type then they would be expected to hold an Honorary Research Contract. External staff holding preexisting NHS employment contracts should obtain a Letter of Access. These should confirm Occupational Health Clearance. These should confirm enhanced DBS checks and appropriate barred list checks.

**Other information to aid study set-up and delivery**

*This details any other information that may be helpful to sponsors and participating NHS organisations in England and Wales in study set-up.*

The applicant has indicated that they intend to apply for inclusion on the NIHR CRN Portfolio.



## II.2.2 Proof/letter of initial local approval for local sites in UK

### Royal Free London



Template Version No: 1.6

#### **Authorisation When Using This Organisation Information Document as An Agreement**

(when used as an Agreement, the Participating NHS Organisation is a “Party” to the Agreement and the Sponsor is a “Party” to the Agreement – collectively the “Parties”).

<b>Authorisation on behalf of Participating NHS / HSC Organisation</b> It is not intended that this confirmation requires wet-ink signatures, or a passing of hard copies between the Sponsor and participating NHS / HSC organisation. Instead, Sponsors are expected to accept confirmation by email from an individual empowered by the Participating NHS / HSC Organisation to agree to the commencement of research (including any budgetary responsibility, where the study involves the transfer of funds).	
<b>^ Authorised on behalf of Participating NHS / HSC Organisation by:</b>	
<b>Name</b>	Melonie Gouldbourne
<b>Job Title</b>	Deputy Research Portfolio Manager
<b>Organisation Name</b>	Royal Free London NHS Foundation Trust
<b>Date</b>	12 July 2024

Dear Sponsor Representative,

**RE: IRAS 332916. Confirmation of Capacity and Capability at Royal Free London NHS Foundation Trust.**

<b>Full Study Title:</b>	PsA digital phenotyping and inflammation drivers' study
<b>Site PI</b>	Prof Hasan Tahir
<b>Site Accrual Contact</b>	Faheema Bassa/Jabeen Banu
<b>Protocol version:</b>	Version 1.2, Dated 30.05.2024 <b>(SA01)</b>
<b>Latest HRA Approval date:</b>	28/06/2024 <b>(SA01)</b>
<b>Royal Free Ref Code</b>	<b>EDGE ID:</b> 164459 <b>IRAS Number:</b> 332916

This email confirms that **Royal Free London NHS Foundation Trust** has the capacity and capability to deliver the above referenced study. Please find attached the agreed Organisation Information Document as confirmation.

**Royal Free London NHS Foundation Trust** agrees to start this study on a date to be agreed when you as sponsor give the green light to begin. Please ensure the R&D office is provided with this date.

If the Sponsor requires PO numbers to be stipulated on invoices prior to payment then as the contract on this study is now signed, please generate a Purchase Order addressed to Royal Free London NHS Foundation Trust, referencing the study name and IRAS number. Please send the PO with reference number to [rf.randdincome@nhs.net](mailto:rf.randdincome@nhs.net)

If you wish to discuss further, please do not hesitate to contact us.

Please note, in line with the national HRA approvals process, you will no longer receive a NHS R&D Approval/Permission letter.

**RFL R&D coordinator:** please take the email as a prompt to open the study on the EDGE database.

Kind regards,

Mel

**Melanie Gouldbourne | Deputy Research Portfolio Manager | Theme 5 BCF, COVID, NAC, TapB**  
Royal Free London NHS Foundation Trust  
Research & Development  
The Basement, The Grove  
London  
NW3 2QG  
Email: [melanie.gouldbourne@nhs.net](mailto:melanie.gouldbourne@nhs.net)

St George's University Hospitals



Template Version No: 1.6

**Authorisation When Using This Organisation Information Document as An Agreement**

(when used as an Agreement, the Participating NHS Organisation is a “Party” to the Agreement and the Sponsor is a “Party” to the Agreement – collectively the “Parties”).

<b>Authorisation on behalf of Participating NHS / HSC Organisation</b> It is not intended that this confirmation requires wet-ink signatures, or a passing of hard copies between the Sponsor and participating NHS / HSC organisation. Instead, Sponsors are expected to accept confirmation by email from an individual empowered by the Participating NHS / HSC Organisation to agree to the commencement of research (including any budgetary responsibility, where the study involves the transfer of funds).	
<b>^ Authorised on behalf of Participating NHS / HSC Organisation by:</b>	
<b>Name</b>	<a href="#">Francesca Temple-Brown</a>
<b>Job Title</b>	<a href="#">Research Governance and Facilitation Officer</a>
<b>Organisation Name</b>	<a href="#">St George's University Hospitals NHS Foundation Trust</a>
<b>Date</b>	<a href="#">18 April 2024</a>

iPROLEPSIS / D5.1 Study initiation package iPROLEPSIS-PDPID study

Dear Sponsor Representative,

I hope you are well.

Full Study Title: **iPROLEPSIS-PDPID - PsA digital phenotyping and inflammation drivers' study**

Site PI: **Dr Amara Ezeonyeji**

Current Protocol version: **V1.1**

Latest HRA Approval date: **26/02/2024**

This email confirms that St George's University Hospitals NHS Foundation Trust has the capacity and capability to deliver the above referenced study. Please find attached the signed agreement.

St George's Healthcare NHS Foundation Trust agrees to start this study on a date to be agreed when you as sponsor give the green light to begin. Please ensure the R&D office and local CRN contacts are provided with this date.

The local research team must ensure that the participant/patient medical records are clearly marked to indicate their study participation. For electronic medical records you are advised, where relevant, to utilise the system research flags or alerts and for paper records to affix an alert sticker to the front cover. Alert stickers can be obtained from the JRES.

You are required to record all participant recruitment on the Trust's EDGE database. If you are unable to access this please contact the JRES.

If you wish to discuss further, please do not hesitate to contact us and local team (cc above).

Please note, in line with the national HRA approvals process, you will no longer receive an NHS R&D Approval/Permission letter.

Best wishes,  
Frankie

Francesca Temple-Brown | Research Governance and Facilitation Officer  
Joint Research and Enterprise Services  
St George's, University of London & St George's University Hospitals NHS Foundation Trust  
Cranmer Terrace | Tooting | London | SW17 0RE

Oxford



Template Version No: 1.6

### Authorisation When Using This Organisation Information Document as An Agreement

(when used as an Agreement, the Participating NHS Organisation is a "Party" to the Agreement and the Sponsor is a "Party" to the Agreement – collectively the "Parties").

<b>Authorisation on behalf of Participating NHS / HSC Organisation</b> It is not intended that this confirmation requires wet-ink signatures, or a passing of hard copies between the Sponsor and participating NHS / HSC organisation. Instead, Sponsors are expected to accept confirmation by email from an individual empowered by the Participating NHS / HSC Organisation to agree to the commencement of research (including any budgetary responsibility, where the study involves the transfer of funds).	
<b>^ Authorised on behalf of Participating NHS / HSC Organisation by:</b>	
<b>Name</b>	Shahista Hussain
<b>Job Title</b>	Head of R&D Governance
<b>Organisation Name</b>	Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust
<b>Date</b>	29 July 2024

Dear Dr Jolanda Luime,

**Re: PsA digital phenotyping and inflammation drivers study (PDPID)**

**IRAS Reference: 332916**

**Research and Development Reference: PID17859-SI001**

**Research Ethics Committee Reference: 24/EM/0026**

**Confirmation of Capacity and Capability for OUHFT**

On behalf of the Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, I am pleased to confirm capacity and capability for the above research on the basis described in the application, protocol and other supporting documents.

Please find attached a signed copy of the Organisation information document. The local Principal Investigator and study support teams have been made aware of this ability to commence.

**Approved Documents**

Protocol Version: 1.2

Protocol Date: 30/05/2024

The documents approved for use at this Trust are as listed in the:

Health Research Authority:

HRA Approval Letter = 26/02/2024

Research Ethics Approval Letter(s) dated:

Full Approval 26/02/2024

Any subsequent, relevant amendments are additionally included to date.

We wish you success with your study; if you have any further queries regarding your study or if the current study arrangements are amended please get in touch with R&D to re-confirm capacity and capability arrangements: [ouhtma@ouh.nhs.uk](mailto:ouhtma@ouh.nhs.uk)

Kind regards,

Emma Scott

(Working days: Monday to Thursday)



Joint Research Office  
Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust  
First Floor, OUH Cowley  
Unipart House Business Centre, Garsington Road  
Oxford, OX4 2PG



**Emma Scott PhD (she/her)**

Research Support Specialist

✉ Email: [emma.scott@ouh.nhs.uk](mailto:emma.scott@ouh.nhs.uk)

💻 MS Teams: [Call](#) | [Chat](#)

Wales

Dear Dr Jolanda Luime and Dr Laura Coates,

**Re:** IRAS 332916 - Confirmation of Capacity and Capability at BCUHB NHS Organisation

**Full study title: PsA digital phenotyping and inflammation drivers' study** (iPROLEPSIS-PDPID)

This email confirms that Betsi Cadwaladr University Health Board (BCUHB) has the capacity and capability to deliver the above referenced study, documents reviewed are those as listed in the HRA/HCRW approved list, up to and including Substantial Amendment 1 and Non Substantial Amendment 1. Please note that the current protocol is version 1.2, 30/05/2024.

Please see attached localised Organisational Information Document.

We agree to start this study on the date you, as Sponsor, provide as the "Green light". Please include [BCU.ResearchApplications@wales.nhs.uk](mailto:BCU.ResearchApplications@wales.nhs.uk) in the "Green Light" e-mail.

If you wish to discuss further, please do not hesitate to contact me.

N.B. Future submission of amendments, should be sent to our R&D generic inbox: [BCU.ResearchApplications@wales.nhs.uk](mailto:BCU.ResearchApplications@wales.nhs.uk)

Many thanks,  
Alice

Cofion cynnes - With kind regards  
**Alice Jones-Blunt**, MRes  
**Hwylusydd Ymchwil • Research Facilitator**  
Thursday hours are 8am-12:30

Bwrdd Iechyd Prifysgol  
Betsi Cadwaladr  
University Health Board  
Research & Development Office  
Holywell Community Hospital  
Halkyn Road  
Holywell  
CH8 7TZ

Ffôn • Tel: 03000 856752  
e-bost • e-mail: [alice.jones-blunt@wales.nhs.uk](mailto:alice.jones-blunt@wales.nhs.uk)

 Twitter: [@BetsiResearch](https://twitter.com/BetsiResearch)  
[www.healthandcareresearchwales.org](http://www.healthandcareresearchwales.org)

Lothian






## Approval - LOT (2024.0144), 27.09.24

Final Audit Report

2024-09-27

Created:	2024-09-27 (British Summer Time)
By:	Lesley Saeed (v1lmore@exseed.ed.ac.uk)
Status:	Signed
Transaction ID:	CBJCHBCAABAAeVPK6WC058wbskdnBHvur7p8jIWtL3Uk

### "Approval - LOT (2024.0144), 27.09.24" History

-  Document created by Lesley Saeed (v1lmore@exseed.ed.ac.uk)  
2024-09-27 - 15:05:36 GMT+1 - IP address: 62.253.82.232
-  Document emailed to Fiona McArdle (fiona.mcardle@nhs.scot) for signature  
2024-09-27 - 15:05:57 GMT+1
-  Email viewed by Fiona McArdle (fiona.mcardle@nhs.scot)  
2024-09-27 - 15:14:12 GMT+1 - IP address: 52.102.17.117
-  Document e-signed by Fiona McArdle (fiona.mcardle@nhs.scot)  
Signature Date: 2024-09-27 - 15:14:24 GMT+1 - Time Source: server - IP address: 62.253.82.232
-  Agreement completed.  
2024-09-27 - 15:14:24 GMT+1



Dear Dr Hauser

**Study Title:** PsA digital phenotyping and inflammation drivers study (PDPID)

**REC No:** 24/PR/0028

**R&D No:** 2024/0144

**IRAS No:** 332916

Please find attached the Management Approval letter for the above study.

**For all eligibly funded studies (commercial and non commercial), can you please confirm the following dates when available and send to [loth.rdrecruitmentuploads@nhs.scot](mailto:loth.rdrecruitmentuploads@nhs.scot):**

- **The date that the Sponsor gives the Regulatory Green Light to start recruiting to the study replace with 'The date you started recruitment, or the Regulatory Green Light (RGL) if relevant to your study**
- **The estimated date you expect recruitment to the study to finish replace with 'The estimated date you expect to stop recruitment'**

**This information ensures that we maintain an accurate database of research activity and can meet the mandatory reporting requirements of the Chief Scientist Office**

Many thanks in advance for this and good luck with your research.

Kind regards

**Angelo Zulueta**  
Admin Assistant  
Research & Development Office  
Usher Building  
5-7 Little France Road,  
BioQuarter – Gate 3,  
Edinburgh  
EH16 4UX  
Tel: 0131 242 6476  
Email: [angelo.zulueta2@nhs.scot](mailto:angelo.zulueta2@nhs.scot)  
Website: [www.ACCORD.ed.ac.uk](http://www.ACCORD.ed.ac.uk)

## II.3 Greece

Initial letter of approval by the MREC Hipokrateion Hospital Thessaloniki



4η ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΗΣ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΣ  
ΜΑΚΕΔΟΝΙΑΣ & ΘΡΑΚΗΣ  
ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ  
«Ι Π Π Ο Κ Ρ Α Τ Ε Ι Ο»  
Κωνσταντινουπόλεως αρ. 49, 546 42 Θεσσαλονίκη

### ΑΠΟΦΑΣΗ ΑΡΧΙΚΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Αριθμ. Πρωτοκόλλου κατάθεσης: 5549/31-1-2024  
Κωδικός Ερευνητικής εργασίας: 24-ΕΕ-7  
Φ.Φ: 24-Ε-10

Τίτλος μελέτης: Ψωριασική Αρθρίτιδα: Μελέτη ανίχνευσης ψηφιακού φαινοτύπου και παραγόντων που οδηγούν στη φλεγμονή (PDPID study)

Κύριος Ερευνητής: ΔΗΜΗΤΡΟΥΛΑΣ ΘΕΟΔΩΡΟΣ

### ΕΓΚΡΙΣΗ ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ως νόμιμος εκπρόσωπος του Νοσοκομείου, μετά από μελέτη της εισήγησης της Προϊσταμένης του ΑΤΕΠΕΣΕ σχετικά με την πληρότητα και ορθότητα των απαραίτητων δικαιολογητικών και την τήρηση των προβλεπόμενων από τη Νομοθεσία διαδικασιών, καθώς και τη θετική γνωμοδότηση του ΕΣ κατά την 6η /29-5-204 συνεδρίαση (θέμα εκτ 3ο) ΕΣ 121/7-6-24, εγκρίνω τη διενέργεια της ως άνω προτεινόμενης εργασίας.

10/6/2024

Ο ΔΙΟΙΚΗΤΗΣ  
ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΥ Γ. ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΘΕΣΣ/ΝΙΚΗΣ



## II.4 Portugal

### Letter of approval by the local site Unidade Local da Saúde de Santa Maria



#### Presidente

Prof. Doutor João Forjaz de Lacerda

#### Vice-Presidente

Prof. Doutora Ana Isabel Lopes

#### Membros

Prof. Doutora Cláudia Sofia Oliveira Dias Monge  
Prof. Doutor Daniel Caldeira  
Prof. Doutora Cláudia Faria  
Mestre Enfermeira. Graça Roldão  
Prof. Doutor João Lavinha  
Prof. Doutora Maria do Céu Patrão Neves  
Prof. Doutora Patrícia Canhão

Exma. Senhora

**Dra. Ana Rodrigues**

Serviço de Reumatologia

Unidade Local da Saúde de Santa Maria

Lisboa, 26 de Julho de 2024

Nossa Ref. N.º 104/24

**Assunto: Estudo "Psoriatic Arthritis(PSA) digital phototyping and inflammation drivers study"**

Pela presente se informa que o projeto citado em epígrafe obteve em Julho de 2024, parecer favorável da Comissão de Ética, considerando-se observados os imperativos que fundeiam as Boas práticas clínicas, os preceitos internacionalmente reconhecidos de qualidade ética e científica que devem ser respeitados na conceção e na realização dos estudos clínicos que envolvam a participação de seres humanos.

No uso das competências próprias constantes do disposto no Decreto-Lei. N.º 97/95 de 10 de Maio, e no exercício das suas funções em observância ao deliberado na Lei n.º 21/2014 de 16 de Abril, que aprova a lei da investigação clínica, na sua atual redação alterada pela Lei n.º 73/2015 de 27/07/15, complementada pelo Decreto-Lei n.º 80/2018 (DR n.º 198-2018, Série I de 2018/10/15) que reforça o papel das comissões de ética no contexto da instituição em que se integram, na sua missão de contribuir para o cumprimento de princípios da ética e da bioética, na prestação de cuidados de saúde e na realização de investigação clínica, e ainda em harmonia com os regulamentos internos do CHULN, os códigos deontológicos, as convenções, e as recomendações constantes das declarações e diretrizes internacionais, designadamente as Declarações de Helsínquia a de Tóquio, da Organização Mundial de Saúde e da União Europeia, a Comissão de Ética avaliou o estudo que considera obedecerem aos requisitos éticos fundamentais que devem ser respeitados, refletindo o primado da dignidade e da integridade humanas.

Encontra-se assegurado o direito à integridade moral e física do participante, cumpre as precauções essenciais, cujo designio visa minimizar eventuais danos para os seus direitos de personalidade, bem como o direito à privacidade e à proteção dos dados pessoais que lhe dizem respeito, respeitando os imperativos refletidos no Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados (RGPD) entrado em vigor em 25 de Maio de 2016 e plenamente aplicável a partir de 25 de Maio de 2018, (Regulamento (UE) 2016/679 do Parlamento Europeu e do Conselho de 27/04/16), de 27 de abril, publicado no Jornal Oficial da União Europeia, no dia 4 de Maio de 2016, e na Lei n.º 58/2019, de 8 de Agosto

Com os melhores cumprimentos,

O Presidente da Comissão de Ética do CAML

Prof. Doutor João Forjaz de Lacerda

COMISSÃO DE ÉTICA DO CAML  
AVENIDA PROFESSOR EGAS MONIZ  
1649-035 LISBOA  
TEL. – 21 780 54 05; FAX – 21 780 56 90  
ana.pimentel@chln.min-saude.pt

ALAMEDA DAS LINHAS DE TORRES, 117  
1769-001 LISBOA  
Tel: 217 548 000 - Fax: 217 548 215  
www.chln.pt

## Appendix III PIF

### III.1 Latest PIF and consent form Netherlands (Dutch)

#### Proefpersoneninformatie voor deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek

#### Onderzoek naar triggers voor opvlammingen bij Artritis Psoriatica

*Iprolepsis – PDPID Studie*

Inleiding

Geachte heer/mevrouw,

U ontvangt deze brief omdat u Artritis Psoriatica heeft. Met deze informatiebrief willen we u vragen of u wilt meedoen aan een nieuwe studie naar Artritis Psoriatica. Meedoen is vrijwillig.

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 C**.

#### 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. Voor contactgegevens zie Bijlage A.
- Lees de informatie op [www.rijksoverheid.nl/mensenonderzoek](http://www.rijksoverheid.nl/mensenonderzoek).

Met vriendelijke groet,

Jolanda Luime, Hoofdonderzoeker Iprolepsis

## **1. Algemene informatie**

Het Erasmus MC heeft dit onderzoek opgezet. Hieronder noemen we het Erasmus MC steeds de 'opdrachtgever'. Onderzoekers, dit kunnen ook artsen en onderzoeksverpleegkundigen zijn, voeren het onderzoek uit in verschillende ziekenhuizen in Nederland, Engeland, Portugal en Griekenland. Het onderzoek wordt betaald door de Europese Unie.

Deelnemers aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek worden vaak proefpersonen genoemd. Zowel patiënten als mensen die gezond zijn, kunnen proefpersoon zijn.

Voor dit onderzoek zijn 600 proefpersonen uit 4 verschillende landen nodig. In Nederland zullen naar verwachting 200 proefpersonen meedoen.

De medisch-ethische toetsingscommissie van het Erasmus MC heeft dit onderzoek goedgekeurd.

## **2. Wat is het doel van het onderzoek?**

We willen graag meer te weten komen over de verandering van rustige naar actieve ziekte bij Artritis Psoriatica. Dit onderzoek probeert daarom twee vragen te beantwoorden:

1. Kan bestaande technologie worden gebruikt om te zien hoe veel last u van uw Artritis Psoriatica heeft. En kan deze technologie vroegtijdig een verergering van uw klachten vaststellen. Met bestaande technologie bedoelen we uw eigen mobiele telefoon en een slim horloge.
2. Kunnen we opvlammingen van ziekte zien aankomen door te kijken naar veranderingen in stress, overbelasting, weersomstandigheden, luchtvervuiling en veranderingen in de aanwezigheid van bepaalde bacteriën in uw darmen. Ook willen we kijken of uw erfelijk materiaal iets kan zeggen over hoe vaak u opvlammingen van uw Artritis Psoriatica kan verwachten.

We hopen dat de uitkomsten van dit onderzoek u en andere patiënten zal helpen om uw ziekte sneller of beter onder controle te krijgen.

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

Uit interviews is gebleken dat veel patiënten met Artritis Psoriatica de onvoorspelbaarheid van hun ziekte lastig vinden. Graag zouden zij willen weten wat zij zelf, naast het nemen van medicatie, zouden kunnen doen om hun ziekte te verminderen.

Tegenwoordig beschikken veel mensen over slimme apparaten zoals mobiele telefoons en slimme horloges. In deze apparaten zitten sensoren die verschillende metingen kunnen doen. Omdat men deze apparaten vaak bij zich draag kunnen zo regelmatig metingen worden gedaan. Wij verwachten dat we gegevens die deze apparaten verzamelen kunnen gebruiken om uw ziekteactiviteit te meten. Deze informatie geven wij aan u terug, zodat u zelf kan bekijken of u aanpassingen in uw leven wil maken.

Naast het meten van ziekteactiviteit willen we ook kijken of we een opvlamming vroegtijdig zien aankomen. En dat maakt dat u meer inzicht kan krijgen over wat wel en niet kan. Hiervoor willen we graag kijken naar de invloed van: stress, weersomstandigheden, luchtvervuiling, overbelasting door bijvoorbeeld sport, werk of klussen, uw genetische aanleg en de bacteriën die in uw darmen aanwezig zijn.

### **4. Hoe verloopt het onderzoek?**

#### **4.1. Hoelang duurt het onderzoek?**

Doet u mee met het onderzoek? Dan duurt dat in totaal ongeveer 1 jaar.

#### **4.2. Wat gebeurt er tijdens het onderzoek?**

##### **Stap 1: Wilt u meedoen met dit onderzoek?**

U ontvangt dit document en bedenkt of u deel wil nemen aan ons onderzoek. Als u besluit deel te nemen plannen we een eerste afspraak in.

##### **Stap 2: Eerste bezoek**

Nadat u akkoord bent gegaan met deelname aan dit onderzoek willen we eerst wat basis informatie van u verzamelen. Daarom stelt de arts of onderzoeksverpleegkundige een aantal vragen en voert een aantal onderzoeken uit:

- We vragen u naar uw medische geschiedenis en naar de postcode van uw woon en werkomgeving. Zo kunnen we kijken naar de weersomstandigheden en mate van luchtvervuiling in uw omgeving.

- Lichamelijk onderzoek. De arts/verpleegkundige voelt naar gewrichtszwelling, peeszwelling en kijkt of uw gewrichten en pezen pijnlijk zijn. Ook wordt er gekeken naar de mate van psoriasis op uw huid.
- Foto's van uw handen en voeten; en video's van uw handbewegingen/ lichaamsbewegingen. Er wordt u gevraagd met de app foto's van uw handen en voeten te maken. Ook vragen we u een aantal handbewegingen en lichaamsbewegingen te maken op video. Op alle foto's en video's zal u niet herkenbaar zijn.
- DNA Onderzoek Tijdens uw eerste bezoek nemen we een klein beetje speeksel af. In het speeksel kunnen we uw erfelijk materiaal (uw DNA) bekijken om te begrijpen of bepaalde genen mogelijk invloed hebben op hoe vaak u last heeft van opvlammingen. We zijn vooral geïnteresseerd in bepaalde genen die belangrijk zijn voor hoe uw immuunsysteem werkt, hoe u pijn ervaart en hoe uw lichaam medicijnen verwerkt die worden gebruikt voor de behandeling van Artritis Psoriatica (PsA). Door deze genen te bestuderen, hopen we meer te leren over wat opvlammingen kan veroorzaken.
- Poep Onderzoek. We vragen u om 24 uur voor het bezoek poep te verzamelen in een buisje met een wattenstaafje. Dit buisje kan u meenemen naar uw afspraak. Ook vragen we u een korte vragenlijst in te vullen. Deze zal gaan over wat u in de 3 voorgaande dagen heeft gegeten. Hiermee willen we bekijken of de samenstelling van uw poep iets kan zeggen over uw symptomen.
  - Haaronderzoek. We vragen u om een klein plukje haar af te mogen knippen. Aan de hand van dit plukje haar kunnen we de mate van stress die u de afgelopen 3 maanden heeft gehad bepalen. Deze gegevens willen we vergelijken met het stressniveau bepaald met behulp van het slimme horloge. Gedurende het gehele onderzoek wordt er minimaal één keer een plukje haar afgenomen. Dat gebeurt op uw 3 maands bezoek. Graag willen we uw haar van elk bezoek, u bent vrij om te kiezen of u 1 keer u haar doneert of elke 3 maanden.

Tijdens uw eerste bezoek installeren we ook de Iprolepsis apps op uw telefoon en ontvangt u een slim horloge. We zullen u ook uitleggen hoe deze app en het slimme horloge te gebruiken.

In totaal worden de volgende apps op uw telefoon geïnstalleerd:

- de Iprolepsis hoofdapp
- een ondersteunende app voor het nemen van de videos

Na het eerste bezoek vragen we u om:

- Een aantal **vragenlijsten** in te vullen. Dit kan online en kost ongeveer 30 minuten van uw tijd. Indien u deelneemt aan de DEPAR studie, zullen de vragen u bekend voorkomen.
- De eerste 14 dagen van de studie vragen we u **dagelijks 3 korte vragen** te beantwoorden in de app. Na 14 dagen stoppen deze vragen.

### **Stap 3: Het gebruik van de onderzoeksproducten in uw thuis omgeving**

U gaat gedurende 1 jaar de volgende producten gebruiken.

1. De Iprolepsis apps die geïnstalleerd worden op uw persoonlijke mobiele telefoon. Deze apps verzamelen gegevens van:

- de **bewegingssensoren** om te kijken hoe veel u beweegt, op welk tijdstip van de dag, en de manier waarop u beweegt. Bijvoorbeeld hoe snel u loopt.
- uw **toetsaanslagen** op uw telefoon. Bijvoorbeeld hoeveel toetsaanslagen u per minuut maakt. De app registreert niet wat en in welke app u heeft getypt.
- uw **schermtijd** en of uw telefoon aan het opladen is of niet.
- In de app kunt u zelf aangeven of u een **opvlamming** van uw Artritis Psoriatica ervaart.
- Met de app kunt u **foto's** maken van uw handen en voeten. Het zal aan u gevraagd worden foto's te nemen wanneer u een opvlamming heeft aangegeven.
- Met de app kunt u **video's** maken van uw hand- en lichaamsbewegingen. Video's worden geanonimiseerd voordat ze worden opgeslagen. Hierdoor bent u niet herkenbaar op de video's en wordt uw privacy gewaarborgd.

U kunt uw telefoon blijven gebruiken zoals u dat normaal ook doet.

U hoeft de telefoon niet verplicht altijd bij u te dragen.

2. Garmin Vivoactive 5 horloge die 24 uur per dag gegevens verzamelt over:

- **Hartslag.**
- **Bewegingsactiviteiten.**



- **Slaap.** Hoe lang u heeft geslapen en wat de kwaliteit van uw slaap was. Hiervoor wordt ook gemeten wat voor **licht** er in uw omgeving is en wat de **temperatuur van uw huid** is.

#### **Stap 4: Vervolg afspraken voor lichamelijke onderzoeken en metingen**

In Bijlage B staat welke handelingen en metingen we doen bij dit onderzoek.

##### *Haaronderzoek*

We vragen u tijdens uw tweede bezoek om een klein plukje haar af te mogen knippen. Aan de hand van dit plukje haar kunnen we de mate van stress die u de afgelopen 3 maanden heeft gehad bepalen. Deze gegevens willen we vergelijken met het stressniveau bepaald met behulp van het slimme horloge.

We vragen u na het tweede bezoek nog 3 keer om een klein plukje haar af te mogen knippen. Mocht u slechts eenmalig een plukje haar af willen staan, dan kunt u dat aangeven. Het afknippen van een plukje haar na het tweede bezoek is optioneel.

##### **Lichamelijk Onderzoek**

Voor het lichamelijke onderzoek is het nodig dat u elke 3 maanden naar het ziekenhuis komt. Een bezoek duurt 30-45 minuten en bestaat uit:

- Lichamelijk onderzoek. De onderzoeker kijkt of er gewrichtszwellingen zijn, of gewrichten pijnlijk zijn en hoe het staat met de psoriasis op uw huid.
- Bloedonderzoek. Wanneer u voor uw reguliere controle bij de reumatoloog bloed laat prikken gebruiken we de waardes van ontstekingswitten (CRP) ook voor onze studie resultaten.

##### **Vragenlijsten**

Wij sturen u elke 3 maanden vragenlijsten. Deze zijn belangrijk voor het bepalen van uw ziekteactiviteit. Dat betekent dat we u 5 keer een vragenlijst sturen om in te vullen. De vragen gaan over onder andere uw slaap, dieet en dagelijks functioneren. Het kost u ongeveer 15-30 minuten om deze vragenlijsten in te vullen.

##### *Fotos en Videos*

Elke 6 weken vragen we u om de foto's en video's te maken. Dit betekent dat u dat om en om tijdens uw bezoek of thuis doet. Er wordt u gevraagd met de app foto's van uw handen en voeten te maken. Ook vragen we u een aantal handbewegingen en lichaamsbewegingen te maken op video. U heeft zelf

controle over welke foto's u verstuurt naar gegevensopslag. Check voordat u de foto's met ons deelt of het daadwerkelijk foto's van uw handen en voeten zijn. Op alle video's zal onze software er voor zorgen dat u niet herkenbaar bent.

#### *Poep Onderzoek*

We vragen we u elke 6 maanden een beetje van uw poep in te leveren. In totaal levert u dan 3 keer poep. We vragen u om bij voorkeur 24 uur voor het eerstvolgende bezoek poep te verzamelen in een buisje met geïntegreerd wattenstaafje. Dit buisje kan u meenemen naar uw afspraak. Ook vragen we u een korte vragenlijst in te vullen. Deze zal vragen naar wat u in de 3 voorgaande dagen heeft gegeten. Hiermee willen we bekijken of de samenstelling van uw poep iets kan zeggen over uw symptomen.

#### **Stap 5: Wanneer u een opvlamming heeft**

Indien u een opvlamming van uw ziekte ervaart vragen we u om te doen wat u normaal ook doet. En:

- Om nogmaals foto's van uw handen en voeten; en een video van handbewegingen en de lichaamsbewegingen te maken met behulp van de app.

Mocht u beslissen dat u een extra keer naar de reumatoloog moet dan:

- Vragen we u om een extra poep onderzoek
- Nemen we de beoordeling van het lichamelijk onderzoek dat de reumatoloog tijdens uw consult bij u afneemt, zoals het aantal gezwollen gewrichten over in het onderzoekssysteem.

#### **4.3. Wat is er anders dan bij gewone zorg?**

Er is bij dit onderzoek niet zoveel anders dan bij gewone zorg. Normaal komt u misschien één keer per 6 maanden bij uw arts voor controle van uw Artritis Psoriatica. Tijdens deze controle bekijkt de arts uw bloedwaardes en controleert de arts of er geen ontstekingen in uw gewrichten aanwezig zijn.

De bezoeken voor dit onderzoek zijn extra, maar worden zoveel mogelijk gekoppeld aan uw standaard bezoeken aan uw reumatoloog. Tijdens uw eerste bezoek wordt een klein beetje **speeksel** verzameld voor DNA onderzoeken vragen we u om een beetje **poep** te verzamelen in een buisje. *Als u mee doet aan het uitgebreide onderzoek voor uw darmflora dan vragen we u elke 6 maanden poep te verzamelen.* Verder wordt tijdens uw tweede bezoek een klein beetje **haar** afgenomen voor stress

onderzoek. Voor deze studie hoeft u geen extra bloed te laten prikken. Wel bekijken we de bloedwaardes die in uw dossier worden opgeslagen. Tot slot, zal aan u gevraagd worden om 24 uur per dag een **slim horloge** te dragen en een **app** te installeren op uw mobiele telefoon. Er wordt u gevraagd met de app **foto's** van uw handen en voeten te maken. Ook vragen we u een aantal handbewegingen en lichaamsbewegingen te maken op **video**.

## **5. Welke afspraken maken we met u?**

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

- U doet tijdens dit onderzoek niet mee aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek met een geneesmiddel.
- U komt naar iedere afspraak.
- U draagt het slimme horloge overdag en 's nachts, behalve tijdens het opladen
- U gebruikt uw telefoon zoals u buiten deze studie ook zou doen
- 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 bent zwanger geworden.
  - U wilt niet meer meedoen met het onderzoek.
  - Uw telefoonnummer, adres of e-mailadres verandert.
  - U heeft een nieuwe telefoon
  - U heeft technische problemen met uw slimme horloge of de Iprolepsis app
- Indien u stopt met de studie of de studie ten einde loopt, dient u het horloge weer terug te geven aan de onderzoekers.

### **5.1. Mag u of uw partner zwanger worden tijdens het onderzoek?**

Het is geen probleem om zwanger te zijn of worden tijdens dit onderzoek. Wel vragen we u om uw zwangerschap te melden bij de onderzoekers.

## **6. Wat zijn de mogelijke ongemakken van metingen tijdens het onderzoek?**

Meedoen aan het onderzoek kan wat ongemak geven:

- Mocht u normaal geen horlogbandje om hebben, dan kan het even duren voordat u hieraan gewend bent.

- Het siliconen horlogebandje zou irritatie van de huid kunnen veroorzaken bij mensen met psoriasis. Geef dit aan bij de onderzoekers. Zij kunnen zorgen voor een horloge bandje van een ander materiaal.

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

Meedoen aan het onderzoek kan voordelen en nadelen hebben. Hieronder zetten we ze op een rij. Denk hier goed over na, en praat erover met anderen.

Als u meedoet aan dit onderzoek betekent het niet dat uw ziekte ervan overgaat. Maar met uw deelname helpt u de onderzoekers om meer inzicht te krijgen in de ziekte Artritis Psoriatica. Met uw deelname helpt u mee in de zoektocht naar een tijdelijke behandeling van opvlammingen. Hier kunt u in de toekomst mogelijk voordeel ervaren.

Tijdens het onderzoek ontvangt u een slim horloge van Garmin. Gedurende het onderzoek kunt u dan ook gebruiken van de functionaliteiten die het horloge te bieden heeft.

Meedoen aan het onderzoek kan deze nadelen of gevolgen hebben:

- Meedoen aan het onderzoek kost u extra tijd.
- U moet zich houden aan de afspraken die horen bij het onderzoek, in het bijzonder het installeren van de Iprolepsis app en het dragen van het slimme horloge overdag en tijdens de nacht.
- Er moeten regelmatig extra onderzoeken worden afgenomen, zoals: het invullen van vragenlijsten, het nemen van foto's en video's en het inleveren van haarplukjes en beetjes poep.
- Het is mogelijk dat er in het speeksel toevallig iets wordt ontdekt dat niet direct van belang is voor het onderzoek maar wel voor uw gezondheid of die van uw familieleden. Zie ook paragraaf 10.7 over onverwachte ontdekkingen.
- Wanneer het onderzoek voor u stopt moet u het slimme horloge weer in te leveren bij de onderzoekers.

### **7.1. Wilt u niet meedoen?**

U beslist zelf of u meedoet aan het onderzoek. Wilt u niet meedoen? Dan krijgt u de gewone behandeling voor Artritis Psoriatica. Uw arts kan u meer vertellen over de behandelingsmogelijkheden die er zijn.

## **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 zijn voorbij.
- U wilt zelf 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 gewone behandeling voor Artritis Psoriatica.
- De onderzoeker vindt het beter voor u om te stoppen.
- Een van de volgende instanties besluit dat het onderzoek moet stoppen:
  - Het Erasmus MC,
  - De overheid, of
  - De medisch-ethische commissie die het onderzoek beoordeelt.

### **8.1. Wat gebeurt er als u stopt met het onderzoek?**

De onderzoekers gebruiken de gegevens en het lichaamsmateriaal, zoals die tot het moment van stoppen zijn verzameld.

Het hele onderzoek is afgelopen als alle deelnemers klaar zijn.

## **9. Wat gebeurt er na het onderzoek?**

Ongeveer 1 jaar nadat het hele onderzoek is afgerond laat de onderzoeker u weten wat de belangrijkste uitkomsten zijn van het onderzoek. Tussentijds zullen we u op de hoogte houden over het verloop van de studie en het te verwachten eindpunt.

## **10. Wat doen we met uw gegevens en lichaamsmateriaal?**

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

### **10.1. Welke gegevens bewaren we?**

We bewaren deze gegevens:

- uw naam
- uw geslacht
- uw e-mailadres
- uw woon en werk adres
- uw geboortedatum
- gegevens over uw gezondheid
- (medische) gegevens die we tijdens het onderzoek verzamelen

### **10.2. Welk lichaamsmateriaal bewaren we?**

We verzamelen en gebruiken de volgende lichaamsmaterialen:

- 1 buisje speeksel.
- 5 plukjes haar
- 3 buisjes poep.

Bent u voor een opvlamming bij de reumatoloog geweest. Dan is dit per een dusdanig bezoek 1 extra buisje met poep. Dit lichamelijk materiaal wordt na analyse niet langer bewaard.

### **10.3. Waaron verzamelen, gebruiken en bewaren we uw gegevens en lichaamsmateriaal?**

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

### **10.4. Hoe beschermen we uw privacy?**

Veiligheid van uw gegevens en uw privacy zijn onze hoogste prioriteit. Om uw privacy te beschermen geven wij uw gegevens en uw lichaamsmateriaal een code. Op al uw gegevens en lichaamsmateriaal zetten we alleen deze code. De sleutel van de code bewaren we op een beveiligde plek in het onderzoekscentrum in uw eigen land. Als we uw gegevens en lichaamsmateriaal verwerken, gebruiken we steeds alleen die code. Ook in rapporten en publicaties over het onderzoek kan niemand terughalen dat het over u ging.

### **Welke gegeven worden waar opgeslagen?**

- **Alle gecodeerde onderzoeksdata:**  
Alle gecodeerde onderzoeksgegevens worden samen gebracht op het Hetzner platform. Dit platform voldoet aan de Europese wetgeving voor het veilig opslaan van gegevens. Dit platform geeft ons de mogelijkheid om de grote hoeveelheden onderzoeksgegevens op te slaan. Deze data staan opgeslagen in Europa (Duitsland en Finland).
- **Data vanuit de mobiele telefoon:**  
De digitale gegevens vanuit uw mobiele telefoon worden allereerst gecodeerd opgeslagen in miPROLEPSIS app ontwikkelt door Wellics. Vanuit de app worden de gecodeerde gegevens verstuurd naar het Hetzner Platform.
- **Foto's en video's:**  
U heeft zelf controle over welke foto's u verstuurt naar onze gegevensopslag. Wij vragen u foto's te maken van u handen en voeten, waaraan u in principe niet herkenbaar bent. Controleer voordat u de foto's met ons deelt of het

daadwerkelijk foto's van uw handen en voeten zijn. Foto's die geen handen of voeten bevatten zullen uit onze onderzoeksgegevens verwijderd worden.

De video's van uw hand- en lichaamsbewegingen worden geanonimiseerd voordat ze worden opgeslagen. Onze software zorgt ervoor dat u niet herkenbaar bent op de opgeslagen video's en zo wordt uw privacy gewaarborgd.

- **Data vanuit het slimme horloge:**

Tijdens het onderzoek ontvangt u een Garmin slim horloge. Dit slimme horloge wordt verbonden met de Iprolepsis app. Ook deze data wordt eerst gecodeerd opgeslagen in de miPROLEPSIS app en vervolgens verstuurd naar het Hetzner Platform.

De verzamelde gegevens vanuit het slimme horloge worden beheert door Garmin Würzburg GmbH. Garmin heeft geen toegang tot persoonsgegevens/ziektegegevens en uw data is volledig anoniem. Het bedrijf Garmin heeft wel toegang tot de gegevens verzamelt met het slimme horloge (leeftijd, gewicht, lengte, geslacht, handmatig ingevoerde slaaptijd voor de niet storen functie). Het gegevensbeheer van het Garmin slimme horloge is in overeenstemming met Europees beleid.

- **Emailadres**

Uw e-mail wordt bewaard door Aristoteles University zodat u uw eigen wachtwoord kunt wijzigen in de Iprolepsis app. Dit gebeurt in een beveiligde omgeving waar alleen het Iprolepsis onderzoeksteam en de Nederlandse onderzoek coördinator toegang toe hebben.

### **Wie kunnen uw gegevens zien?**

Sommige personen kunnen wel uw naam en andere persoonlijke gegevens zonder code inzien. Dit kunnen gegevens zijn die speciaal voor dit onderzoek zijn verzameld, maar ook gegevens uit uw medisch dossier.

Dit zijn mensen die controleren of de onderzoekers het onderzoek goed en betrouwbaar uitvoeren. Deze personen kunnen bij uw gegevens komen:

- Leden van de commissie die de veiligheid van het onderzoek in de gaten houdt.
- Een controleur die voor het onderzoekscentrum werkt.
- Nationale en internationale toezichthoudende autoriteiten.

Deze personen houden uw gegevens geheim. Voor inzage door deze personen vragen wij u toestemming te geven. De Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd kan zonder uw toestemming uw gegevens inzien.

**10.5. Hoelang bewaren we uw gegevens en lichaamsmateriaal?**

We bewaren uw gegevens 15 jaar in het ziekenhuis en op het onderzoeksplatform in Europa. Uw lichaamsmateriaal wordt niet bewaard. Dit wordt na gebruik vernietigd.

Garmin bewaard uw gegevens zolang uw Garmin account door het bedrijf als actief wordt beschouwd. U kunt zelf ten alle tijden uw gegevens verwijderen.

**10.6. Mogen we uw gegevens en lichaamsmateriaal gebruiken voor ander onderzoek?**

Uw verzamelde gegevens en kunnen ook van belang zijn voor ander wetenschappelijk onderzoek op het gebied van Artritis Psoriatica. 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.

**10.7. Wat gebeurt er bij onverwachte ontdekkingen?**

In het speeksel kunnen we toevallig iets vinden dat niet direct van belang is voor het onderzoek maar wel voor uw gezondheid of voor de gezondheid van uw familieleden. De onderzoeker neemt dan contact op met uw huisarts of specialist. U bespreekt dan met uw huisarts of specialist wat er moet gebeuren. De kosten hiervan vallen onder uw eigen zorgverzekering. U geeft met het formulier toestemming voor het informeren van uw huisarts of specialist.

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

U kunt uw toestemming voor het gebruik van uw gegevens op ieder moment intrekken. Zeg dat dan tegen de onderzoeker. 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 een onderzoek? Dan mogen zij deze gegevens nog wel gebruiken.

In dit onderzoek hebben de onderzoekers vanuit de deelnemende landen toegang tot de gecodeerde onderzoeksgegevens. Een van deze landen ligt buiten de Europese Unie: Het Verenigd Koninkrijk. Daar gelden niet de privacyregels van de Europese Unie. Maar uw privacy zal op een gelijkwaardig niveau worden beschermd. Dit is bevestigd door de Autoriteit Persoonsgegevens.



- <https://www.autoriteitpersoonsgegevens.nl/nl/onderwerpen/internationaal/brexit>

### **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](http://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:
  - o Het Erasmus MC. 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 naar de Functionaris Gegevensbescherming van het Erasmus MC gaan. Of u dient een klacht in bij de Autoriteit Persoonsgegevens.

### **10.9. Waar vindt u meer informatie over het onderzoek?**

Op de volgende website(s) vindt u meer informatie over het onderzoek.

- Horizon EU Funding webpagina: <https://cordis.europa.eu/project/id/101095697>
- Iprolepsis website: <https://www.iprolepsis.eu/>
- Iprolepsis LinkedIn: <https://www.linkedin.com/company/iprolepsis/>

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

De onderzoeksmiddelen voor het onderzoek kosten u niets. U krijgt geen vergoeding als u meedoet aan dit onderzoek. Wel krijgt u een vergoeding voor uw (extra) reiskosten.

### **12. Bent u verzekerd tijdens het onderzoek?**

U bent niet extra verzekerd voor dit onderzoek. Want meedoen aan het onderzoek heeft geen extra risico's. Daarom hoeft het Erasmus MC van de Medisch Ethische Toetsingscommissie van het Erasmus MC geen extra verzekering af te sluiten.

**13. We informeren uw huisarts en/of behandelend specialist over uw deelname aan dit onderzoek.**

De onderzoeker stuurt uw huisarts en/of behandelend specialist een brief/e-mail om te laten weten dat u meedoet aan het onderzoek. Uw behandelaars hebben geen toegang tot de verzamelde data. De monitoring van uw ziekteactiviteit gaat door zoals gebruikelijk.

**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? Ga dan naar de onafhankelijk deskundige, voor contactgegevens zie Bijlage A. 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 klachtencommissie 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 in **0**. U en de onderzoeker krijgen allebei een getekende versie van deze toestemmingsverklaring.

Dank voor uw tijd.

**16. Bijlagen bij deze informatie**

Bijlage A: Contactgegevens

Bijlage B: Schema onderzoekshandelingen / omschrijving  
onderzoekshandelingen of overzicht metingen.

Bijlage C: Toestemmingsformulier

## **Bijlage A: Contactgegevens voor Erasmus MC**

*Hier de gegevens van de hoofdonderzoeker, andere onderzoekers, de klachtenfunctionaris en de Functionaris Gegevensbescherming vermelden met de contactgegevens, zoals e-mailadres en telefoonnummer.*

### Hoofdonderzoeker Erasmus MC:

Dr. J.J. Luime	Reumatologie, Erasmus MC	06-57227540
----------------	--------------------------	-------------

### Andere Onderzoekers:

Iprolepsis	Reumatologie, Erasmus MC	<a href="mailto:iprolepsis@erasmusmc.nl">iprolepsis@erasmusmc.nl</a>
Iprolepsis- coördinator,	Reumatologie, Erasmus MC	06-16300087
dr. R. Dolhain,	Afdelingshoofd Reumatologie, Erasmus MC	010-7034602
Dr. I. Tchetverikov,	Reumatologie, Albert Schweitzer Ziekenhuis	078-6541235

### Onafhankelijk arts:

Dr. P. van Daele,	Immunologie, Erasmus MC	010-7031399
-------------------	-------------------------	-------------

### Klachten:

Indien u niet tevreden bent over het onderzoek of de behandeling, kunt u terecht bij de onafhankelijke klachtenopvang/klachtenfunctionaris van het Erasmus MC.

Op de website van het Erasmus MC is een Digitaal klachtenformulier beschikbaar via <https://www.erasmusmc.nl/nl-nl/patientenzorg/klachtenopvang-en-klachtenbemiddeling>

Na het invullen wordt het formulier automatisch verzonden naar de klachtenfunctionaris. Als het niet lukt om het digitale klachtenformulier in te vullen, dan kunt u uw klacht ook per post versturen: Erasmus MC, Secretariaat Klachtenopvang (GK-745), Antwoordnummer 55, 3000 WB Rotterdam.

Vermeld in de brief uw naam, patiëntnummer (indien van toepassing), naam van het onderzoek en contactgegevens. Na ontvangst van de brief zal de klachtenfunctionaris contact met u opnemen.

Functionaris voor de Gegevensbescherming van de instelling:

De Functionaris voor de Gegevensbescherming van het Erasmus MC is bereikbaar via het secretariaat van de afdeling Juridische Zaken.

E-mail: [functionaris.gegevensbescherming@erasmusmc.nl](mailto:functionaris.gegevensbescherming@erasmusmc.nl)

Tel: 010-703 4986

Voor meer informatie over uw rechten:

Voor meer informatie of bij vragen over uw rechten kunt u contact opnemen met de functionaris voor de Gegevensbescherming of met de Autoriteit Persoonsgegevens.

Nederlandse Autoriteit Persoonsgegevens

Postbus 93374

2509 AJ Den Haag

**Telefoon** 088 1805 250

**Website:** [www.autoriteitpersoonsgegevens.nl](http://www.autoriteitpersoonsgegevens.nl)

**Bijlage B: Schema onderzoekshandelingen en/of overzicht metingen / omschrijving onderzoekshandelingen***Schema van onderzoekshandelingen tijdens dit onderzoek:*

Onderzoek	Continue	Start	1,5 Maand	3 Maanden	4,5 Maand	6 Maanden	7,5 Maand	9 Maanden	10,5 Maand	12 Maanden	
Intake Vragenlijst	X nee	✓ ja	X nee	X nee	X nee	X nee	X nee	X nee	X nee	✓ ja	
Routine Vragenlijsten	X	✓	X	✓	X	✓	X	✓	X	✓	
Lichamelijk Onderzoek	X	✓	X	✓	X	✓	X	✓	X	✓	
Poep Onderzoek (eenmalig)	X	✓	X	X	X	X	X	X	X	X	Extra bij opvlamming
Poep Onderzoek (uitgebreid)	X	✓	X	X	X	✓	X	X	X	✓	Extra bij opvlamming
DNA Onderzoek	X	✓	X	X	X	X	X	X	X	X	
Haaronderzoek	X	✓*	X	✓	X	✓*	X	✓*	X	✓*	✓* Optioneel behalve op 3 maanden
Foto's handen en voeten	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Extra bij opvlamming
Video's handbewegingen en lichaamsbewegingen	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Extra bij opvlamming
Smartphone	✓										
Garmin Smart Watch	✓										
In-app vragen	De eerste 14 dagen van deelname aan deze studie zal u dagelijks 3 vragen beantwoorden in de app.										Extra bij opvlamming
Bloedonderzoek	Indien u voor een normaal ziekenhuisbezoek bloed laat prikken worden de ontstekingswaarden uit uw dossier gekopieerd.										

## **Uitleg van de onderzoekshandelingen:**

- ***Intake Vragenlijsten:***

Dit zijn een aantal vragenlijsten die gaan over algemene onderwerpen. Er wordt bijvoorbeeld gevraagd hoe lang u al Artritis Psoriatica heeft, wat u doet in het dagelijks leven, etc.

- ***Routine Vragenlijsten:***

Dit zijn een aantal vragenlijsten die gaan over de staat van uw ziekte. Er wordt bijvoorbeeld gevraagd naar ervaren klachten zoals; vermoeidheid, slaap en pijn.

- ***Lichamelijk Onderzoek:***

**De onderzoeker bekijkt of er ontstekingen zijn en hoe uw huid er uit ziet.**

- ***Poep Onderzoek:***

In uw thuis omgeving zal u een beetje poep verzamelen in een buisje. Dit doet u bij voorkeur 24 uur voor uw eerstvolgende afspraak.

- ***DNA Onderzoek:***

Tijdens uw eerste bezoek nemen we een klein beetje speeksel af. In het speeksel kunnen we uw erfelijk materiaal (uw DNA) bekijken om te begrijpen of bepaalde genen mogelijk invloed hebben op hoe vaak u last heeft van opvlammingen. We zijn vooral geïnteresseerd in bepaalde genen die belangrijk zijn voor hoe uw immuunsysteem werkt, hoe u pijn ervaart en hoe uw lichaam medicijnen verwerkt die worden gebruikt voor de behandeling van Artritis Psoriatica (PsA). Door deze genen te bestuderen, hopen we meer te leren over wat opvlammingen kan veroorzaken.

- ***Haaronderzoek***

We vragen u om een klein plukje haar af te mogen knippen. Aan de hand van dit plukje haar kunnen we de mate van stress die u de afgelopen 3 maanden heeft gehad bepalen. Deze gegevens willen we vergelijken met het stressniveau bepaald met behulp van het slimme horloge.



- *Foto's en Video's*

In de app vragen we u om foto's te maken van uw handen en voeten. Ook vragen we u om een aantal handbewegingen en lichaamsbewegingen te filmen met gebruik van de app.

- ***Smartphone data:***

**Op uw telefoon wordt een app geïnstalleerd die op de achtergrond gegevens verzameld. Hier hoeft u zelf niets voor te doen. Wel vragen we u om het in de app aan te geven als u een opvlamming van uw Arthritis Psoriatica ervaart.**

- ***Garmin Vivoactive 5 data:***

**We vragen u om gedurende het hele jaar het Garmin Vivoactive 5 te dragen. Het horloge kun u af doen om hem op te laden, maar we vragen u om het horloge zo veel mogelijk te dragen. Dus ook tijdens de nacht.**



### **Bijlage C: Toestemmingsformulier proefpersoon**

Behorende bij de **Iproleptis-PDPID** studie; Onderzoek naar triggers voor opvlammingen bij Artritis

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 en/of specialist te laten weten dat ik meedoe aan dit onderzoek.
- 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 en/of lichaamsmateriaal 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 mijn gecodeerde gegevens ook door onderzoekers in het Verenigd Koninkrijk (Engeland) worden ingezien. Ik weet dat er voor mijn gegevens een gelijkwaardig beschermingsniveau is afgesproken.

**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 met een gelijksoortig doel, zoals in de informatiebrief staat.	Ja <input type="checkbox"/>	Nee <input type="checkbox"/>
Ik geef toestemming om mij eventueel na dit onderzoek te vragen of ik wil meedoen met een vervolgonderzoek.	Ja <input type="checkbox"/>	Nee <input type="checkbox"/>

**Ik wil meedoen aan het Iprolepsis onderzoek.**

- Ik doe mee met het eenmalige poep onderzoek**
- Ik doe mee met het uitgebreide poep onderzoek**

Mijn naam is (**proefpersoon**): .....

Handtekening: .....

Datum : \_\_ / \_\_ / \_\_

---

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: \_\_ / \_\_ / \_\_

---

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

### III.2 Latest PIF UK, Portugal, Greece (Dutch)

#### Proefpersoneninformatie voor deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek Onderzoek naar triggers voor opvlammingen bij Artritis Psoriatica

*iPROLEPSIS – PDPID Studie*

#### Inleiding

Geachte heer/mevrouw,

U ontvangt deze brief omdat u Artritis Psoriatica heeft. Met deze informatiebrief willen we u vragen of u wilt meedoen aan een nieuwe studie naar Artritis Psoriatica. Meedoen is vrijwillig.

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 C**.

#### 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. Voor contactgegevens zie Bijlage A.
- Lees de informatie op [www.rijksoverheid.nl/mensenonderzoek](http://www.rijksoverheid.nl/mensenonderzoek).

Met vriendelijke groet,

Jolanda Luime, Hoofdonderzoeker iPROLEPSIS

ABR-nummer	NL84429.078.23	VersieDatum/ Nr	03-07-2024 / V10.0
Verkorte titel	iPROLEPSIS-PDPID		Pagina 155 van 268

## 1. Algemene informatie

Het Erasmus MC heeft dit onderzoek opgezet. Hieronder noemen we het Erasmus MC steeds de 'opdrachtgever'. Onderzoekers, dit kunnen ook artsen en onderzoeksverpleegkundigen zijn, voeren het onderzoek uit in verschillende ziekenhuizen in Nederland, Engeland, Portugal en Griekenland. Het onderzoek wordt betaald door de Europese Unie.

Deelnemers aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek worden vaak proefpersonen genoemd. Zowel patiënten als mensen die gezond zijn, kunnen proefpersoon zijn.

Voor dit onderzoek zijn 600 proefpersonen uit 4 verschillende landen nodig. In Nederland zullen naar verwachting 200 proefpersonen meedoen.

De medisch-ethische toetsingscommissie van het Erasmus MC heeft dit onderzoek goedgekeurd.

## 2. Wat is het doel van het onderzoek?

We willen graag meer te weten komen over de verandering van rustige naar actieve ziekte bij Artritis Psoriatica. Dit onderzoek probeert daarom twee vragen te beantwoorden:

3. Kan bestaande technologie worden gebruikt om te zien hoe veel last u van uw Artritis Psoriatica heeft. En kan deze technologie vroegtijdig een verergering van uw klachten vaststellen. Met bestaande technologie bedoelen we uw eigen mobiele telefoon en een slim horloge.
4. Kunnen we opvlammingen van ziekte zien aankomen door te kijken naar veranderingen in stress, overbelasting, weersomstandigheden, luchtvervuiling en veranderingen in de aanwezigheid van bepaalde bacteriën in uw darmen. Ook willen we kijken of uw erfelijk materiaal iets kan zeggen over hoe vaak u opvlammingen van uw Artritis Psoriatica kan verwachten.

We hopen dat de uitkomsten van dit onderzoek u en andere patiënten zal helpen om uw ziekte sneller of beter onder controle te krijgen.

ABR-nummer	NL84429.078.23	VersieDatum/ Nr	03-07-2024 / V10.0
Verkorte titel	iPROLEPSIS-PDPID		Pagina 156 van 268

### 3. Wat is de achtergrond van het onderzoek?

Uit interviews is gebleken dat veel patiënten met Artritis Psoriatica de onvoorspelbaarheid van hun ziekte lastig vinden. Graag zouden zij willen weten wat zij zelf, naast het nemen van medicatie, zouden kunnen doen om hun ziekte te verminderen.

Tegenwoordig beschikken veel mensen over slimme apparaten zoals mobiele telefoons en slimme horloges. In deze apparaten zitten sensoren die verschillende metingen kunnen doen. Omdat men deze apparaten vaak bij zich draag kunnen zo regelmatig metingen worden gedaan. Wij verwachten dat we gegevens die deze apparaten verzamelen kunnen gebruiken om uw ziekteactiviteit te meten. Deze informatie geven wij aan u terug, zodat u zelf kan bekijken of u aanpassingen in uw leven wil maken.

Naast het meten van ziekteactiviteit willen we ook kijken of we een opvlamming vroegtijdig zien aankomen. En dat maakt dat u meer inzicht kan krijgen over wat wel en niet kan. Hiervoor willen we graag kijken naar de invloed van: stress, weersomstandigheden, luchtvervuiling, overbelasting door bijvoorbeeld sport, werk of klussen, uw genetische aanleg en de bacteriën die in uw darmen aanwezig zijn.

### 4. Hoe verloopt het onderzoek?

#### 4.1. Hoelang duurt het onderzoek?

Doet u mee met het onderzoek? Dan duurt dat in totaal ongeveer 1 jaar.

#### 4.2. Wat gebeurt er tijdens het onderzoek?

##### Stap 1: Wilt u meedoen met dit onderzoek?

U ontvangt dit document en bedenkt of u deel wil nemen aan ons onderzoek. Als u besluit deel te nemen plannen we een eerste afspraak in.

ABR-nummer	NL84429.078.23	VersieDatum/ Nr	03-07-2024 / V10.0
Verkorte titel	iPROLEPSIS-PDPID		Pagina 157 van 268

## Stap 2: Eerste bezoek

Nadat u akkoord bent gegaan met deelname aan dit onderzoek willen we eerst wat basis informatie van u verzamelen. Daarom stelt de arts of onderzoeksverpleegkundige een aantal vragen en voert een aantal onderzoeken uit:

- We vragen u naar uw medische geschiedenis en naar de postcode van uw woon en werkomgeving. Zo kunnen we kijken naar de weersomstandigheden en mate van luchtvervuiling in uw omgeving.
- Lichamelijk onderzoek. De arts voelt naar gewrichtszwelling, peeszwelling en kijkt of uw gewrichten en pezen pijnlijk zijn. Ook wordt er gekeken naar de mate van psoriasis op uw huid. Verder worden er met de app foto's van uw handen en voeten gemaakt.
- Foto's van uw handen en voeten; en video's van uw handbewegingen/lichaamsbewegingen. Er wordt u gevraagd met de app foto's van uw handen en voeten te maken. Ook vragen we u een aantal handbewegingen en lichaamsbewegingen te maken op video. Op alle foto's en video's zal u niet herkenbaar zijn.
- DNA Onderzoek Tijdens uw eerste bezoek nemen we een klein beetje speeksel af. In het speeksel kunnen we uw erfelijk materiaal (uw DNA) bekijken om te begrijpen of bepaalde genen mogelijk invloed hebben op hoe vaak u last heeft van opvlammingen. We zijn vooral geïnteresseerd in bepaalde genen die belangrijk zijn voor hoe uw immuunsysteem werkt, hoe u pijn ervaart en hoe uw lichaam medicijnen verwerkt die worden gebruikt voor de behandeling van Artritis Psoriatica (PsA). Door deze genen te bestuderen, hopen we meer te leren over wat opvlammingen kan veroorzaken.
- Poep Onderzoek. We vragen u om 24 uur voor het bezoek poep te verzamelen in een buisje met een wattenstaafje. Dit buisje kan u meenemen naar uw afspraak. Ook vragen we u een korte vragenlijst in te vullen. Deze zal gaan over wat u in de 3 voorgaande dagen heeft gegeten. Hiermee willen we bekijken of de samenstelling van uw poep iets kan zeggen over uw symptomen.
- Haaronderzoek. We vragen u om een klein plukje haar af te mogen knippen. Aan de hand van dit plukje haar kunnen we de mate van stress die u de afgelopen 3 maanden heeft gehad bepalen. Deze gegevens willen we vergelijken met het stressniveau bepaald met behulp van het slimme horloge. Gedurende het gehele onderzoek wordt er minimaal één keer een plukje haar afgenomen. Dat gebeurt op uw 3 maands

ABR-nummer	NL84429.078.23	VersieDatum/ Nr	03-07-2024 / V10.0
Verkorte titel	iPROLEPSIS-PDPID		Pagina 158 van 268

bezoek. Graag willen we uw haar van elk bezoek, u bent vrij om te kiezen of u 1 keer u haar doneert of elke 3 maanden

Tijdens uw eerste bezoek installeren we ook de iPROLEPSIS app op uw telefoon en ontvangt u een slim horloge. We zullen u ook uitleggen hoe deze app en het slimme horloge te gebruiken.

In totaal worden de volgende apps op uw telefoon geïnstalleerd:

- de iPROLEPSIS hoofdapp
- een ondersteunende app voor het nemen van de videos

Na het eerste bezoek vragen we u om:

- Een aantal vragenlijsten in te vullen. Dit kan online en kost ongeveer 30 minuten van uw tijd. Indien u deelneemt aan de DEPAR studie, zullen de vragen u bekend voorkomen.
- De eerste 14 dagen van de studie vragen we u dagelijks 3 korte vragen te beantwoorden in de app. Na 14 dagen stoppen deze vragen.

### Stap 3: Het gebruik van de onderzoeksproducten in uw thuis omgeving

U gaat gedurende 1 jaar de volgende producten gebruiken.

3. De iPROLEPSIS app die geïnstalleerd worden op uw persoonlijke mobiele telefoon. Deze apps verzamelen gegevens van:
  - de **bewegingssensoren** om te kijken hoe veel u beweegt, op welk tijdstip van de dag, en de manier waarop u beweegt. Bijvoorbeeld hoe snel u loopt.
  - uw **toetsaanslagen** op uw telefoon. Bijvoorbeeld hoeveel toetsaanslagen u per minuut maakt. De app registreert niet wat en in welke app u heeft getypt.
  - uw **schermtijd** en of uw telefoon aan het opladen is of niet.
  - In de app kunt u zelf aangeven of u een **opvlamming** van uw Artritis Psoriatica ervaart.
  - Met de app kunt u **foto's** maken van uw handen en voeten. Het zal aan u gevraagd worden foto's te nemen wanneer u een opvlamming heeft aangegeven.
  - Met de app kunt u **video's** maken van uw hand- en lichaamsbewegingen. Video's worden geanonimiseerd voordat ze worden opgeslagen. Hierdoor bent u niet herkenbaar op de video's en wordt uw privacy gewaarborgd.

U kunt uw telefoon blijven gebruiken zoals u dat normaal ook doet. U hoeft de telefoon niet verplicht altijd bij u te dragen.

ABR-nummer	NL84429.078.23	VersieDatum/ Nr	03-07-2024 / V10.0
Verkorte titel	iPROLEPSIS-PDPID		Pagina 159 van 268

4. Garmin Vivoactive 5 horloge die 24 uur per dag gegevens verzamelt over:

- **Hartslag.**
- **Bewegingsactiviteiten.**
- **Slaap.** Hoe lang u heeft geslapen en wat de kwaliteit van uw slaap was. Hiervoor wordt ook gemeten wat voor **licht** er in uw omgeving is en wat de **temperatuur van uw huid** is.

#### **Stap 4: Vervolg afspraken voor lichamelijke onderzoeken en metingen**

In Bijlage B staat welke handelingen en metingen we doen bij dit onderzoek.

##### *Haaronderzoek*

We vragen u tijdens uw tweede bezoek om een klein plukje haar af te mogen knippen. Aan de hand van dit plukje haar kunnen we de mate van stress die u de afgelopen 3 maanden heeft gehad bepalen. Deze gegevens willen we vergelijken met het stressniveau bepaald met behulp van het slimme horloge.

We vragen u na het tweede bezoek nog 3 keer om een klein plukje haar af te mogen knippen. Mocht u slechts eenmalig een plukje haar af willen staan, dan kunt u dat aangeven. Het afknippen van een plukje haar na het tweede bezoek is optioneel.

##### *Lichamelijk Onderzoek*

Voor het lichamelijke onderzoek is het nodig dat u elke 3 maanden naar het ziekenhuis komt. Een bezoek duurt 30-45 minuten en bestaat uit:

- Lichamelijk onderzoek. De onderzoeker kijkt of er gewrichtszwellingen zijn, of gewrichten pijnlijk zijn en hoe het staat met de psoriasis op uw huid.
- Bloedonderzoek. Wanneer u voor uw reguliere controle bij de reumatoloog bloed laat prikken gebruiken we de waardes van ontstekingswitten (CRP) ook voor onze studie resultaten.

##### *Vragenlijsten*

Wij sturen u elke 3 maanden vragenlijsten. Deze zijn belangrijk voor het bepalen van uw ziekteactiviteit. Dat betekent dat we u 5 keer een vragenlijst sturen om in te vullen. De vragen gaan over onder andere uw slaap, dieet en

ABR-nummer	NL84429.078.23	VersieDatum/ Nr	03-07-2024 / V10.0
Verkorte titel	iPROLEPSIS-PDPID		Pagina 160 van 268



dagelijks functioneren. Het kost u ongeveer 15-30 minuten om deze vragenlijsten in te vullen.

### *Fotos en Videos*

Elke 6 weken vragen we u om de foto's en video's te maken. Dit betekent dat u dat om en om tijdens uw bezoek of thuis doet. Er wordt u gevraagd met de app foto's van uw handen en voeten te maken. Ook vragen we u een aantal handbewegingen en lichaamsbewegingen te maken op video. U heeft zelf controle over welke foto's u verstuurt naar gegevensopslag. Check voordat u de foto's met ons deelt of het daadwerkelijk foto's van uw handen en voeten zijn. Op alle video's zal onze software er voor zorgen dat u niet herkenbaar bent.

### **Stap 5: Wanneer u een opvlamming heeft**

Indien u een opvlamming van uw ziekte ervaart vragen we u om te doen wat u normaal ook doet. En:

- Om nogmaals foto's van uw handen en voeten; en een video van de handbewegingen en lichaamsbewegingen te maken met behulp van de app.

Mocht u beslissen dat u een extra keer naar de reumatoloog moet dan:

- Vragen we u om een extra poep onderzoek
- Nemen we de beoordeling van het lichamelijk onderzoek dat de reumatoloog tijdens uw consult bij u afneemt, zoals het aantal gezwollen gewrichten over in het onderzoekssysteem.

### **4.3. Wat is er anders dan bij gewone zorg?**

Er is bij dit onderzoek niet zoveel anders dan bij gewone zorg. Normaal komt u misschien één keer per 6 maanden bij uw arts voor controle van uw Artritis Psoriatica. Tijdens deze controle bekijkt de arts uw bloedwaardes en controleert de arts of er geen ontstekingen in uw gewrichten aanwezig zijn.

De bezoeken voor dit onderzoek zijn extra, maar worden zoveel mogelijk gekoppeld aan uw standaard bezoeken aan uw reumatoloog. Tijdens uw eerste bezoek wordt een klein beetje **speeksel** verzameld voor DNA onderzoek en vragen we u om een beetje **poep** te verzamelen in een buisje. *Als u mee doet aan het uitgebreide onderzoek voor uw darmflora dan vragen we u elke 3 maanden poep te verzamelen.* Verder wordt tijdens uw tweede bezoek een klein beetje **haar** afgenomen voor stress onderzoek. Voor deze studie hoeft u geen extra bloed te laten prikken. Wel bekijken we de bloedwaardes die in uw dossier worden opgeslagen. Tot slot, zal aan u gevraagd worden om 24 uur per dag een **slim horloge** te dragen en een **app** te installeren op uw mobiele telefoon. Er wordt u gevraagd met de app foto's van uw handen en voeten te maken. Ook vragen we u een aantal handbewegingen en lichaamsbewegingen te maken op video.

ABR-nummer	NL84429.078.23	VersieDatum/ Nr	03-07-2024 / V10.0
Verkorte titel	iPROLEPSIS-PDPID		Pagina 161 van 268

ABR-nummer	NL84429.078.23	VersieDatum/ Nr	03-07-2024 / V10.0
Verkorte titel	iPROLEPSIS-PDPID		Pagina 162 van 268

## 5. Welke afspraken maken we met u?

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

- U doet tijdens dit onderzoek niet mee aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek met een geneesmiddel.
- U komt naar iedere afspraak.
- U draagt het slimme horloge overdag en 's nachts, behalve tijdens het opladen
- U gebruikt uw telefoon zoals u buiten deze studie ook zou doen
- 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 bent zwanger geworden.
  - U wilt niet meer meedoen met het onderzoek.
  - Uw telefoonnummer, adres of e-mailadres verandert.
  - U heeft een nieuwe telefoon
  - U heeft technische problemen met uw slimme horloge of de iPROLEPSIS app
- Indien u stopt met de studie of de studie ten einde loopt, dient u het horloge weer terug te geven aan de onderzoekers.

### 5.1. Mag u of uw partner zwanger worden tijdens het onderzoek?

Het is geen probleem om zwanger te zijn of worden tijdens dit onderzoek. Wel vragen we u om uw zwangerschap te melden bij de onderzoekers.

## 6. Wat zijn de mogelijke ongemakken van metingen tijdens het onderzoek?

Meedoen aan het onderzoek kan wat ongemak geven:

- Mocht u normaal geen horlogebandje om hebben, dan kan het even duren voordat u hieraan gewend bent.
- Het siliconen horlogebandje zou irritatie van de huid kunnen veroorzaken bij mensen met psoriasis. Geeft dit aan bij de onderzoekers. Zij kunnen zorgen voor een horlogebandje van een ander materiaal.

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

Meedoen aan het onderzoek kan voordelen en nadelen hebben. Hieronder zetten we ze op een rij. Denk hier goed over na, en praat erover met anderen.

Als u meedoet aan dit onderzoek betekent het niet dat uw ziekte ervan overgaat. Maar met uw deelname helpt u de onderzoekers om meer inzicht te krijgen in de ziekte Artritis Psoriatica. Met uw deelname helpt u mee in de zoektocht naar een tijdige behandeling van opvlammingen. Hier kunt u in de toekomst mogelijk voordeel ervaren.

ABR-nummer	NL84429.078.23	VersieDatum/ Nr	03-07-2024 / V10.0
Verkorte titel	iPROLEPSIS-PDPID		Pagina 163 van 268

Tijdens het onderzoek ontvangt u een slim horloge van Garmin. Gedurende het onderzoek kunt u dan ook gebruiken van de functionaliteiten die het horloge te bieden heeft.

Meedoen aan het onderzoek kan deze nadelen of gevolgen hebben:

- Meedoen aan het onderzoek kost u extra tijd.
- U moet zich houden aan de afspraken die horen bij het onderzoek, in het bijzonder het installeren van de iPROLEPSIS app en het dragen van het slimme horloge overdag en tijdens de nacht.
- Er moeten regelmatig extra onderzoeken worden afgenomen, zoals: het invullen van vragenlijsten, het nemen van foto's of video's en het inleveren van haarplukjes en beetje poep.
- Het is mogelijk dat er in het speeksel toevallig iets wordt ontdekt dat niet direct van belang is voor het onderzoek maar wel voor uw gezondheid of die van uw familieleden. Zie ook paragraaf 10.7 over onverwachte ontdekkingen.
- Wanneer het onderzoek voor u stopt moet u het slimme horloge weer in te leveren bij de onderzoekers.

#### **7.1. Wilt u niet meedoen?**

U beslist zelf of u meedoet aan het onderzoek. Wilt u niet meedoen? Dan krijgt u de gewone behandeling voor Arthritis Psoriatica. Uw arts kan u meer vertellen over de behandelingsmogelijkheden die er zijn.

ABR-nummer	NL84429.078.23	VersieDatum/ Nr	03-07-2024 / V10.0
Verkorte titel	iPROLEPSIS-PDPID		Pagina 164 van 268

## 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 zijn voorbij.
- U wilt zelf 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 gewone behandeling voor Artritis Psoriatica.
- De onderzoeker vindt het beter voor u om te stoppen.
- Een van de volgende instanties besluit dat het onderzoek moet stoppen:
  - Het Erasmus MC,
  - De overheid, of
  - De medisch-ethische commissie die het onderzoek beoordeelt.

### 8.1. Wat gebeurt er als u stopt met het onderzoek?

De onderzoekers gebruiken de gegevens en het lichaamsmateriaal, zoals die tot het moment van stoppen zijn verzameld.

Het hele onderzoek is afgelopen als alle deelnemers klaar zijn.

## 9. Wat gebeurt er na het onderzoek?

Ongeveer 1 jaar nadat het hele onderzoek is afgerond laat de onderzoeker u weten wat de belangrijkste uitkomsten zijn van het onderzoek. Tussentijds zullen we u op de hoogte houden over het verloop van de studie en het te verwachten eindpunt.

ABR-nummer	NL84429.078.23	VersieDatum/ Nr	03-07-2024 / V10.0
Verkorte titel	iPROLEPSIS-PDPID		Pagina 165 van 268

## 10. Wat doen we met uw gegevens en lichaamsmateriaal?

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

### 10.1. Welke gegevens bewaren we?

We bewaren deze gegevens:

- uw naam
- uw geslacht
- uw e-mailadres
- uw woon en werk adres
- uw geboortedatum
- gegevens over uw gezondheid
- (medische) gegevens die we tijdens het onderzoek verzamelen

### 10.2. Welk lichaamsmateriaal bewaren we?

We verzamelen en gebruiken de volgende lichaamsmaterialen:

- 1 buisje speeksel
- 5 plukjes haar
- 1 buisje poep

Bent u voor een opvlamming bij de reumatoloog geweest. Dan is dit per een dusdanig bezoek 1 extra buisje met poep.

Dit lichamelijk materiaal wordt na analyse niet langer bewaard.

### 10.3. Waarom verzamelen, gebruiken en bewaren we uw gegevens en lichaamsmateriaal?

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

### 10.4. Hoe beschermen we uw privacy?

Veiligheid van uw gegevens en uw privacy zijn onze hoogste prioriteit. Om uw privacy te beschermen geven wij uw gegevens en uw lichaamsmateriaal een code. Op al uw gegevens en lichaamsmateriaal zetten we alleen deze code. De sleutel van de code bewaren we op een beveiligde plek in het onderzoekscentrum in uw eigen land. Als we uw gegevens en lichaamsmateriaal verwerken, gebruiken we steeds alleen die code. Ook in rapporten en publicaties over het onderzoek kan niemand terughalen dat het over u ging.

### Welke gegeven worden waar opgeslagen?

ABR-nummer	NL84429.078.23	VersieDatum/ Nr	03-07-2024 / V10.0
Verkorte titel	iPROLEPSIS-PDPID		Pagina 166 van 268

- **Alle gecodeerde onderzoeksdata:**

Alle gecodeerde onderzoeksgegevens worden samen gebracht op het Hetzner platform. Dit platform voldoet aan de Europese wetgeving voor het veilig opslaan van gegevens. Dit platform geeft ons de mogelijkheid om de grote hoeveelheden onderzoeksgegevens op te slaan. Deze data staan opgeslagen in Europa (Duitsland en Finland).

- **Data vanuit de mobiele telefoon:**

De digitale gegevens vanuit uw mobiele telefoon worden allereerst gecodeerd opgeslagen in miPROLEPSIS app ontwikkelt door Wellics. Vanuit de app worden de gecodeerde gegevens verstuurd naar het Hetzner Platform.

- **Foto's en video's:**

U heeft zelf controle over welke foto's u verstuurt naar onze gegevensopslag. Wij vragen u foto's te maken van u handen en voeten, waaraan u in principe niet herkenbaar bent. Controleer voordat u de foto's met ons deelt of het daadwerkelijk foto's van uw handen en voeten zijn. Foto's die geen handen of voeten bevatten zullen uit onze onderzoeksgegevens verwijderd worden.

De video's van uw hand- en lichaamsbewegingen worden geanonimiseerd voordat ze worden opgeslagen. Onze software zorgt ervoor dat u niet herkenbaar bent op de opgeslagen video's en zo wordt uw privacy gewaarborgd.

- **Data vanuit het slimme horloge:**

Tijdens het onderzoek ontvangt u een Garmin slim horloge. Dit slimme horloge wordt verbonden met de iPROLEPSIS app. Ook deze data wordt eerst gecodeerd opgeslagen in de miPROLEPSIS app en vervolgens verstuurd naar het Hetzner Platform.

De verzamelde gegevens vanuit het slimme horloge worden beheert door Garmin Würzburg GmbH. Garmin heeft geen toegang tot persoonsgegevens/ziektegegevens en uw data is volledig anoniem. Het bedrijf Garmin heeft wel toegang tot de gegevens verzamelt met het slimme horloge (leeftijd, gewicht, lengte, geslacht, handmatig ingevoerde slaaptijd voor de niet storen functie). Het gegevensbeheer van het Garmin slimme horloge is in overeenstemming met Europees beleid.

- **Emailadres**

Uw e-mail wordt bewaard door Aristoteles University zodat u uw eigen wachtwoord kunt wijzigen in de iPROLEPSIS app. Dit gebeurt in een beveiligde omgeving waar alleen het iPROLEPSIS onderzoeksteam en de Nederlandse onderzoek coördinator toegang toe hebben.

### **Wie kunnen uw gegevens zien?**

Sommige personen kunnen wel uw naam en andere persoonlijke gegevens zonder code inzien. Dit kunnen gegevens zijn die speciaal voor dit onderzoek zijn verzameld, maar ook gegevens uit uw medisch dossier.

Dit zijn mensen die controleren of de onderzoekers het onderzoek goed en betrouwbaar uitvoeren. Deze personen kunnen bij uw gegevens komen:

- Leden van de commissie die de veiligheid van het onderzoek in de gaten houdt.

ABR-nummer	NL84429.078.23	VersieDatum/ Nr	03-07-2024 / V10.0
Verkorte titel	iPROLEPSIS-PDPID		Pagina 167 van 268

- Een controleur die voor het onderzoekscentrum werkt.
- Nationale en internationale toezichthoudende autoriteiten.

Deze personen houden uw gegevens geheim. Voor inzage door deze personen vragen wij u toestemming te geven. De Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd kan zonder uw toestemming uw gegevens inzien.

#### **10.5. Hoelang bewaren we uw gegevens en lichaamsmateriaal?**

We bewaren uw gegevens 15 jaar in het ziekenhuis en op het onderzoeksplatform in Europa. Uw lichaamsmateriaal wordt niet bewaard. Dit wordt na gebruik vernietigd.

#### **10.6. Mogen we uw gegevens en lichaamsmateriaal gebruiken voor ander onderzoek?**

Uw verzamelde gegevens en kunnen ook van belang zijn voor ander wetenschappelijk onderzoek op het gebied van Artritis Psoriatica. 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.

#### **10.7. Wat gebeurt er bij onverwachte ontdekkingen?**

In het speeksel kunnen we toevallig iets vinden dat niet direct van belang is voor het onderzoek maar wel voor uw gezondheid of voor de gezondheid van uw familieleden. De onderzoeker neemt dan contact op met uw huisarts of specialist. U bespreekt dan met uw huisarts of specialist wat er moet gebeuren. De kosten hiervan vallen onder uw eigen zorgverzekering. U geeft met het formulier toestemming voor het informeren van uw huisarts of specialist.

#### **10.8. Kunt u uw toestemming voor het gebruik van uw gegevens weer intrekken?**

U kunt uw toestemming voor het gebruik van uw gegevens op ieder moment intrekken. Zeg dat dan tegen de onderzoeker. 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 een onderzoek? Dan mogen zij deze gegevens nog wel gebruiken.

In dit onderzoek hebben de onderzoekers vanuit de deelnemende landen toegang tot de gecodeerde onderzoeksgegevens. Een van deze landen ligt buiten de Europese Unie: Het Verenigd Koninkrijk. Daar gelden niet de privacyregels van de Europese Unie. Maar uw privacy zal op een gelijkwaardig niveau worden beschermd. Dit is bevestigd door de Autoriteit Persoonsgegevens.

- <https://www.autoriteitpersoonsgegevens.nl/nl/onderwerpen/internationaal/brexit>

#### **Wilt u meer weten over uw privacy?**

ABR-nummer	NL84429.078.23	VersieDatum/ Nr	03-07-2024 / V10.0
Verkorte titel	iPROLEPSIS-PDPID		Pagina 168 van 268



- Wilt u meer weten over uw rechten bij de verwerking van persoonsgegevens? Kijk dan op [www.autoriteitpersoonsgegevens.nl](http://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:
  - o Het Erasmus MC. 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 naar de Functionaris Gegevensbescherming van het Erasmus MC gaan. Of u dient een klacht in bij de Autoriteit Persoonsgegevens.

#### 10.9. Waar vindt u meer informatie over het onderzoek?

Op de volgende website(s) vindt u meer informatie over het onderzoek.

- Horizon EU Funding webpagina: <https://cordis.europa.eu/project/id/101095697>
- iPROLEPSIS website: <https://www.iprolepsis.eu/>
- iPROLEPSIS LinkedIn: <https://www.linkedin.com/company/iprolepsis/>

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

De onderzoeksmiddelen voor het onderzoek kosten u niets. U krijgt geen vergoeding als u meedoet aan dit onderzoek. Wel krijgt u een vergoeding voor uw (extra) reiskosten.

#### 12. Bent u verzekerd tijdens het onderzoek?

U bent niet extra verzekerd voor dit onderzoek. Want meedoen aan het onderzoek heeft geen extra risico's. Daarom hoeft het Erasmus MC van de Medisch Ethische Toetsingscommissie van het Erasmus MC geen extra verzekering af te sluiten.

#### 13. We informeren uw huisarts en/of behandelend specialist over uw deelname aan dit onderzoek.

De onderzoeker stuurt uw huisarts en/of behandelend specialist een brief/e-mail om te laten weten dat u meedoet aan het onderzoek. Uw behandelaars hebben geen toegang tot de verzamelde data. De monitoring van uw ziekteactiviteit gaat door zoals gebruikelijk.

#### 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? Ga dan naar de onafhankelijk deskundige, voor contactgegevens zie Bijlage A. Hij weet veel over het onderzoek, maar werkt niet mee aan dit onderzoek.

ABR-nummer	NL84429.078.23	VersieDatum/ Nr	03-07-2024 / V10.0
Verkorte titel	iPROLEPSIS-PDPID		Pagina 169 van 268

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 klachtencommissie 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 in Bijlage C. U en de onderzoeker krijgen allebei een getekende versie van deze toestemmingsverklaring.

Dank voor uw tijd.

ABR-nummer	NL84429.078.23	VersieDatum/ Nr	03-07-2024 / V10.0
Verkorte titel	iPROLEPSIS-PDPID		Pagina 170 van 268

**16. Bijlagen bij deze informatie**

Bijlage D: Contactgegevens

Bijlage E: Schema onderzoekshandelingen / omschrijving  
onderzoekshandelingen of overzicht metingen.

Bijlage F: Toestemmingsformulier

ABR-nummer	NL84429.078.23	VersieDatum/ Nr	03-07-2024 / V10.0
Verkorte titel	iPROLEPSIS-PDPID		Pagina 171 van 268

**Bijlage A : Contactgegevens voor Erasmus MC**

*Hier de gegevens van de hoofdonderzoeker, andere onderzoekers, de klachtenfunctionaris en de Functionaris Gegevensbescherming vermelden met de contactgegevens, zoals e-mailadres en telefoonnummer.*

Hoofdonderzoeker Erasmus MC:

Dr. J.J. Luime      Reumatologie, Erasmus MC      06-57227540

Andere Onderzoekers:

iPROLEPSIS	Reumatologie, Erasmus MC	<a href="mailto:iproleipsis@erasmusmc.nl">iproleipsis@erasmusmc.nl</a>
iPROLEPSIS-coördinator,	Reumatologie, Erasmus MC	06-16300087
dr. R. Dolhain,	Afdelingshoofd Reumatologie, Erasmus MC	010-7034602
Dr. Tchetverikov,	I. Reumatologie, Albert Schweitzer Ziekenhuis	078-6541235

Onafhankelijk arts:

Dr. P. van Daele,      Immunologie, Erasmus MC      010-7031399

Klachten:

Indien u niet tevreden bent over het onderzoek of de behandeling, kunt u terecht bij de onafhankelijke klachtenopvang/klachtenfunctionaris van het Erasmus MC.

Op de website van het Erasmus MC is een Digitaal klachtenformulier beschikbaar via <https://www.erasmusmc.nl/nl-nl/patientenzorg/klachtenopvang-en-klachtenbemiddeling>

Na het invullen wordt het formulier automatisch verzonden naar de klachtenfunctionaris. Als het niet lukt om het digitale klachtenformulier in te vullen, dan kunt u uw klacht ook per post versturen: Erasmus MC, Secretariaat Klachtenopvang (GK-745), Antwoordnummer 55, 3000 WB Rotterdam.

Vermeld in de brief uw naam, patiëntnummer (indien van toepassing), naam van het onderzoek en contactgegevens. Na ontvangst van de brief zal de klachtenfunctionaris contact met u opnemen.

ABR-nummer	NL84429.078.23	VersieDatum/ Nr	03-07-2024 / V10.0
Verkorte titel	iPROLEPSIS-PDPID		Pagina 172 van 268

Functionaris voor de Gegevensbescherming van de instelling:

De Functionaris voor de Gegevensbescherming van het Erasmus MC is bereikbaar via het

secretariaat van de afdeling Juridische Zaken.

E-mail: [functionaris.gegevensbescherming@erasmusmc.nl](mailto:functionaris.gegevensbescherming@erasmusmc.nl)

Tel: 010-703 4986

Voor meer informatie over uw rechten:

Voor meer informatie of bij vragen over uw rechten kunt u contact opnemen met de functionaris voor de Gegevensbescherming of met de Autoriteit Persoonsgegevens.

Nederlandse Autoriteit Persoonsgegevens

Postbus 93374

2509 AJ Den Haag

**Telefoon** 088 1805 250

**Website:** [www.autoriteitpersoonsgegevens.nl](http://www.autoriteitpersoonsgegevens.nl)

ABR-nummer	NL84429.078.23	VersieDatum/ Nr	03-07-2024 / V10.0
Verkorte titel	iPROLEPSIS-PDPID		Pagina 173 van 268

**Bijlage B :Schema onderzoekshandelingen en/of overzicht metingen / omschrijving onderzoekshandelingen***Schema van onderzoekshandelingen tijdens dit onderzoek*

Onderzoek	Continue	Start	1,5 Maand	3 Maanden	4,5 Maand	6 Maanden	7,5 Maand	9 Maanden	10,5 Maand	12 Maanden	
Intake Vragenlijst	X nee	✓ ja	X nee	X nee	X nee	X nee	X nee	X nee	X nee	X nee	✓ ja
Routine Vragenlijsten	X	✓	X	✓	X	✓	X	✓	X	✓	
Lichamelijk Onderzoek	X	✓	X	✓	X	✓	X	✓	X	✓	
Poep Onderzoek (eenmalig)	X	✓	X	X	X	X	X	X	X	X	Extra bij opvlamming
DNA Onderzoek	X	✓	X	X	X	X	X	X	X	X	
Haaronderzoek	✓*	X	✓	X	✓*	X	✓*	X	✓*	✓*	✓* Optioneel behalve op 3 maanden
Foto's handen en voeten	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Extra bij opvlamming
Video's handbewegingen en lichaamsbewegingen	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Extra bij opvlamming
Smartphone	✓										
Garmin Smart Watch	✓										
In-app vragen	De eerste 14 dagen van deelname aan deze studie zal u dagelijks 3 vragen beantwoorden .										Extra bij opvlamming bij

ABR-nummer	NL84429.078.23	VersieDatum/ Nr	03-07-2024 / V10.0
Verkorte titel	iPROLEPSIS-PDPID		Pagina 174 van 268

Bloedonderzoek	Indien u voor een normaal ziekenhuisbezoek bloed laat prikken worden de ontstekingswaarden uit uw dossier gekopieerd.
----------------	---

ABR-nummer	NL84429.078.23	VersieDatum/ Nr	03-07-2024 / V10.0
Verkorte titel	iPROLEPSIS-PDPID		Pagina 175 van 268

## Uitleg van de onderzoekshandelingen:

- *Intake Vragenlijsten:*

Dit zijn een aantal vragenlijsten die gaan over algemene onderwerpen. Er wordt bijvoorbeeld gevraagd hoe lang u al Artritis Psoriatica heeft, wat u doet in het dagelijks leven, etc.
- *Routine Vragenlijsten:*

Dit zijn een aantal vragenlijsten die gaan over de staat van uw ziekte. Er wordt bijvoorbeeld gevraagd naar ervaren klachten zoals; vermoeidheid, slaap en pijn.
- *Lichamelijk Onderzoek:*

De onderzoeker bekijkt of er ontstekingen zijn en hoe uw huid er uit ziet.
- *Loop Test:*

U wordt gevraagd een keer handmatig een wandeling van 2 minuten te registreren in de app. U ontvangt een melding op uw telefoon voor het uitvoeren van deze test.
- *Poep Onderzoek:*

In uw thuis omgeving zal u een beetje poep verzamelen in een buisje. Dit doet u bij voorkeur 24 uur voor uw eerstvolgende afspraak.
- *DNA Onderzoek:*

Tijdens uw bezoek nemen we een klein beetje speeksel af. In het speeksel kunnen we uw erfelijk materiaal (uw DNA) bekijken om te begrijpen of bepaalde genen mogelijk invloed hebben op hoe vaak u last heeft van opvlammingen. We zijn vooral geïnteresseerd in bepaalde genen die belangrijk zijn voor hoe uw immuunsysteem werkt, hoe u pijn ervaart en hoe uw lichaam medicijnen verwerkt die worden gebruikt voor de behandeling van Psoriatische Artritis (PsA). Door deze genen te bestuderen, hopen we meer te leren over wat opvlammingen kan veroorzaken.
- *Foto's en Video's*

In de app vragen we u om foto's te maken van uw handen en voeten. Ook vragen we u om een aantal handbewegingen en lichaamsbewegingen te filmen met gebruik van de app.
- *Haaronderzoek*

We vragen u om een klein plukje haar af te mogen knippen. Aan de hand van dit plukje haar kunnen we de mate van stress die u de afgelopen 3 maanden heeft gehad bepalen. Deze gegevens willen we vergelijken met het stressniveau bepaald met behulp van het slimme horloge.
- *Smartphone data:*

Op uw telefoon wordt een app geïnstalleerd die op de achtergrond gegevens verzameld. Hier hoeft u zelf niets voor te doen. Wel vragen we u om het in de app aan te geven als u een opvlamming van uw Artritis Psoriatica ervaart.
- *Garmin Vivoactive 5 data:*

We vragen u om gedurende het hele jaar het Garmin Vivoactive 5 te dragen. Het horloge kun u af doen om hem op te laden, maar we vragen u om het horloge zo veel mogelijk te dragen. Dus ook tijdens de nacht.



## **Bijlage C :Toestemmingsformulier proefpersoon**

Behorende bij de **iPROLEPSIS-PDPID** studie; Onderzoek naar triggers voor opvlammingen bij Artritis

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 en/of specialist te laten weten dat ik meedoe aan dit onderzoek.
- 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 en/of lichaamsmateriaal 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 mijn gecodeerde gegevens ook door onderzoekers in het Verenigd Koninkrijk (Engeland) worden ingezien. Ik weet dat er voor mijn gegevens een gelijkwaardig beschermingsniveau is afgesproken.

**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 met een gelijksoortig doel, zoals in de informatiebrief staat.	Ja <input type="checkbox"/>	Nee <input type="checkbox"/>
Ik geef toestemming om mij eventueel na dit onderzoek te vragen of ik wil meedoen met een vervolgonderzoek.	Ja <input type="checkbox"/>	Nee <input type="checkbox"/>

**Ik wil meedoen aan het iPROLEPSIS onderzoek.**

Mijn naam is (**proefpersoon**): .....

Handtekening: .....

Datum : \_\_ / \_\_ / \_\_

---

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

Wordt er tijdens het onderzoek informatie bekend 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: \_\_ / \_\_ / \_\_

---

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

### **III.3 PIF UK (draft original version, for translation purposes)**

#### **Participant information sheet**

#### **PsA digital phenotyping and inflammation drivers' study (iPROLEPSIS-PDPID)**

*We would like to invite you to take part in our research study. Before you decide if you would like to take part, it is important that you understand why the research is being done and what it would involve for you. Please take time to read this information sheet and discuss it with others if you wish. If there is anything that is not clear, or if you would like more information, please ask us.*

#### **What is this study about?**

Patients with Psoriatic Arthritis (PsA) experience difficulties in dealing with unpredictable disease activity which can have consequences on their daily living. With the introduction of smart devices, they could have better understanding on the disease influence on their physical activity patterns, stress levels, sleep, pain, stiffness, and fatigue. We expect to be able to use data collected with these devices to measure your disease activity.

Researchers at the University of Oxford are conducting the iPROLEPSIS-PDPID Study. This study will be looking to see if we can use existing technology to see how active your disease is; in order to do this, we will provide you with a Smartwatch and app to collect digital data. The digital data are compared with completed questionnaires and physical examinations.

Besides measuring disease activity, we also want to see if we can see a flare-up coming early. And this will allow us to gain more insight into what can and cannot be done. For this, we would like to look at the influence of stress, weather conditions, air pollution, overexertion due to sports, work, or chores, for example, and the bacteria present in your gut. We also want to look at susceptibility to flare-ups in the hereditary material (DNA)

We hope the results of this study will help you and other patients get your disease under control faster or better. The use of digital biomarkers could also lead to a reduction to the amount of follow-up appointments at the out-patient clinic.

#### **Why have I been invited?**

We are inviting individuals that have a diagnosis of Psoriatic Arthritis to measure the disease activity and to predict disease flare. You have been chosen because you have a diagnosis of Psoriatic Arthritis and are over the age of eighteen. This study requires 600 subjects from 4 European countries. In the UK 150 people are expected to participate.

#### **Do I have to take part?**

No. It is up to you to decide if you wish to take part. Your participation is completely voluntary, and you can withdraw at any point if you change your mind during the course of the study. A decision not to take part will not affect your medical care or legal rights.

#### **Are there any specific requirements for me to be eligible to take part?**

**You have been given this information sheet because you have a diagnosis of Psoriatic Arthritis; you must also have a smartphone and be willing and able to download the IPROLEPSIS application onto your phone. As this study will be collecting continuous data via a smartwatch provided you must also be willing to wear the smart watch over a 12-month study period.**

#### **What will happen to me if I agree to take part?**

We would ask that you read through this patient information sheet; if you decide to take part, we ask that you contact the study team on the number provided below. Your clinical care team will then contact you to arrange an appointment. At this appointment you will have the

opportunity to discuss the study in more detail; if there is anything you do not understand you can discuss this with a member of the research team.

You may have been approached during a routine clinic appointment, if you have, you will be given as much time as you need to consider this study and you will also have an opportunity to ask questions to clinical staff at this appointment before you agree to take part.

If you agree to take part, we will ask you to sign a consent form; you will be given a copy to keep. We will schedule your first appointment at a date and time to suit you and we will try and arrange this and subsequent visits around your routine hospital appointments.

After you have agreed to participate in this study, we first want to gather some basic information from you. Therefore, the doctor or research nurse will ask some questions and perform some tests:

**At your first visit (Baseline) we will:**

- Ask you about your medical history.
- Collect the postcode of your home and work environment. This allows us to look at the weather conditions and level of air pollution in your area.
- The Doctor or Nurse will feel for joint swelling, tendon swelling and see if your joints and tendons are painful. The extent of psoriasis on your skin is also checked.
- Collect samples of saliva, hair, and stool.
- Install the iPROLEPSIS app on your phone.
- Take Images of both hands and feet, and videos of both hands, posture and gesture will be collected using the phone camera.
- After the first visit, we will ask you to fill in some questionnaires. This can be done online via the app and takes about 30 minutes of your time. You can do these at home or in clinic.

**We will also Provide you with:**

- A Garmin Vivoactive 5 smart watch and instructions. (You will not have to pay for this device)
- Materials for stool (poop) examination.
- Materials for Saliva testing.

After your first visit we would ask you to complete the following at home.

- Complete a number of questionnaires. This can be done online and takes about 30 minutes of your time.
- Retype a short text of ~300 words twice. You will receive a notification on your phone for taking this test.
- Once manually register a 2-minute walk in the app. You will receive a notification on your phone for performing this test.
- For the first 14 days of the study, we will ask you to answer 3 short questions daily in the app. After 14 days, these questions will stop.

**At your follow up appointments, we will:**

- Perform a physical examination (the same as at your first visit)
- Collect a sample of your hair.
- Review the study questionnaire; these can be done at home before the visit or in the clinic.
- Check that your smartwatch is working correctly.

- Take Images of both hands and feet, and videos of both hands, posture and gesture will be collected using the phone camera.

### **What samples will I be asked to give if I take part?**

At your first study visit we would like to take a sample of saliva; the saliva sample will be used to look at your hereditary material deoxyribonucleic acid (DNA) so we can see if genes lead to getting a flare up faster.

If possible, we would also like to take a small sample of hair at each visit; this will help us determine your stress levels over the past 3 months and we will compare this to the stress levels determined using the smart watch data.

We will ask you to provide a stool (poo) sample, you can collect this at home using the kit we provide you with and bring it to your first visit, we will also ask you to complete a short questionnaire; this will ask about what you have eaten in the previous 3 days. We will use this sample to see if this can provide any information about your symptoms.

When you have blood drawn for your regular check-up with the rheumatologist, we also use the values of inflammatory proteins (CRP) for our study results. You will not have to provide additional blood samples.

### **What is the Garmin Smartwatch device?**

The device is a Smart Activity Tracker which you wear on your wrist, like a watch, it has sensors which can measure physical data, like heart rate and step count. For this study we will be using the Garmin Vivoactive 5.

The Nurse or researcher will provide you with this device and will be able to show you how to use the Smartwatch and the iPROLEPSIS application.



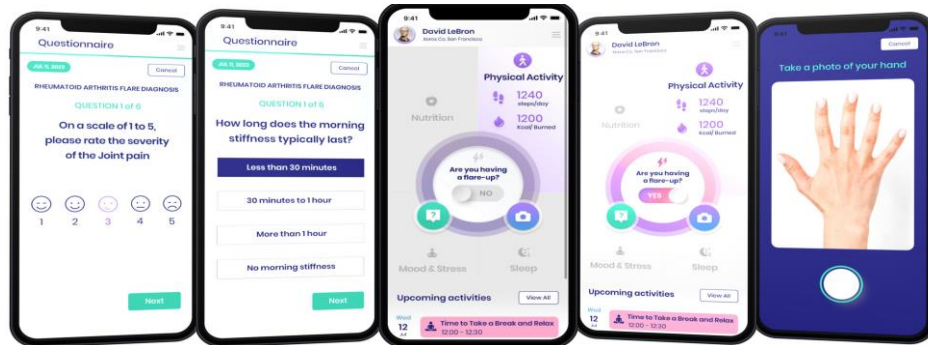
### **What data will the smart watch and app collect?**

#### **Smartwatch**

- Heart rate (As a measurement for stress and exercise intensity).
- Movement activities (To complement the movement data collected from your mobile) phone).
- Sleep data (How long you slept and what the quality of your sleep was. For this, the light in your environment and the temperature of your skin are also measured).

#### **Smartphone app**

- **Motion sensors** to see how much you move, at what time of day, and the way you move. For example, how fast you walk.
- Your **keystrokes** on your phone. For example, how many keystrokes you make per minute. The app does not record what you typed.
- your **screen time** and whether your phone is charging or not.
- In the app, you can tell yourself if you are experiencing a **flare-up** of your Psoriatic Arthritis.
- **Photos** of hands and feet
- **Nails.** As a measure of nail psoriasis
- **Swelling.** As a possible measure of swollen joints.
- **Video** of wrist and finger movements
- **Study questionnaires** will be available to answer every 3 months; these will be sent to you via the study app.



The information collected from the smartwatch will automatically be transferred to your smartphone app via Bluetooth connection, the encrypted data from the mobile app will then be transferred to the iPROLEPSIS secure cloud management system (Hetzner platform) using your unique study identification code in place of your personal details so you cannot be identified. This data are stored in Europe (Germany and Finland). The data will be collected automatically so you do not need to do anything.

The company Garmin has access to the data collected with the smart watch. Garmin does not have access to any other research data collected and does not know anything about your diagnosis. Data from the smart watch is therefore also stored through Garmin's own platforms. The data collected from the smart watch is managed by Garmin Würzburg GmbH. The data management of the Garmin smartwatch is in line with European policies. More information on Garmin's privacy policy can be found here:

<https://www.garmin.com/nl-NL/privacy/global/policy/#geautomatiseerdeBesluitvorming,InclusiefProfilering>

You can continue to use your phone as you normally do. You are not obliged to carry the phone with you at all times.

If, during the course of the study you experience any difficulties using the smartwatch or app we would ask that you contact us on the number below.

### **Will I need to provide any further samples or information?**

If you experience a flare in your condition (you will be asked to record this by pressing the “flare” button on the app) we would like you to provide a further stool sample. You can bring this to us at your next study visit if this is within 24 hours or you can send back to the research team in the pre-paid envelope provided.

We would also ask you take photos of the affected hand or foot and video of the affected hand and upload these to the app – You will only need to do this if the flare-up is in your hands or feet. This can help to identify early signs of inflammation as well as help to predict upcoming inflammation. You will also be asked some additional questions via the app.

You should let the research team know if you would like an additional visit.

### **How long will I be followed up for?**

We would like to follow you up for up to 12 months. You will be invited to a baseline visit and 4 further follow-up visits at 3 monthly intervals. If you experience a flare, you may be invited to an extra visit.

**How long will each visit take?**

Your first visit will take up to 80 minutes. Each follow up visit will take around 30-45 minutes in total. The study questionnaires will be sent to you every 3 months via the app and will take about 15-30 minutes to complete.

**How long am I expected to wear the smart watch?**

As we are collecting continuous data, we would ask you to wear the watch as much as you can, even during the night over the course of 12 months. You can remove the watch for charging and whilst showering or bathing.

**What results will I receive as part of the study?**

An overall summary of the study results will be made available to all participants when the study has completed.

In a genetic test, we may happen to find something that is not directly relevant to the study but is important for your health or the health of your family members. With your consent, the researcher will contact your GP or specialist who will discuss the results with you.

**Is any other information collected?**

We would ask you to contact us if:

You are admitted or treated in a hospital.

You suddenly experience problems with your health.

You have become pregnant.

You no longer wish to participate in the study.

Your phone number, address or e-mail address has changed.

You have a new phone.

You are having technical problems with your smart watch or the iPROLEPSIS app.

**Where will my data be stored?**

All encrypted research data are brought together on the Hetzner platform. This platform complies with European legislation on secure data storage. This platform allows us to store the large amounts of research data. This data are stored in Europe (Germany and Finland). The smartwatch will be connected to the app; data collected via the smartwatch is first encrypted in the miPROLEPSIS app. The digital data from your mobile phone is stored encrypted in the miPROLEPSIS app developed by Wellics. From the app, the encrypted data will be sent to the Hetzner Platform.

The company Garmin has access to the data collected with the smart watch. Garmin does not have access to any other research data collected and does not know anything about your diagnosis. Data from the smart watch is therefore also stored through Garmin's own platforms. The data collected from the smart watch is managed by Garmin Würzburg GmbH. The data management of the Garmin smartwatch is in line with European policies.

Demographic data and results of your physical examinations will be stored on the study database; for this study we will be using OpenClinica. This data will be stored using your unique study identification code in place of your personal details. Your name, sex, home and

work address, date of birth and data about your health (medical) data we collect during the study will be stored separately from the rest of your data.

#### **What will happen to my data?**

Data protection regulation requires that we state the legal basis for processing information about you. In the case of research, this is 'a task in the public interest.' The University of Oxford is the data controller and is responsible for looking after your information and using it properly.

We will be using information from you and your medical records and will use the minimum personally identifiable information possible. We will keep identifiable information about you for 6 months after the study has finished. We will store the de-identified research data and any research documents with personal information, such as consent forms, securely at the local research site for 15 years after the end of the study as part of the research record.

The local NHS Trust or local study team will use your name, NHS number, and contact details, to contact you about the research study and the repeat questionnaires, and make sure that relevant information about the study is recorded for your care, and to oversee the quality of the study. They will keep identifiable information about you from this study for 6 months after the study has finished.

Data protection regulation provides you with control over your personal data and how it is used. When you agree to your information being used in research, however, some of those rights may be limited in order for the research to be reliable and accurate. Further information about your rights with respect to your personal data are available at <https://compliance.web.ox.ac.uk/individual-rights>

You can find out more about how we use your information by contacting the study team on [iprolepsis@ndorms.ox.ac.uk](mailto:iprolepsis@ndorms.ox.ac.uk)

#### **What will happen to my samples?**

The research samples will be stored in a local research laboratory. To help keep your information confidential, your sample and any information recorded about you in this study will be 'de-identified' and assigned a unique study code in place of your personal details. However, your DNA is unique to you so it can never be completely anonymous. Samples will be transferred to ERASMUS Medical center for analysis. Once analysed any remaining samples will be destroyed in line with local procedures.

#### **What are the possible benefits to taking part?**

During the study, you may benefit from the features provided by the Garmin Smart watch such as physical activity and heart rate monitoring.

Your participation will help researchers to better understand how arthritis psoriatica works. With your participation, you will help in the search for timely treatment of flare-ups, and this may help benefit you and others in the future.

#### **Are there any disadvantages to taking part?**

The silicone watch band could cause irritation of the skin in people with psoriasis. Please let the research team know if this happens and they can provide a watch band made of a different material.



We anticipate minimal risks for participating in this study, however, some of the questionnaires contain sensitive questions which you may find upsetting, difficult or may lead you to recall challenging moments in your life. For example, questions about anxiety.

If any parts of the study become emotionally challenging or difficult to be involved in, you are free at any point to stop taking part with no explanation required.

You may also be asked to attend study visits outside your routine appointments, although we will always arrange these at a convenient time for you.

Taking part in the survey will cost you extra time.

#### **Will I be reimbursed for my time?**

Unfortunately, expenses for the clinic visits cannot be reimbursed. We will pay your travel expenses and any parking charges if you need to make extra journeys for study visits outside your routine appointments.

#### **What happens if I change my mind a no longer want to take part in the study?**

If you no longer wish to take part, please let the central study team know, you can find their contact details at the bottom of this information sheet. Your participation is completely voluntary and if you change your mind then you can choose not to take part at any point and you do not need to provide a reason. Samples and data, up to the point of withdrawal from the study, will be stored as per the study protocol.

#### **Who is organising and funding this study?**

The Erasmus Medical Centre is the main Sponsor of this study. All research in the NHS is looked at by an independent group of people, called a Research Ethics Committee, to protect your interests. This study is approved by the [Click or tap here to enter text](#). Ethics Committee. This study has been funded by HORIZON Europe.

#### **What if I have a complaint or have any further questions about how my information is used?**

If you have any questions about any aspect of the study, please contact a member of the research team in the first instance; you will find the contact details below. If wish to discuss the study with someone other than the study team or if you wish to raise any concerns about the study or wish to make a complaint, then the PALS (Patient Advice and Liaison Service) [Click or tap here to enter text](#).at your local Hospital can offer support and advice.

#### **Will my data be kept confidential?**

Everyone involved in this study will keep your data safe and secure. We will follow all privacy rules. Your rights to access, change or move your information are limited, as we need to manage your information in specific ways for the research to be reliable and accurate. You can stop being part of the study at any time, without giving a reason, but we will keep information about you that we already have.

Your information will be kept secure and confidential. We will minimise the identifiable personal data collected and store these in secure locked cabinets within secure buildings. When transferring and analysing clinical, and questionnaire data, we will make sure that no

identifiable patient data are included so that participants are identified by study code and initials only.

Responsible members of the University of Oxford, relevant NHS Trusts regulatory bodies including the Sponsor of this study may be given access to data for monitoring and/or audit of the study to ensure that the research is complying with applicable regulations. You can find out more about how we use your information.

-at [www.hra.nhs.uk/information-about-patients/](http://www.hra.nhs.uk/information-about-patients/)

### **Will you inform my GP that I am taking part in the study?**

With your permission, we will write to your GP to inform them of your participation in the study. Your GP will **not** have access to the data we collect about you during the study.

### **Where can I find out more information about how my information is used?**

#### **Further information and contact details**

**Local Investigator** - Dr Laura Coates [laura.coates](mailto:laura.coates)

**Sponsor** Dr J.J.Luime Erasmus Medical Centre [irolepsis@erasmusmc.nl](mailto:irolepsis@erasmusmc.nl)

**Local Research Nurse** [Click or tap here to enter text.](#)

**Central study team telephone:** 01865 737838

Central study team email: [irolepsis@ndorms.ox.ac.uk](mailto:irolepsis@ndorms.ox.ac.uk)

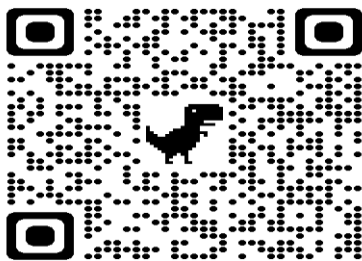
Where can I find more information about the study?

**The following website(s) provide more information about the study.**

Horizon EU Funding webpage: <https://cordis.europa.eu/project/id/101095697>

iPROLEPSIS website: <https://www.irolepsis.eu/>

iPROLEPSIS LinkedIn: <https://www.linkedin.com/company/irolepsis/>



**Thank you for taking the time to read this information leaflet.**

## IV Appendix Forms

### IV.1 ABR form Netherlands

#### IV.1.1. ABR form original version

10/25/23, 5:18 PM

Print ABR-formulier voor dossier NL84429.078.23

[Sluiten Print](#)

## Formulier voor medisch-ethische beoordeling en registratie

### ABR-formulier, versie mei 2021

#### Onderzoeksdossiernummer

ABR Nummer	84429	Status	Definitief
Versie	01	Status per	25-10-2023
Jaar	23		
Dossiernummer	NL84429.078.23		
Reden voor	Edit ABR form based on MREC EMC comments		

#### A. Sectie - Openbaar maken gegevens medisch wetenschappelijk onderzoek

- A1.** De antwoorden op de vragen gemarkeerd met een wereldbol en de samenvatting van het ABR- formulier, start- en einddatum onderzoek en status onderzoeksdossier worden openbaar gemaakt in het CCMO-register nadat de METC een besluit heeft genomen over het onderzoek. Zie voor meer informatie de toelichting .
- A2.** De samenvatting met resultaten van het onderzoek worden uiterlijk twaalf maanden na einde onderzoek openbaar gemaakt in het CCMO-register. Dit betreft zowel een wetenschappelijke samenvatting als een samenvatting voor de leek. Zie voor meer informatie de toelichting .

#### B. Sectie - Administratief

**B1. Betreft het onderzoek met geneesmiddelen (inclusief genterapie, somatische celtherapie, vaccinonderzoek, GGO's, zie verdere toelichting) als bedoeld in de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO)?**

- ja  
 nee

**B2. Houdt het onderzoek verband met een eerder door een erkende METC of door de CCMO beoordeelde studie of is het onderzoek reeds eerder bij een erkende METC ter beoordeling voorgelegd?**

- ja, het onderzoek houdt verband met – of is het vervolg op – een eerder beoordeelde studie  
 ja, het onderzoek is eerder ter beoordeling aan een erkende METC of de CCMO voorgelegd (stuur kopie besluit mee)  
 nee

B2a. Zo ja, door welke commissie?

Commissie  
 METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

B2b. Zo ja, geef het registratienummer van de eerder beoordeelde studie:

NL81628.078.22v06 and NL42453.078.12

**B4. Is het protocol (nog) in een ander openbaar trial register geregistreerd?**

- ja  
 nee

#### B5. Naam indiener/contactpersoon voor de oordelende toetsingscommissie

<b>B5a.</b>	Achternaam indiener/contactpersoon	Luime
	Titel en voorletters	Dr. J.J.
	Tussenvoegsels	
<b>B5b.</b>	Type organisatie/bedrijf	Universitair Medisch Centrum
	Organisatie/bedrijf	Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam
	Afdeling	Rheumatology
	Adres	Dr. Molewaterplein 40
	Postcode en plaats	3015 GD Rotterdam
	Land	NL



10/25/23, 5:18 PM

Print ABR-formulier voor dossier NL84429.078.23

**B5c.** Intern adres  
Telefoon 0681136640  
Fax  
E-mail j.luime@erasmusmc.nl

**B6. Is de indiener werkzaam bij de opdrachtgever/sponsor (verrichter) van het onderzoek?**

Ja  Nee

**C. Sectie - Onderzoek**

**C1. Volledige titel van het onderzoek**

C1a. In het Engels  
PsA digital phenotyping and inflammation drivers study

C1b. In het Nederlands  
PsA onderzoek naar digitale fenotypering en aanjager van ontstekingen

**C2. Verkorte titel van het onderzoek/acroniem**

C2a. In het Engels  
iPROLEPSIS-PDPID

C2b. In het Nederlands (Let op: deze korte titel wordt vermeld binnen ToetsingOnline)  
iPROLEPSIS-PDPID

**C3. Trefwoorden** (maximaal 4, plaats elk trefwoord op een aparte regel)

C3a. In het Engels  
Psoriatic arthritis  
Inflammation  
digital biomarker  
flare

C3b. In het Nederlands  
Artritis psoriatica  
Ontsteking  
digitale biomarker  
opvlammingen

**C4. Beschrijf het belang van het onderzoek en de beoogde toepassing van de resultaten (verwijs eventueel naar de relevante pagina's in het protocol).**

This research aims to develop a digital biomarker capable of detecting flare/changes in disease activity and to identify triggers of flare in PsA patients. Development of novel smartphone- and smart watch digital biomarker would allow for the assessment of inflammatory symptoms with special focus on the recognition of changes in movement patterns, pain, fatigue and morning stiffness. Studying triggers that may cause flare would allow to predict the change from uninfamed to inflamed. Besides the genetic background, triggers to be examined are sleep, fatigue, pain, stress, mechanical stress, composition of gut microbiome and environmental exposure. In terms of application, the digital biomarkers would allow for unobtrusive remote flare/disease activity monitoring. Moreover, we hypothesize that patients will see the use of smartphone and wearable to collect data as a private and effortless approach to have insight into their disease activity leading to less follow-ups at outpatient clinic in case of low disease activity.

**C6. Betreft het onderzoek een multicenter-onderzoek?**

- nee  
 ja - alleen in Nederland  
 ja - internationaal binnen de Europese Unie  
 ja - internationaal ook buiten de Europese Unie

**C6a. In welke landen zal het onderzoek worden uitgevoerd?**

greece, portugal, united kingdom

**C7. Is er bij multicenter-onderzoek sprake van een coördinerend onderzoeker?**

10/25/23, 5:18 PM

Print ABR-formulier voor dossier NL84429.078.23

- ja namelijk  
 nee

Naam onderzoeker:  
 Jolanda Luime

**C8. Wie is/zijn medisch verantwoordelijk voor de proefpersonen die deelnemen aan het onderzoek**

Treating physicians

**C9. In welk centrum/welke centra (incl. huisartsenpraktijken) in Nederland wordt het onderzoek uitgevoerd?**

Centrum	Proefpersonen	Hoofdonderzoeker	Onafhankelijk arts
Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam	25	Jolanda Luime	Paul van Daele
Albert Schweitzer Ziekenhuis	25	Ilja Techtverikov	Paul van Daele
Reinier de Graaf Groep	25	Petra Kok	Paul van Daele
Admiraal de Ruyter Ziekenhuis	25	Jos van der Kaap	Paul van Daele
Maasstadziekenhuis	25	Mark Kok	Paul van Daele
Amphia Ziekenhuis	25	Jessica Bijsterbosch	Paul van Daele

**C10. Betreft het onderzoek met:**

- mensen  
 geslachtscellen  
 (rest-)embryo's  
 foetussen in utero

C10a. Indien mensen aangevinkt (meerdere antwoorden mogelijk):

- preterme pasgeborenen (< 37 weken zwangerschap)  
 pasgeborenen (0-27 dagen)  
 babies en peuters (28 dagen – 23 maanden)  
 kinderen (2-11 jaar)  
 jongeren (12-15 jaar)  
 adolescenten (16-17 jaar)  
 volwassenen (18-64 jaar)  
 ouderen (65 jaar en ouder)  
 zwangere vrouwen  
 vrouwen die borstvoeding geven

**C11. Beoogd totaal aantal proefpersonen/(rest)embryo's/foetussen in utero:**

C11a. In Nederland  
 150

Bij internationaal onderzoek:

C11b. Totaal in de Europese Unie  
 450

C11c. In het hele onderzoek  
 600

**C13. Onderzoeksgebied**

- etiologie  
 organisatorisch/zorgonderzoek  
 diagnostiek  
 preventie  
 therapie  
 veiligheid  
 werkzaamheid  
 farmacokinetiek  
 farmacodynamiek  
 bio-equivalentie  
 dosis-respons  
 farmacogenomics

10/25/23, 5:18 PM

Print ABR-formulier voor dossier NL84429.078.23

- farmaco-economie  
 anders

namelijk

Monitoring

**C14. Type onderzoek**

- observationeel onderzoek zonder invasieve metingen  
 observationeel onderzoek met invasieve metingen  
 interventie-onderzoek

**C15. In welke fase kan het onderzoek worden ingedeeld?**

- fase I (a)  
 fase II (b)  
 fase III (c)  
 fase IV (d)  
 overige onderzoeken waarbij geneesmiddelen worden toegepast (e)  
 niet van toepassing

**C17. Is er sprake van een ander(e) onderzoeksproduct en/of interventie dan vermeld bij vraag C16 (zie toelichting, kan zowel voor observationeel als interventie-onderzoek worden ingevuld als het product (verder) onderzocht wordt.)**

- Ja  
 Nee

**C18. Worden de onderzoeksproducten voor deze studie door de verrichter gratis verstrekt?**

- ja  
 nee  
 gedeeltelijk namelijk  
 niet van toepassing

**C19. Is/zijn er (een) controlegroep (en)?**

- ja  
 nee

**C20. Betreft het een gerandomiseerd onderzoek?**

- ja  
 nee

**C21. Op welke klasse(n) van aandoeningen heeft het onderzoek betrekking (maximaal 3)**

- hartaandoeningen
- congenitale, familiale en genetische aandoeningen
- bloed- en lymfestelsel aandoeningen
- zenuwstelsel aandoeningen
- oogaandoeningen
- evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen
- ademhalingsstelsel-, thorax- en mediastinumaandoeningen
- maagdarmsstelselaandoeningen
- nier- en urinewegaandoeningen
- huid- en onderhuidaandoeningen
- skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen  
gewrichtsaandoeningen
- endocriene aandoeningen
- voedingsstoornissen en metabole ziekten
- infecties en parasitaire aandoeningen

[https://www.toetsingonline.nl/to/ccmo\\_monitor.nsf/0/0F9575A322DE9E52C1258A5300540973?EditDocument](https://www.toetsingonline.nl/to/ccmo_monitor.nsf/0/0F9575A322DE9E52C1258A5300540973?EditDocument)

4/15

10/25/23, 5:18 PM

Print ABR-formulier voor dossier NL84429.078.23

- letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties
- neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (incl cysten en poliepen)
- chirurgische en medische verrichtingen
- bloedvataandoeningen
- algemene aandoeningen en aandoeningen op de plek van toediening
- zwangerschap, perinatale periode en puerperium
- sociale omstandigheden
- immuunsysteemaandoeningen  
auto-immuunziekten
- lever- en galaandoeningen
- voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen
- psychische stoornissen
- overig, namelijk

**C22. Geef twee synoniemen voor de aandoening die bestudeerd wordt, waarvan tenminste één lekenterm.**

In het Engels: "Psoriatic arthritis" and "Rheuma"  
 In het Nederlands: "Artritis psoriatica" en "Reuma"

**C23. Beoogde start- en einddatum van het onderzoek**

C23a. Start Datum (dd-mm-jjjj) 01-01-2024  
 C23b. Eind Datum (dd-mm-jjjj) 31-12-2025

**D. Sectie - Proefpersonen****D1. Is er een proefpersonenverzekering conform de WMO-eisen afgesloten of wordt aan de oordelende toetsingscommissie ontheffing gevraagd?**

- proefpersonenverzekering is afgesloten bij verzekeringsmaatschappij
- ontheffing van de verzekering wordt gevraagd
- niet van toepassing, het onderzoek valt onder de Embryowet en er is geen sprake van proefpersonen

**D2. Gezonde proefpersonen en/of patiënten**

- Gezonde proefpersonen
- Patiënten  
Aantal 600

**D4. Voornaamste inclusiecriteria**

- D4a. In het Engels  
 At least 18 years of age and competent  
 With PsA  
 Using s smartphone  
 Agree to use smartwatch  
 Good command of the local language
- D4b. In het Nederlands  
 Minimaal 18 jaar oud en wilsbekwame  
 Met PsA  
 Gebruik smartphone  
 Ga akkoord met het gebruik van een smartwatch  
 Goede beheersing van de lokale taal

**D5. Voornaamste exclusiecriteria**

- D5a. In het Engels  
 Age less than 18 years  
 Incapacitated patients
- D5b. In het Nederlands  
 Leeftijd jonger dan 18 jaar  
 Wilsonbekwaam patienten

**D6. Bij welke categorie proefpersonen wordt het onderzoek uitgevoerd (meerdere antwoorden mogelijk)**

- 16 jaar of ouder en wilsbekwaam (ga naar vraag D10)
- 16 jaar of ouder en wilsonbekwaam (ga naar vraag D7)

[https://www.toetsingonline.nl/to/ccmo\\_monitor.nsf/0/0F9575A322DE9E52C1258A5300540973?EditDocument](https://www.toetsingonline.nl/to/ccmo_monitor.nsf/0/0F9575A322DE9E52C1258A5300540973?EditDocument)

5/15



10/25/23, 5:18 PM

Print ABR-formulier voor dossier NL84429.078.23

- 12 t/m 15 jaar en in staat tot het geven van geïnformeerde toestemming (ga naar vraag D8)
- 12 t/m 15 jaar en niet in staat tot het geven van geïnformeerde toestemming (wilsonbekwaam) (ga naar vraag D7)
- jonger dan 12 jaar (ga naar vraag D8)

**D10. Verkeren (sommige) proefpersonen in een afhankelijkheidssituatie ten opzichte van de onderzoeker of degene die de deelnemers werft? (lees de toelichting voor voorbeelden wanneer er sprake kan zijn van een afhankelijkheidssituatie)**

- ja
- nee

**D11. Waaruit bestaat de vergoeding voor de proefpersonen?**

- geen vergoeding
- reiskosten
- financiële vergoeding (in Euro's)
- andere vergoeding

**D12. Is deze vergoeding afhankelijk van bepaalde voorwaarden, bijvoorbeeld het voltooien van (een deel van) het onderzoek?**

- ja (motiveer)
- nee
- niet van toepassing

#### E. Sectie - Voor- en nadelen

**E1. Wordt er bij dit onderzoek een rechtstreeks therapeutisch effect beoogd bij de proefpersonen / patiënten?**

- ja (therapeutisch onderzoek)
- nee (niet-therapeutisch onderzoek)

E1b. Zo nee, kan deelname op een andere manier ten goede komen aan de proefpersoon?

- ja (motiveer)
- nee

namelijk

Insight into patient disease

**E2. Waaruit bestaat de belasting van het onderzoek (en een eventueel daaraan voorafgaande keuring) voor de proefpersonen?**

Tijdbeslag	per bezoek	80 minutes (clinical visit=30 minutes, questionnaires=30 minutes, Photos/videos=10 minutes, stoel/saliva=10 minutes)
	totaal	400 minutes
	totale duur van de studie voor de individuele proefpersoon	12 months

**E3. Worden de proefpersonen in verband met het onderzoek in het ziekenhuis opgenomen of wordt een opname verlengd?**

- ja - het verblijf in het ziekenhuis/instituut wordt in verband met het onderzoek verlengd
- ja - ze worden voor het onderzoek in het ziekenhuis/instituut opgenomen
- nee

**E4. Beschrijf in hoeverre proefpersonen worden onderworpen aan handelingen dan wel een gedragwijze krijgen opgelegd, zoals vragenlijst, interviews, lichamelijk/psychologisch onderzoek, ontzegging, dieet (voor invasieve ingrepen: zie vraag E6)**

Patients are treated according to normal care. Patients are requested to attend outpatient clinic visits more than standard care (every 3 months for a total of one year).  
The research is observational. Patients are requested to fill-in questionnaires, provide hair samples, and collect saliva and stool samples.  
Data is captured 24/7 unobtrusively using smart devices. Patients are requested to continuously use the smartwatch and take photos and videos.

**E5. Worden de proefpersonen getest op bepaalde aandoeningen/condities?**

- ja (motiveer)
- nee



**E9. Geef aan welke risico's er voor proefpersonen zijn verbonden aan deelname aan het onderzoek.**

None

E9a. Geef op grond van uw eigen afweging aan waarom het uitvoeren van het onderzoek, in het licht van de belasting en/of risico's die voor proefpersonen aan deelname verbonden zijn, gerechtvaardigd is?

The research is observational with no intervention for patients. Patients are treated according to normal care. Patients with PsA experience difficulties in dealing with unpredictable flare/disease activity which can have consequences on their daily living. Currently there is no app available that can gather the data we need to monitor and identify flare in patients with PsA. The research will collect data using the app in order to develop an algorithm that can detect flare. Moreover, we aim to develop and internally validate machine learning models that capitalize on sleep, fatigue, pain, stress, mechanical stress, composition of gut microbiome, genetic risk and environmental exposure for flare prediction. (Please refer to section K2 for details on burden on patients).

**E10. Indien het onderzoek bij minderjarige en/of wilsonbekwame proefpersonen wordt uitgevoerd en geen direct therapeutisch effect wordt beoogd: waarom kunnen belasting en risico's als minimaal worden beschouwd in vergelijking met de standaard behandeling (verwijs eventueel naar de relevante pagina's in het protocol)?**
 niet van toepassing
**E11. Kan de eventuele therapie na beëindiging van het onderzoek worden voortgezet?**

- ja (motiveer)  
 nee (motiveer)  
 niet van toepassing

**E12. Heeft deelname aan het onderzoek voor de proefpersoon tot gevolg dat van de standaardbehandeling of -diagnostiek kan worden afgeweken of deze kan worden uitgesteld?**

- ja  
 nee  
 niet van toepassing

**F. Sectie - Informatie en privacy****F1. Hoe worden de proefpersonen geworven en door wie (onderzoeker, behandelend arts, andere persoon) wordt de proefpersoon/wettelijke vertegenwoordiger geïnformeerd en om toestemming gevraagd?**

Patients are asked by their treating physician to participate during consultation. They receive a letter and the patient information leaflet and within 7 days will be approached by the research team to ask whether they want to participate. If they agree they sign the consent form.

**F2. Hoeveel bedenktijd krijgen de proefpersonen/wettelijke vertegenwoordigers om te beslissen over deelname?**

At least 3 days

**F3. Wordt de huisarts, behandelend specialist en/of apotheker van de proefpersoon geïnformeerd over diens deelname aan het onderzoek?**

- ja (de proefpersoon dient hiervoor toestemming te geven)  
 nee

**F4. Worden persoonsgegevens gecodeerd?**

- ja  
 nee

F4a. Zo ja, hoe is deze codering opgebouwd?  
consecutive number

F4b. Wie heeft toegang tot de sleutel van deze code?  
research coordinator

F4c. Wie hebben toegang tot de brondocumenten en eventuele andere tot de persoon herleidbare gegevens?  
research coordinator, research nurse, Monitor and IGJ.

**F5. Hoe wordt het lichaamsmateriaal gedurende het onderzoek bewaard?**

- in tot de proefpersoon herleidbare vorm (gecodeerd)  
 in niet tot de proefpersoon herleidbare vorm (volledig geanoniseerd)  
 niet van toepassing

10/25/23, 5:18 PM

Print ABR-formulier voor dossier NL84429.078.23

F5a. Hoe wordt het afgenomen lichaamsmateriaal gecodeerd?  
Study ID and date

F5b. Wie heeft toegang tot de sleutel van de code?  
research coordinator

F5c. Wie heeft/hebben toegang tot het materiaal gedurende het onderzoek?  
lab technicians

**F6. Wordt afgenomen lichaamsmateriaal na afloop van het onderzoek vernietigd?**

- ja  
 nee (motiveer)  
 niet van toepassing

**F7. Kunnen proefpersonen na afloop van het onderzoek opnieuw benaderd worden (bijvoorbeeld voor nader onderzoek of follow-up)?**

- ja  
 nee

F7a. Wordt aan de proefpersoon hiervoor in het voorliggende onderzoek toestemming gevraagd?

- ja  
 nee

#### G. Sectie - Financieel

**G1. Door welke geldstroom wordt het onderzoek gefinancierd?**

- eerste geldstroom (Geld van Ministerie van OC&W aan universiteiten)  
 tweede geldstroom (NWO of KNAW), namelijk  
 derde geldstroom (anders dan 1e of 2e geldstroom, zoals collectebusfondsen, Europese Unie, vakministeries of bedrijven), namelijk  
HORIZON-HLTH-2022-STAYHLTH-02-01 (Grant Agreement No. 101095697).

**G2. Wordt het onderzoek (mede) gefinancierd door de industrie/bedrijven?**

- ja - door de industrie/bedrijf zoals is opgegeven bij vraag B6/B7 (opdrachtgever van het onderzoek)  
 ja - (ook) door andere industrie/bedrijven dan de opdrachtgever  
 nee

**G3. Wat is de hoogte van de vergoeding die de arts/onderzoeker cq onderzoeksafdeling/maatschap ontvangt voor de uitvoering van het onderzoek?**

- Per patiënt of proefpersoon  
 Per deelnemend centrum

bedrag afgerond in hele euro's: €

**G3a. Hoe is de vergoeding opgebouwd?**

50 euros per visit to compensate for research nurse costs

**G4. Heeft/hebben de onderzoeker(s) gedurende de afgelopen vijf jaar op een of andere wijze een persoonlijke financiële relatie (gehad) met de verrichter/sponsor van het huidige onderzoek?**

- ja (licht toe)  
 nee

#### I. Sectie - Indiening en beoordeling

**I1. Sla het formulier eerst op en selecteer vervolgens een METC of de CCMO**

Commissie  
METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

#### J. Sectie - Aanvullende opmerkingen

**Aanvullende opmerkingen**

Concerning the ABR form, since the research does not involve a medical device we contacted the CCMO to de-block section C17 (including its subsections) in order to deselect the medical device. To be able to do so, our new version was activated into

[https://www.toetsingonline.nl/to/ccmo\\_monitor.nsf/0/0F9575A322DE9E52C1258A5300540973?EditDocument](https://www.toetsingonline.nl/to/ccmo_monitor.nsf/0/0F9575A322DE9E52C1258A5300540973?EditDocument)

8/15

concept by CCMO and all the older versions became obsolete. For that, the ABR form version is set as version 1.

## K. Sectie - Samenvatting

### Achtergrond van het onderzoek:

De mate van ziekteactiviteit bij Arthritis Psoriatica (PsA) en de perceptie daarvan door de patiënten zelf, bepalen de acties die een reumatoloog onderneemt om de behandeluitkomsten bij PsA patiënten te optimaliseren. Momenteel wordt de mate van ziekteactiviteit gemeten door een combinatie van het algemeen dagelijks functioneren van een patiënt, klinische metingen en patiënt-gerapporteerde uitkomsten. Om deze metingen te kunnen verrichten, is het nodig dat patiënten regelmatig de polikliniek bezoeken, wat tijdens de Covid-19 pandemie niet altijd mogelijk was. Het gebruik van vragenlijsten om Patient-Reported Outcomes (PROs) te verzamelen, biedt daarom een alternatieve mogelijkheid om patiënten op afstand te volgen. Echter vormt vragenlijst vermoeidheid op de lange termijn een bekende en beperkende factor van PROs. Zodoende bestaat er op dit moment geen gevalideerd alternatief voor het onopvallend monitoren van ziekteactiviteit op afstand.

Het wijdverspreide gebruik van smart devices zoals smartphones en smartwatches onder de algemene bevolking biedt de kans om verschillende mogelijkheden voor Unobtrusive Remote Disease activity monitoring (URD), met behulp van gedragsgegevens die worden vastgelegd door de sensoren in deze smartphones en smartwatches, te ontwikkelen en analyseren. Onze hypothese is dat een hoge mate van ziekteactiviteit bij PsA patiënten zal leiden tot veranderingen in de fysieke activiteit die wordt geregistreerd door de smartphone en smartwatch, in vergelijking met de geregistreerde fysieke activiteit van patiënten gedurende een toestand van lage ziekteactiviteit. Daarnaast veronderstellen we dat de gegevens die worden verkregen door middel van digitale biomarkers overeen zullen komen met de informatie die wordt verkregen door klinische metingen en PROs. Bovendien is het waarschijnlijk dat digitale biomarkers additionele inzichten in andere symptomen zoals slaapproblemen en vermoeidheid zullen bieden. Door deze additionele informatie over andere symptomen in acht te nemen, zal het onderscheidend vermogen van onze benadering toenemen. Tot slot veronderstellen we dat patiënten het gebruik van hun smartphonegegevens op het gebied van privacy zullen beschouwen als een eerlijke en veilige overeenkomst, in ruil voor een beter inzicht in hun ziekte. Daarbij zou het gebruik van digitale biomarkers bij een lage ziekteactiviteit het aantal vervolgspraken op de polikliniek kunnen reduceren.

### Doel van het onderzoek:

Primaire doelstellingen:

Het ontwikkelen en intern valideren van een nieuw en makkelijk te begrijpen machine-learning model voor het detecteren van flare bij jPsA-patiënten met behulp van geïntegreerde accelerometergegevens, dynamiek van toetensbordaanslagen en schermtijd (digitale biomarker) om veranderingen in hun fysieke activiteitspatronen ten opzichte van de continue meting van een klinisch gedefinieerde flare door de reumatoloog. Accelerometergegevens worden gemeten met de smartphone en desmartwatch.

Het ontwikkelen en intern valideren van machine-learning modellen die gebruikmaken van slaap, vermoeidheid, pijn, stress, mechanische (over-)belasting, samenstelling van het darmmicrobiom, genetisch risico, weersveranderingen en luchtvervuiling voor het voorspellen van flare (ofwel klinisch vastgesteld ofwel geëvalueerd door de digitale biomarker) bij patiënten met PsA.

Secundaire doelstellingen:

Het bepalen van de constructvaliditeit van een nieuw makkelijk te begrijpen machine-learningmodel voor het detecteren van flare bij PsA-patiënten met behulp van geïntegreerde versnellingsmeterdata, toetsaanslagdynamiek en schermtijdmetingen (digitale biomarker) om veranderingen in fysieke activiteitspatronen ten opzichte van de continue meting van klinische ziekteactiviteit scores zoals gebruikt door de reumatoloog en de impact van de ziekte zoals gerapporteerd door de patiënt.

Het ontwikkelen en intern valideren van een nieuw makkelijk te begrijpen machine-learning model voor veranderingen in gewrichts- en huiduiterlijk die verband houden met flare bij PsA-patiënten met behulp van videoanalyse van hand bewegingen en foto's van handen en voeten ten opzichte van klinisch gedefinieerde flare door de reumatoloog.

De intrapersonaalbetrouwbaarheid van het AI-gestuurde digitale biomarkersysteem bepalen

Klinisch relevante veranderingen in het AI-gestuurde digitale biomarkersysteem bepalen

Het minimaal detecteerbare verschil in het AI-gestuurde digitale biomarkersysteem bepalen

De intrapersonaal variatie van stress, mechanische stress en veranderingen in het darmmicrobiom op het optreden van flare bepalen

De genetische bijdrage aan ziekteactiviteit en pijn bepalen

Exploreren van kosten en effecten van een AI-gestuurd digitaal monitoringsysteem ten opzichte van de huidige zorg

De therapietrouw en tevredenheid van de gebruikers met het meten van ziekteactiviteit en flare via de smartphone en smartwatch

### Onderzoeksopzet:

Eén jaar internationaal multicenter prospectief observationeel cohort.

### Onderzoekspopulatie:

Inclusiecriteria:

Arthritis Psoriatica patiënt wilsbekwame

Leeftijd van tenminste 18 jaar of ouder.

In het bezit van een smartphone.

Bereid om smartwatch te dragen.

Een goede beheersing van de lokale taal.

Uitsluitingscriteria:

10/25/23, 5:18 PM

Print ABR-formulier voor dossier NL84429.078.23

Leeftijd jonger dan 18 jaar  
Wilsonbekwaam patienten

**Primaire onderzoeksvariabelen/uitkomstmaten:**

Afwezigheid van opvlamming in artritis psoriatica, elke 3 maanden geëvalueerd, gedefinieerd als:

**Patiënten**

'Is uw artritis psoriatica op dit moment in remissie, wanneer dit betekent dat uw Artritis Psoriatica (PsA) op dit moment zo goed als verdwenen is?'

'Ervaart u op dit moment een lage ziekteactiviteit, wanneer dit betekent dat de activiteit van uw Artritis Psoriatica (PsA) laag, maar nog niet zo goed als verdwenen is?' (Voor LDA)

**Artsen**

'Is de artritis psoriatica op dit moment in remissie, wanneer dit betekent dat zowel klinisch bewijs als bewijs uit het laboratorium van significante inflammatoire ziekteactiviteit afwezig is?'

Is de artritis psoriatica op dit moment in lage of minimale ziekteactiviteit? \*

\*De studie is gebaseerd op lage of minimale ziekteactiviteit zoals bepaald door de arts.

**Patient Acceptable Symptom State (PASS)**

'Als uw toestand de komende maanden zou blijven, zoals uw toestand de afgelopen 48 uur was en dit zou betekenen dat u zich de aankomende maanden hetzelfde blijft voelen en uw ziekteactiviteit hetzelfde zijn zoals de afgelopen 48 uur, zou dit dan acceptabel of onaanvaardbaar voor u zijn?' ja/nee

**Secundaire onderzoeksvariabelen/uitkomstmaten (indien van toepassing):**

Secundaire onderzoek parameters/uitkomst van het onderzoek (indien van toepassing):

Op basis van de klinische evaluatie en de patiënt-gerapporteerde uitkomsten zullen de volgende composieten worden berekend:

Minimale ziekteactiviteit (MDA).

Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS).

Disease Activity index for Psoriatic Arthritis (DAPSA).

Likertschaal vragen op een dagelijkse basis uit de Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PSAID).

Ernst van pijn (PSAID 1). Bij de aanwezigheid van pijn, de vervolgvraag: "heeft u pijnstillers of NSAID's gebruikt?".

Ernst van vermoeidheid (PSAID2).

Slapen (PSAID 7)

10-punts Likertschaal voor de ernst van stijfheid (ochtendstijfheid).

**Overige onderzoek parameters**

Vastgelegd door een telefoon:

Tijd-gerelateerde toetsenbord gegevens en metadata.

Accelerometer sensor en gyroscop sensor gegevens.

Foto's van handen en voeten.

Hand-, gebaren- en houdingsvideo's (er worden geen onbewerkte video's opgeslagen).

Schermtijd.

Vastgelegd door smartwatch:

Accelerometer sensor gegevens.

Afstand.

Bewegingsintensiteit en categorieën van lichamelijke activiteit zoals vastgelegd door de smartwatch.

Hartslag/Tijd tussen 2 opeenvolgende hartslagen.

Pulse-Ox.

Slaapduur en slaapfasen.

Stappen.

Stressniveaus/Body battery.

Ademhaling frequentie

De digitale parameters worden aangeleverd als ruwe gegevens van Garmin (bijv. hartslag) of wanneer parameters worden berekend op basis van andere parameters (bijv. ademhalingsfrequentie), zoals bepaald door Garmin.

**Klinische beoordeling**

Medische voorgeschiedenis:

Comorbiditeit.

Functie, ploegendienst en regelmatig vliegen.

Geslacht.

Jaren met de ziekte.

Leeftijd.

Medicatie gedurende het jaar waarin de studie plaatsvindt.

Zorg activiteiten.

Klinische evaluatie:

[https://www.toetsingonline.nl/to/ccmo\\_monitor.nsf/0/0F9575A322DE9E52C1258A5300540973?EditDocument](https://www.toetsingonline.nl/to/ccmo_monitor.nsf/0/0F9575A322DE9E52C1258A5300540973?EditDocument)

10/15

10/25/23, 5:18 PM

Print ABR-formulier voor dossier NL84429.078.23

66/68 gewrichten worden beoordeeld op zwelling en gevoeligheid.

6 pezen worden beoordeeld op enthesitis met behulp van de Leeds Enthesitis Index (LEI).

BMI

Buikomtrek

CASPAR scoreberekening voor de classificatie van PsA, inclusief: (i) bewijs voor de huidige psoriasis, of de persoonlijke of familiegeschiedenis van psoriasis, (ii) dactylitis, (iii) juxtaarticulaire nieuwe botvorming, (iv) nageldystrofie, en (v) negatief voor reumatoïde factor.

Lichaamsoppervlak voor huid.

Biologische markers

Speeksel:

DNA

Ontlasting:

Microbioom

Haar:

Cortisolspiegels

Bloed (gebruikelijke):

Inflammatoire bloedmarker CRP verkregen uit medische dossiers als onderdeel van gebruikelijke zorg

Vragenlijsten:

Demografische gegevens

36-Item Short Form Health Survey (SF36) voor algemene gezondheidsbeoordeling.

EQ5d voor algemene gezondheidsbeoordeling.

Gebruik van gezondheidszorg.

Global Rating of Change Questionnaire (GRCQ) voor het evalueren van veranderingen in ziekteactiviteit.

HAQ om fysieke functie te meten.

Levensgebeurtenissen.

Patient Health Questionnaire (PHQ9) voor de beoordeling van depressie.

Perceived Stress Scale (PSS).

Psoriatic Arthritis Impact of Disease vragenlijst (PSAID).

Visual Analogue Scale (VAS) pijn en patiënt globaal.

Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI).

Omgeving:

Luchtvervuiling (namelijk de volgende deeltjes NO, NO<sub>2</sub>, NO<sub>x</sub>, O<sub>3</sub>, PM<sub>10</sub>, PM<sub>2.5</sub>, SO<sub>2</sub>)

Luchtvochtigheid

Temperatuur

#### **Omschrijving en inschatting van belasting en risico (indien van toepassing):**

Patiënten met Artritis Psoriatica ervaren moeilijkheden in het omgaan met hun onvoorspelbare ziekteactiviteit en de gevolgen hiervan op voor hun dagelijks leven. Met de introductie van smart devices zouden patiënten meer inzicht kunnen krijgen in de invloed van hun ziekte op hun fysieke activiteitspatronen, pijn, slaap, stijfheid, stressniveaus en vermoeidheid. Tijdens het onderzoek zullen patiënten profiteren van de functies van de Garmin Venu SQ Music edition smartwatch, zoals fysieke activiteiten en hartslag. De patiënten zullen gedurende een jaar continu digitaal worden gemonitord met behulp van zowel een smartwatch die de patiënten dagelijks zullen dragen, als een applicatie voor het verzamelen van gegevens (app) die op de smartphones van de patiënten zal worden geïnstalleerd. De app verzamelt -onopvallend- gegevens over de dynamiek van toetsaanslagen en gegevens over de accelerometer en gyroscoop sensoren van de smartphone. Daarnaast zal het niveau van pijn, stijfheid en vermoeidheid dat de patiënt ervaart worden gemonitord via een aantal vragen die de app over deze symptomen stelt. De vragenlijst bestaat uit een aantal zeer korte vragen die gedurende de eerste 14 dagen van de studie één keer per dag zullen worden gesteld en binnen een paar seconden beantwoord kunnen worden. Daarnaast stelt de app de patiënten in staat om zelf een opvlamming te registreren door op de opvlamming knop te drukken. Zodra de patiënt een opvlamming registreert, zal er vanaf dat moment, totdat de patiënt aangeeft dat hij of zij geen opvlamming meer ervaart, tijdens de dagelijkse vragenlijst worden gevraagd of de patiënt de opvlamming nog steeds ervaart. Wanneer er geen opvlamming is geregistreerd, wordt er de patiënten elke twee weken gevraagd of ze opvlamming-vrij zijn. Daarnaast worden er foto's van handen en voeten en video's van gebaren, handen en houding verzameld bij aanvang van de studie en wanneer de patiënt een opvlamming ervaart. De foto's die door de patiënt zijn gemaakt, mogen alleen de handen en voeten van de patiënt bevatten, en zullen anders worden geweigerd. Bovendien worden er van de video's van handen, houding en gebaren alleen de tijdstippen van de hand en lichaam herkenningspunten van de onbewerkte video's opgeslagen (er worden geen onbewerkte video's opgeslagen). Patiënten worden bij aanvang van de studie en vervolgens elke 3 maanden beoordeeld gedurende een periode van een jaar. Elk studiebezoek duurt ongeveer 30 minuten. Tijdens een studiebezoek worden patiënten klinisch beoordeeld op ziekteactiviteit in het studiecentrum en daarnaast wordt de patiënt gevraagd om bij aanvang van de studie en vervolgens elke 3 maanden een vragenlijst in te vullen. Speekselafname voor DNA-analyse wordt alleen op baseline uitgevoerd, met behulp van een speekselafnameset in het studiecentrum of thuis. Voor de microbioom analyse krijgen patiënten een thuiskit waarmee ze ontlasting af dienen te nemen bij aanvang van de studie en wanneer patiënten een opvlamming van hun ziekte ervaren waarvoor ze hulp zoeken bij een reumatoloog. In Nederland wordt bij de patiënten die centra bezoeken die deelnemen aan DEPAR in de maanden 6 en 12 om een additionele afname van ontlasting monsters gevraagd. Afhankelijk van de ziekenhuisfaciliteiten, kunnen patiënten de monsters meenemen tijdens hun eerstvolgende ziekenhuisbezoek, of ze per post opsturen naar een centrale locatie. Om de cortisol in het haar van de patiënten te

[https://www.toetsingonline.nl/to/ccmo\\_monitor.nsf/0/0F9575A322DE9E52C1258A5300540973?EditDocument](https://www.toetsingonline.nl/to/ccmo_monitor.nsf/0/0F9575A322DE9E52C1258A5300540973?EditDocument)

11/15

analyseren, wordt er bij aanvang van de studie en vervolgens elke 3 maanden in het studiecentrum een monster bestaande uit 3 cm haar van de achterste vertex afgenomen.  
Belastend voor patiënten zijn onder andere meer poliklinische bezoeken dan bij standaardzorg, responsbelasting, continu gebruik van de smartwatch en continue monitoring van de activiteit van de patiënt gedurende 12 maanden, het maken van foto's en video's, het afgeven van haar- en ontlastingmonsters en het afgeven van speeksel voor DNA-analyse.

## K2.Engelse Samenvatting

### Background of the study:

The level of disease activity in Psoriatic Arthritis (PsA) and the perception thereof by the patients determines the actions the rheumatologist takes to optimize treatment outcomes among patients with this disease. Currently, disease activity is measured by a combination of clinical measures and patients' self-reported symptoms and functional ability. This requires the patients to visit the outpatient clinic at regular intervals, which during the Covid-19 pandemic was not always possible. The use of questionnaires to collect Patients' Reported Outcomes (PRO's) is a feasible option for monitoring patients at a distance. However, from a long term perspective, survey fatigue is a known limiting factor of PRO's. Currently, there is no valid alternative for unobtrusive remote disease activity monitoring.

The widespread use of smart devices by the general population, such as smartphones or smartwatches, provides opportunities to develop and study possibilities for Unobtrusive Remote Disease activity monitoring (URD) using behavioural data captured by the sensors embedded within the smartphones/smartwatches. We hypothesize that a high level of disease activity in PsA will lead to changes in physical activity as registered by a patient's smartphone and smart watch as compared to a low disease activity state. We also hypothesize that the information acquired by digital biomarkers will be comparable to the information received through clinical measures and PROs. Additionally, digital biomarkers are likely to provide information on other disease characteristics such as tiredness and sleep problems. Adding these will enhance the discriminative ability of our approach. Last but not least, we hypothesize that patients will see the use of smartphone data as a privacy-wise safe and fair deal in return for better insight in their disease. And in low disease activity the use of digital biomarkers could reduce the amount of follow-up appointments at the out-patient clinic.

### Objective of the study:

#### Primary objectives:

To develop and internally validate a novel and interpretable machine learning model for detecting flare in PsA patients using integrated accelerometer data, keystroke dynamics and screen time metrics (i.e., digital biomarker) to assess changes in their physical activity patterns against clinical defined flare by the rheumatologist. Accelerometer data is captured by both smartphone and smartwatch.  
To develop and internally validate machine learning models that capitalize on sleep, fatigue, pain, stress, mechanical stress, composition of gut microbiome, genetic risk and environmental exposure for flare prediction (either clinically established or evaluated by the digital biomarker) in patients with PsA.

#### Secondary objectives:

To assess construct validity of the novel and interpretable machine learning model for detecting flare in PsA patients using integrated accelerometer data, keystroke dynamics and screen time metrics (digital biomarker) to assess changes in physical activity patterns against the continuous measure of clinical composite scores of disease activity and impact of disease used by the rheumatologist and impact of disease as reported by the patient

To develop and internally validate a novel and interpretable machine learning model for changes in joint and skin appearance that relates to flare in PsA patients using video analysis of hand, posture and gesture and photos of the hands and feet against clinically defined flare by the rheumatologist

To determine intraperson reliability of the AI-driven digital biomarker system

To determine clinically relevant changes in the AI-driven digital biomarker system

To determine minimal detectable difference in the AI-driven digital biomarker system

To assess the intraperson variation of stress, mechanical stress and changes in gut microbiome on the occurrence of flare

To identify genetic contribution to disease activity and pain

To evaluate costs and effects of the digital biomarker of future care to current care

To evaluate the compliance and satisfaction of the users with the smartphone- and smartwatch-based measurement of disease activity and flare.

### Study design:

One year international multicenter prospective observational cohort

### Study population:

#### Inclusion criteria:

Psoriatic Arthritis

Age 18 years or older and competent

Using a smart phone

Agree to use smartwatch

Good command of the local language

#### Exclusion criteria:

Age less than 18 years

Incapacitated patients

### Primary study parameters/outcome of the study:

Absence of flare in psoriatic arthritis evaluated every 3 months, defined as:



Patients

'At this time, is your psoriatic arthritis in remission, if this means: you feel your disease is as good as gone?' (for REM)

'At this time, are you in low disease activity, if this means: your disease is in low activity but it's not as good as gone?' (for LDA).

Doctors

'At this time, is the psoriatic arthritis in remission, if this means: the absence of clinical and laboratory evidence of significant inflammatory disease activity?'

'At this time, is the psoriatic arthritis in low or minimal disease activity?'

\*The study is powered on low or minimal disease activity as noted by the doctor.

Patient Acceptable Symptom State (PASS)

'If you were to remain for the next few months as you were during the last 48 hours, would this be acceptable or unacceptable for you?'

yes/ no

**Secondary study parameters/outcome of the study (if applicable):**

Based on clinical evaluation and the patient reported outcomes the following composites will be calculated:

Minimal disease Activity (MDA)

Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS)

Disease Activity Psoriatic Arthritis (DAPSA)

Likert Scale questions on a daily basis from the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PSAID):

Severity of pain (PSAID 1). When in pain, follow-up question: "did you use painkillers or NSAIDs?"

Severity of fatigue (PSAID2)

Sleep (PSAID 7)

10 point Likert scale for Severity of stiffness (morning stiffness)

Other study parameters

Phone captured

Keypad time-related data and metadata

Accelerometer and gyroscope sensor data

Screen time

Hand and feet photos

Hand, gesture and posture videos (no raw videos will be stored)

Smart watch captured

Sleeping time and type

Accelerometer data

Screen time

Body battery / Stress levels

Heart rate and Beat-to-beat intervals

Motion intensity

Pulse Ox

Respiration rate

Steps

Physical activity intensity and categories as captured by the device

Distance

The digital parameters will be provided as raw data from Garmin (e.g., heart rate) or if they are calculated from other parameters (e.g., respiration rate) as determined by Garmin.

Clinical assessment

Medical history:

Age

Sex

Years of disease

Medication over the year of the study

Comorbidity

Care activities

Job title, shift work and frequent flying

Clinical evaluation:

66/68 joint count for swelling and tenderness

6 tendon count for enthesitis using Leeds Enthesitis Index (LEI)

Body Surface Area for skin

BMI

Abdominal circumference

CASPAR score calculation for the classification of PsA which include: (i) evidence of current psoriasis, or personal or family history of psoriasis, (ii) dactylitis, (iii) juxtaarticular new bone formation, (iv) nail dystrophy, and (v) negative for rheumatoid factor.

10/25/23, 5:18 PM

Print ABR-formulier voor dossier NL84429.078.23

**Biological markers****Saliva:**

DNA (selected genetic variants)

**Stool:**

Gut microbiome

**Hair:**

Hair cortisol levels

**Blood (standard care):**

Inflammatory blood marker CRP obtained from medical records as part of standard care

**Questionnaires:****Demographics**

VAS pain and patient global

HAQ to measure physical function

Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PSAID)

36-item Short Form Survey (SF36) for general health assessment

EQ5d for general health assessment

Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)

Patient Health Questionnaire (PHQ9) for depression assessment

Life events

Health care usage

Global Rating of Change Questionnaire (GRCQ) to evaluate disease activity change

Perceived Stress Scale (PSS)

**Environment:**

Humidity

Temperature

Air Pollution (namely, NO, NO<sub>2</sub>, NO<sub>x</sub>, O<sub>3</sub>, PM<sub>10</sub>, PM<sub>25</sub>, SO<sub>2</sub>)**Nature and extent of the burden and risks associated with participation, benefit and group relatedness (if applicable):**

Patients with PsA experience difficulties in dealing with unpredictable disease activity which can have consequences on their daily living. With the introduction of smart devices, they could have better understanding on the disease influence on their physical activity patterns, stress levels, sleep, pain, stiffness and fatigue. During the study, patients will benefit from the features provided by the Garmin Smart watch Venu SQ Music edition such as physical activity and heart rate.

Digital monitoring of patients will be performed continuously for a year using a smart watch that will be provided for patients to wear daily, and a data capturing application (app) that will be installed on their smartphone. The data capturing app will collect -unobtrusively- the keystroke dynamics and the accelerometer/gyroscope data of the smartphone. The levels of pain, fatigue and stiffness will be also monitored via questions provided by the app on these symptoms. These are very short questions that appear one time a day for the first 14 days, and are answerable within a few seconds. In addition, the app allows the patients to self-register a disease flare by pressing the flare button. Once patient registers a flare, these questions will appear again. When flare button is off, patients are inquired every two weeks if they are flare free. Besides, photos of hands and feet and videos of hands, posture and gesture will be collected at baseline and when patient experiences disease flare. Photos captured by the patient must contain only hands and feet, otherwise they will be rejected. Regarding the videos of hands, posture and gesture, only the time series of hand/body landmarks from the raw videos will be saved (no raw videos will be stored).

Patients will be assessed at baseline and followed-up every 3 months for a total duration of one year. Each study visit requires around 30 minutes. Patients are clinically assessed for disease activity at study center and are requested to fill questionnaires, at baseline and every 3 months. Saliva collection for DNA analysis is performed at baseline only, using a salivary collection kit at the study center or at home. For microbiome analysis, patients are provided with a home kit to collect stool at baseline and when experiencing disease flare for which they seek help from rheumatologist. In the Netherlands, additional stool sample collection is requested from patients attending centers that are participating in DEPAR at months 6 and 12. Depending on the hospital facilities, patients can bring samples back during their hospital visit or send it to a central location via postal mail. To analyse cortisol from hair, 3cm of hair will be sampled at study center from posterior vertex at baseline and every 3 months.

Burden on patients include more outpatient clinical visits than standard care, response burden, continuous use of smartwatch and continuous monitoring of patient activity for 12 months, taking photos and videos, providing hair and stool samples, and providing saliva for DNA analysis.

**ONDERTEKENING**

De verrichter en indier verklaren hierbij:

- a. het formulier (en samenvatting) volledig en naar waarheid te hebben ingevuld;
- b. de antwoorden op de vragen uit het ABR-formulier niet in strijd zijn met het bijbehorende onderzoeksdossier en onderzoekscontract

10/25/23, 5:18 PM

Print ABR-formulier voor dossier NL84429.078.23

Naar waarheid getekend, door de verrichter  
(=opdrachtgever)

door de indiener

datum

25/10/2023

datum

25-10-2023

Handtekening  
naam

Radboud Dolhain  
Head of Rheumatology Department,  
Erasmus MC

Handtekening  
naam

Jolanda Luijck  
Epidemiologist and principle investigator

Sluiten Print




## IV.1.2 ABR form amended sections

**C9. In which centre(s) (including general practices in the Netherlands) will the research be conducted? Type for each centre: the number of human subjects, name of the main investigator, name independent physician.**

Centre	Human subjects	Main investigator	Independent physician
Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam	15	Jolanda Luime	Paul van Daele
Albert Schweitzer Ziekenhuis	15	Ilja Techtverikov	Paul van Daele
Reinier de Graaf Groep	15	Petra Kok	Paul van Daele
Admiraal de Ruyter Ziekenhuis	15	Jos van der Kaap	Paul van Daele
Maasstadziekenhuis	15	Mark Kok	Paul van Daele
Amphia Ziekenhuis	15	Jessica Bijsterbosch	Paul van Daele
HagaZiekenhuis	15	Yvonne Ruiterman	Paul van Daele
Franciscus Gasthuis & Vlietland	15	Andreas Gerards	Paul van Daele
Reumazorg ZWN (RZWN)	15	Lisa Driessen	Paul van Daele
Medisch Spectrum Twente	15	Harald Vonkeman	Paul van Daele

[Go to top](#)

**C10. The study concerns research with:** 

human subjects

[https://www.toetsingonline.nl/to/ccmo\\_monitor.nsf/allabrs/84429-05?OpenDocument](https://www.toetsingonline.nl/to/ccmo_monitor.nsf/allabrs/84429-05?OpenDocument)

2/12

03-07-2024, 13:40

ABR-formulier 84429

Daarnaast worden de volgende flare-vragen gesteld bij de baseline, follow-upbezoeken en wanneer patiënten een ziekteopflakking ervaren waarbij ze hulp zoeken bij de reumatoloog:

Artsen

'Is de ziekte op dit moment in opvlamming (d.w.z. significant verslechterd/actiever vergeleken met normaal)?' ja/nee

Patiënten

'Hebt u op dit moment een opvlamming van uw artritis psoriatica, als dit betekent dat de symptomen erger zijn dan gewoonlijk?'

ja/nee

Overige onderzoek parameters

Vastgelegd door een telefoon:

Tijd-gerelateerde toetsenbord gegevens en metadata

Accelerometer sensor en gyroscoop sensor gegevens

Foto's van handen en voeten

Hand-, gebaren- en houdingsvideo's (er worden geen onbewerkte video's opgeslagen)

Schermtijd

Vastgelegd door smartwatch:

Accelerometer sensor gegevens

Afstand

Bewegingsintensiteit en categorieën van lichamelijke activiteit zoals vastgelegd door de smartwatch.

Hartslag/Tijd tussen 2 opeenvolgende hartslagen

Pulse-Ox

Slaapduur en slaapfasen

Stappen

Stressniveaus/Body battery

De digitale parameters worden aangeleverd als ruwe gegevens van Garmin (bijv. hartslag) of wanneer parameters worden berekend op basis van andere parameters (bijv. ademhalingsfrequentie), zoals bepaald door Garmin.

Klinische beoordeling

Medische voorgeschiedenis:

Comorbiditeit.

Functie, ploegendienst en regelmatig vliegen.

Geslacht.

Jaren met de ziekte.

Leeftijd.

Medicatie gedurende het jaar waarin de studie plaatsvindt.

Zorg activiteiten

Handigheid en typvingers

Begin van flare

Klinische evaluatie:

66/68 gewrichten worden beoordeeld op zwelling en gevoeligheid.

6 pezen worden beoordeeld op enthesitis met behulp van de Leeds Enthesitis Index (LEI).

BMI

Buikontrek

CASPAR scoreberekening voor de classificatie van PsA, inclusief: (i) bewijs voor de huidige psoriasis, of de persoonlijke of familiegeschiedenis van psoriasis, (ii) dactylitis, (iii) juxtaarticulaire nieuwe botvorming, (iv) nagel dystrofie, en (v) negatief voor reumatoïde factor.

Lichaamsoppervlak voor huid.

Biologische markers

Speeksel:

DNA

Ontlasting:

Microbioom

Haar:

Cortisolspiegels

Bloed (gebruikelijke):

Inflammatoire bloedmarker CRP verkregen uit medische dossiers als onderdeel van gebruikelijke zorg

Vragenlijsten:

Demografische gegevens

36-Item Short Form Health Survey (SF36) voor algemene gezondheidsbeoordeling.

EQ5d voor algemene gezondheidsbeoordeling.

Gebruik van gezondheidszorg.

Global Rating of Change Questionnaire (GRCQ) voor het evalueren van veranderingen in ziekteactiviteit.

HAQ om fysieke functie te meten.

Levensgebeurtenissen.

Patient Health Questionnaire (PHQ9) voor de beoordeling van depressie.

Perceived Stress Scale (PSS).

Psoriatic Arthritis Impact of Disease vragenlijst (PSAID).

Visual Analogue Scale (VAS) pijn en patiënt globaal.

Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI)

Digitale geleethertheid

Vragenlijst voor ontlastinganalyse

Vragenlijst voor cortisolanalyse in het haar

Omgeving:

Luchtvervuiling (namelijk de volgende deeltjes NO, NO2, NOx, O3, PM10, PM25, SO2)

[https://www.toetsingonline.nl/to/ccmo\\_monitor.nsf/allabrs/84429-05?OpenDocument](https://www.toetsingonline.nl/to/ccmo_monitor.nsf/allabrs/84429-05?OpenDocument)

8/12

03-07-2024, 13:40

ABR-formulier 84429


Luchtvochtigheid  
Temperatuur**Nature and extent of the burden and risks associated with participation, benefit and group relatedness (if applicable) (in Dutch):**

Patiënten met Artritis Psoriatica ervaren moeilijkheden in het omgaan met hun onvoorspelbare ziekteactiviteit en de gevolgen hiervan op voor hun dagelijks leven. Met de introductie van smart devices zouden patiënten meer inzicht kunnen krijgen in de invloed van hun ziekte op hun fysieke activiteitspatronen, pijn, slaap, stijfheid, stressniveau en vermoeidheid. Tijdens het onderzoek zullen patiënten profiteren van de functies van de Garmin Vivoactive 5 smartwatch, zoals fysieke activiteiten en hartslag.

De patiënten zullen gedurende een jaar continu digitaal worden gemonitord met behulp van zowel een smartwatch die de patiënten dagelijks zullen dragen, als een applicatie voor het verzamelen van gegevens (app) die op de smartphones van de patiënten zal worden geïnstalleerd. De app verzamelt -onopvallend- gegevens over de dynamiek van toetsaanslagen en gegevens over de accelerometer en gyroscoop sensoren van de smartphone. Daarnaast zal het niveau van pijn, stijfheid en vermoeidheid dat de patiënt ervaart worden gemonitord via een aantal vragen die de app over deze symptomen stelt. De vragenlijst bestaat uit een aantal zeer korte vragen die gedurende de eerste 14 dagen van de studie één keer per dag zullen worden gesteld en binnen een paar seconden beantwoord kunnen worden. Daarnaast stelt de app de patiënten in staat om zelf een opvlamming te registreren door op de opvlamming knop te drukken. Zodra de patiënt een opvlamming registreert, zal er vanaf dat moment, totdat de patiënt aangeeft dat hij of zij geen opvlamming meer ervaart, tijdens de dagelijkse vragenlijst worden gevraagd of de patiënt de opvlamming nog steeds ervaart. Wanneer er geen opvlamming is geregistreerd, wordt er de patiënten elke twee weken gevraagd of ze opvlamming-vrij zijn. Daarnaast worden er foto's van handen en voeten en video's van gebaren, handen en houding verzameld bij aanvang van de studie, elke 6 weken, en wanneer de patiënt een opvlamming ervaart. De foto's die door de patiënt zijn gemaakt, mogen alleen de handen en voeten van de patiënt bevatten, en zullen anders worden geweigerd. Bovendien worden er van de video's van handen, houding en gebaren alleen de tijdstippen van de hand en lichaam herkenningpunten van de onbewerkte video's opgeslagen (er worden geen onbewerkte video's opgeslagen).

Patiënten worden bij aanvang van de studie en vervolgens elke 3 maanden beoordeeld gedurende een periode van een jaar. Elk studiebezoek duurt ongeveer 30 minuten. Tijdens een studiebezoek worden patiënten klinisch beoordeeld op ziekteactiviteit in het studiecentrum en daarnaast wordt de patiënt gevraagd om bij aanvang van de studie en vervolgens elke 3 maanden een vragenlijst in te vullen. Speekselafname voor DNA-analyse wordt alleen op baseline uitgevoerd, met behulp van een speekselafnameset in het studiecentrum of thuis. Voor de microbiom analyse krijgen patiënten een thuiskit waarmee ze ontlasting af dienen te nemen bij aanvang van de studie en wanneer patiënten een opvlamming van hun ziekte ervaren waarvoor ze hulp zoeken bij een reumatoloog. In Nederland wordt bij de patiënten die centra bezoeken die deelnemen aan DEPAR in de maanden 6 en 12 om een additionele afname van ontlasting monsters gevraagd. Afhankelijk van de ziekenhuisfaciliteiten, kunnen patiënten de monsters meenemen tijdens hun eerstvolgende ziekenhuisbezoek, of ze per post opsturen naar een centrale locatie. Om de cortisol in het haar van de patiënten te analyseren, wordt er bij aanvang van de studie en vervolgens elke 3 maanden in het studiecentrum een monster bestaande uit 3 cm haar van de achterste vertex afgenomen.

Belastend voor patiënten zijn onder andere meer poliklinische bezoeken dan bij standaardzorg, responsbelasting, continu gebruik van de smartwatch en continue monitoring van de activiteit van de patiënt gedurende 12 maanden, het maken van foto's en video's, het afgeven van haar- en ontlastingmonsters en het afgeven van speeksel voor DNA-analyse.

**Secondary study parameters/outcome of the study (if applicable) (in English):** 

Based on clinical evaluation and the patient reported outcomes the following composites will be calculated:

Minimal disease Activity (MDA)

Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS)

Disease Activity Psoriatic Arthritis (DAPSA)

Likert Scale questions on a daily basis from the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PSAID):

Severity of pain (PSAID 1). When in pain, follow-up question: "did you use painkillers or NSAIDs?"

Severity of fatigue (PSAID2)

Sleep (PSAID 7)

10 point Likert scale for Severity of stiffness (morning stiffness)

In addition the following flare questions will be asked at baseline, follow-up visits, and when patients experience disease flare in which they seek help from the rheumatologist:

Doctors

'At this time, is the disease in flare (i.e., significantly worsened/more active compared to usual)?' yes/no

Patients

'At this time, are you having a flare of your psoriatic arthritis, if this means the symptoms are worse than usual?' yes/no

Other study parameters

Phone captured:

Keypad time-related data and metadata

Accelerometer and gyroscope sensor data

Screen time

Hand and feet photos

Hand, gesture and posture videos (no raw videos will be stored)

Smart watch captured:

Sleeping time and type

Accelerometer data

Screen time

Body battery / Stress levels

Heart rate and Beat-to-beat intervals

Motion intensity

Pulse Ox

Steps

Physical activity intensity and categories as captured by the device

Distance

The digital parameters will be provided as raw data from Garmin (e.g., heart rate) or if they are calculated from other parameters (e.g., respiration rate) as determined by Garmin.

Clinical assessment

Medical history:





Age  
Sex  
Years of disease  
Medication over the year of the study  
Comorbidity  
Care activities  
Job title, shift work and frequent flying  
Handedness and typing fingers  
Onset of flare

Clinical evaluation:  
66/68 joint count for swelling and tenderness  
6 tendon count for enthesitis using Leeds Enthesitis Index (LEI)  
Body Surface Area for skin  
BMI  
Abdominal circumference  
CASPAR score calculation for the classification of PsA which include: (i) evidence of current psoriasis, or personal or family history of psoriasis, (ii) dactylitis, (iii) juxtaarticular new bone formation, (iv) nail dystrophy, and (v) negative for rheumatoid factor.

Biological markers  
Saliva:  
DNA (selected genetic variants)


Stool:  
Gut microbiome

Hair:  
Hair cortisol levels

Blood (standard care):  
Inflammatory blood marker CRP obtained from medical records as part of standard care

Questionnaires:  
Demographics  
VAS pain and patient global  
HAQ to measure physical function  
Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PSAID)  
36-item Short Form Survey (SF36) for general health assessment  
EQ5d for general health assessment  
Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)  
Patient Health Questionnaire (PHQ9) for depression assessment  
Life events  
Health care usage  
Global Rating of Change Questionnaire (GRCQ) to evaluate disease activity change  
Perceived Stress Scale (PSS)  
Digital literacy  
Questionnaire for stool analysis  
Questionnaire for hair cortisol analysis

Environment:  
Humidity  
Temperature  
Air Pollution (namely, NO, NO<sub>2</sub>, NO<sub>x</sub>, O<sub>3</sub>, PM<sub>10</sub>, PM<sub>25</sub>, SO<sub>2</sub>)

**Nature and extent of the burden and risks associated with participation, benefit and group relatedness (if applicable) (in English):** 

Patients with PsA experience difficulties in dealing with unpredictable disease activity which can have consequences on their daily living. With the introduction of smart devices, they could have better understanding on the disease influence on their physical activity patterns, stress levels, sleep, pain, stiffness and fatigue. During the study, patients will benefit from the features provided by the Garmin Smart watch Vivoactive 5 such as physical activity and heart rate.

Digital monitoring of patients will be performed continuously for a year using a smart watch that will be provided for patients to wear daily, and a data capturing application (app) that will be installed on their smartphone. The data capturing app will collect - unobtrusively- the keystroke dynamics and the accelerometer/gyroscope data of the smartphone. The levels of pain, fatigue and stiffness will be also monitored via questions provided by the app on these symptoms. These are very short questions that appear one time a day for the first 14 days, and are answerable within a few seconds. In addition, the app allows the patients to self-register a disease flare by pressing the flare button. Once patient registers a flare, these questions will appear again. When flare button is off, patients are inquired every two weeks if they are flare free. Besides, photos of hands and feet and videos of hands, posture and gesture will be collected at baseline, every 6 weeks and when patient experiences disease flare. Photos captured by the patient must contain only hands and feet, otherwise they will be discarded. Regarding the videos of hands, posture and gesture, only the time series of hand/body landmarks from the raw videos will be saved (no raw videos will be stored).

Patients will be assessed at baseline and followed-up every 3 months for a total duration of one year. Each study visit requires around 30 minutes. Patients are clinically assessed for disease activity at study center and are requested to fill questionnaires, at baseline and every 3 months. Saliva collection for DNA analysis is performed at baseline only, using a salivary collection kit at the study center or at home. For microbiome analysis, patients are provided with a home kit to collect stool at baseline and when experiencing disease flare for which they seek help from rheumatologist. In the Netherlands, additional stool sample collection is requested from patients attending centers that are participating in DEPAR at months 6 and 12. Depending on the hospital facilities, patients can bring samples back during their hospital visit or send it to a central location via postal mail. To analyse cortisol from hair, 3cm of hair will be sampled at study center from posterior vertex at baseline and every 3 months.

Burden on patients include more outpatient clinical visits than standard care, response burden, continuous use of smartwatch and continuous monitoring of patient activity for 12 months, taking photos and videos, providing hair and stool samples, and providing saliva for DNA analysis.

[Go to top](#)

## IV.2 Research declaration template Netherlands

Form version dd 01-07-2015

### Research Declaration

To be issued by the Head of Department, healthcare group manager or a person in a similar position<sup>5</sup> on behalf of the local (principal) investigator: name local investigator

To the submitting party of the research file titled: PsA digital phenotyping and inflammation drivers

Study with file number NL84429.078.23 for the purpose of review by the competent medical research ethics committee (MREC/CCMO).

I hereby declare that the investigators and centre are in possession of sufficient expertise and facilities to conduct this research. This includes:

- *the appropriate levels of expertise and competence of research investigators and support personnel at our centre;*
- *ensuring all those who contribute to the research are informed in a professional manner on the research protocol at our centre;*
- *the suitability and availability of facilities at our centre to allow for faithful compliance with the research protocol.*

Appendix: recent cv local (principal) investigator

### Liability insurance

The liability for losses caused by the research subject's death or injury on account of the persons conducting the research is covered by the liability insurance of name policy holder which was taken out by name insurance company.<sup>6</sup>

### Execution of the research

Effectuation of the execution of the research in this centre may only commence *after* the reviewing committee has reviewed its feasibility in this centre and has issued a positive decision to this effect *and after the centre's board of directors has subsequently granted its consent for the research to start.*

Position (i.e., Head of dept.) of name department or centre,

Name signatory

Signature.....

Place, date

### Appendices

<sup>5</sup>The investigator only signs the research declaration when there is no immediate supervisor – such as a Head of department, healthcare group manager or a person in a similar position – at the organisational level or such a level does not exist

<sup>6</sup>An Insurance policy must be taken out to cover the liability of the person conducting the study or the sponsor of the study, unless their obligations with respect to their liability are otherwise sufficiently safeguarded

- *Recent cv of the local (principal) investigator in the participating centre (without publication list)*

To avoid any misunderstandings, once this document has been completed and signed please send it to the official applicant as stated in the ABR form.

### **IV.3 Clinical trial agreement template Netherlands**

#### **Template Investigator Initiated Clinical Study January 2019 – the Netherlands**

##### **Clinical Study Site Agreement**

(Template agreement for investigator initiated clinical studies with human subjects, conducted in the Netherlands by academic (NFU) and non-academic (STZ) hospitals and NKI/AvL)

##### **Scope of use:**

This template clinical study agreement is created in joint cooperation between the University Medical Center's (UMC's) in The Netherlands, supported by the Nationale Federatie van Universitair Medische Centra (NFU); the Vereniging STZ (Samenwerkende Topklinische opleidingsZiekenhuizen) on behalf of STZ-hospitals; and the Stichting Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis (NKI/AvL).

The creation and use of this template is supported and endorsed by the Dutch Clinical Research Foundation (DCRF).

This template can be modified as agreed upon between the Parties for accommodating the correct party structure, study-specific requirements, financial arrangements or any other terms and conditions which are relevant for the purpose of the collaboration. During the negotiations any modifications should be marked and explained.

Clinical Study: PsA digital phenotyping and inflammation drivers study

Protocol: NL84429.078.23

Sponsor (“verrichter”): Radboud Dolhain

Study Drug/Equipment (if applicable): Mobile application

Funder: HORIZON-HLTH-2022-STAYHLTH-02-01 [No 101095697 ]

Target: 150 patients with psoriatic arthritis

The undersigned,

- A. Erasmus MC, located at Doctor Molewaterplein 40, 3015 GD Rotterdam, duly represented by R. Dolhain, Department Head Rheumatology Research Erasmus MC (hereinafter referred to as “**Sponsor**”)

and

- B. [*insert name of the site institution*], located at [*insert registered address*], duly represented by [*insert name(s) and function(s)*] (hereinafter referred to as “**Study Site**”)

and

in the presence of:

Study Site’s employee, [*insert name of physician*]  
(hereinafter referred to as “**Site Investigator**”)

WHEREAS,

- the Parties each are involved in patient care, research, and education;
- the Sponsor and Study Site jointly and in particular J.J. Luime (hereinafter the “**Principal Investigator**”), researcher employed by Sponsor who has designed the Clinical Study identified hereof;
- This Clinical Study is financially and/or in-kind supported by HORIZON-HLTH-2022-STAYHLTH-02-01 (hereinafter: the “**Funder**”) by means of a clinical study grant

provided to Sponsor under Funder's grant terms which are, in whole or in part, annexed hereto as Annex 3 if and to the extent applicable to Study Site;

- the Study Site has facilities and personnel with the requisite skills, experience, and knowledge required to support the performance of the Clinical Study by the Site Investigator;
- the Sponsor wishes to engage the Study Site and Site Investigator to perform part of the Clinical Study and Site Investigator and Study Site, having reviewed the Protocol and relevant Clinical Study information, is willing to participate in the Clinical Study.

In consideration of the undertakings and commitments set forth herein, the Parties agree to enter into this Clinical Study Site Agreement.

## **1. Definitions**

The following words and phrases have the following meanings:

- a. **"Affiliate"** means any business entity which controls, is controlled by, or is under the common control of, a Party. For the purposes of this definition, a business entity shall be deemed to control another business entity if it owns, directly or indirectly, in excess of 50% of the voting interest in such business entity or the power to direct the management of such business entity or to elect or appoint 50% or more of the members of the management of such business entity;
- b. **"Agreement"** means this agreement comprising its recitals, clauses, schedules and any annexes attached hereto, including the Protocol and including any written amendments to the Agreement agreed between the Parties;
- c. **"Auditor"** means a person who is authorised by Sponsor and/or Funder to carry out a systematic review and independent examination of clinical study related activities and documents to determine whether the evaluated Clinical Study related activities were conducted, and the data were recorded, analysed and accurately reported according to the Protocol, (if applicable) the standard operating procedures of Sponsor, ICH-GCP and the applicable regulatory requirements;
- d. **"Authorisation"** means the authorisation of a clinical study, or any protocol amendments, in accordance with article 2, and (if applicable) 13i and 13k, of the Dutch *Medical Research Involving Human Subjects Act*;
- e. **"CCMO"** means the Dutch clinical trial authority, namely the Central Committee on Research involving Human Subjects (in Dutch: "Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek" or "CCMO");
- f. **"Clinical Study"** means the investigation as defined in the cadre above, (also) to be conducted at the Study Site in accordance with the Protocol;
- g. **"Clinical Study Subject"** means a person enrolled to participate in the Clinical Study;

- h. **“Competent Authority”** means the authority appointed to evaluate the Clinical Study in accordance with 13i of the Dutch *Medical Research Involving Humans Subjects Act*, based on article 9 of the European Clinical Study Directive 2001/20/EC;
- i. **“Confidential Information”** means any and all information, data and material of any nature belonging or entrusted to a Party and/or its Affiliate(s), or which is a trade secret, which such Party (the **“Disclosing Party”**) may disclose in any form to the other Parties (each a **“Receiving Party”**) pursuant to this Agreement, the release of which is likely to prejudice the interests of the Disclosing Party;
- j. **“CRF”** means the case report form in a format prepared by Sponsor and documenting the administration of the Investigational Product (if applicable) to Clinical Study Subjects as well as all tests and observations related to the Clinical Study and **“eCRF”** means a CRF in electronic form;
- k. **“Effective Date”** the date this Agreement comes into effect, being the date of the last Party’s signature to this Agreement;
- l. **“Ethics Committee”** means the accredited medical research ethics committee competent to review the Clinical Study in accordance with applicable Law, and to which the Protocol has been submitted for approval;
- m. **“GDPR”** means Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and of the Council of 27 April 2016 on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data (General Data Protection Regulation);
- n. **“ICF”** means the Informed Consent Form as approved by the Ethics Committee, in which the Clinical Study Subject consents to his participation in the Clinical Study, including a consent, as defined in article 4 paragraph 11 of the GDPR, regarding the processing of the Clinical Study Subject’s Personal Data which shall meet the requirements relating thereto of the GDPR;
- o. **“ICH-GCP”** means the ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95 together with such other good clinical practice requirements as are specified in Directives 2001/20/EC and 2005/28/EC of the European Parliament and the Council relating to medicinal products for human use and in guidance published by the European Commission pursuant to such Directives;
- p. **“Independent Committee”** means a committee such as a Data and Safety Monitoring Board (“DSMB”), which is a group of individuals with pertinent expertise that have oversight of and reviews on a regular basis accumulating data from one or more ongoing clinical studies and that advise the Sponsor regarding the continuing safety of Clinical Study Subjects and those to be recruited to the Clinical Study, as well as the continuing validity and scientific merit of the Clinical Study;
- q. **“Intellectual Property Rights”** means intellectual property rights including but not limited to patents, trade-marks, trade names, service marks, copyrights, rights in and to databases (including rights to prevent the extraction or reutilisation of information

from a database), design rights, topography rights and all rights or forms of protection of a similar nature or having equivalent or the similar effect to any of them which may subsist anywhere in the world, whether or not any of them are registered and including applications for registration of any of them;

- r. **“Investigational Product”** means the Study Drug and the control material, as further detailed in the Protocol;
- s. **“Know How”** means all technical and other information which is not in the public domain (other than as a result of a breach of confidence), including but not limited to information comprising or relating to concepts, discoveries, data, designs, formulae, ideas, inventions, methods, models, procedures, designs for experiments and tests and results of experimentation and testing, processes, specifications and techniques, laboratory records, manufacturing data and information contained in submissions to regulatory authorities, whether or not protected by Intellectual Property Rights;
- t. **“Law”** means any international, European Union and Dutch law and regulations, as well as generally accepted international conventions applicable to the performance of the Clinical Study. Such Law including but not limited to:
  - Directives 2001/20/EC and 2005/28/EC of the European Parliament and the Council relating to medicinal products for human use and in guidance published by the European Commission pursuant to such Directives and any implementation in Study Site’s national Law (if applicable)
  - the Dutch Medical Research Involving Human Subjects Act (*Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met Mensen* or *WMO*),
  - the GDPR, and any applicable national implementing legislation,
  - the Dutch Medical Treatment Agreements Act (*Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst* or *Wgbo*),
  - the ICH-GCP,
  - the directives on “the assessment of Clinical Trial Agreements (2011)” and on “External Review 2012)” issued by the CCMO,
  - the principles of the Dutch Code of Conduct regarding the adequate procurement, management and use of bodily human tissue published by the Federation of Dutch Medical Scientific Societies,
  - the Declaration of Helsinki, the most recent version,
  - and/or any successors of the above-mentioned Laws.
- u. **“Party”** means the Sponsor or the Study Site or, *only if the Site Investigator is a separate Party to this Agreement*, the Site Investigator, and **“Parties”** shall mean the two or all of them jointly;
- v. **“Personal Data”** means personal data as defined in article 4(1) of the GDPR, i.e. any information relating to an identified or identifiable natural person, e.g. such information of a Clinical Study Subject;



- w. **“Protocol”** means the document as defined in the cadre at the beginning of this Agreement, detailing all aspects of the Clinical Study, and for which Authorisation has been obtained, a copy of which is attached as Annex 1 to this Agreement. The Protocol includes all amendments thereto for which Authorisation has been obtained;
- x. **“Research Staff”** means the person(s) who will undertake the conduct of the Clinical Study at the Study Site on behalf of the Site Investigator and under the supervision of the Site Investigator;
- y. **“Samples”** means any human biological materials, including but not limited to blood, body tissue, plasma and any other material containing human cells;
- z. **“Site Investigator”** means the person who will take primary responsibility for the conduct of the Clinical Study at the Study Site, or any other person as may be agreed from time to time between the Parties as a replacement;
- aa. **“Site Parties”** mean the Study Site and Site Investigator jointly;
- bb. **“Study Drug”** means the study drug that is object of investigation, and which is to be used by Site Parties in accordance with the Protocol;
- cc. **“Study Monitor”** means one or more persons appointed by the Sponsor to monitor compliance of the Clinical Study with ICH-GCP and the Protocol and to conduct source data verification;
- dd. **“Target”** means the estimated number of Clinical Study Subjects to be included in the Clinical Study as referred to in the cadre above.

## 2. **Obligations**

- 2.1. The Parties agree to perform the Clinical Study in accordance with the Protocol, this Agreement and applicable Law.
- 2.2. The Parties represent and warrant that they each have the authority to enter into this Agreement. In case the Site Investigator is not a Party to this Agreement, Study Site shall ensure the performance of the tasks assigned to the Site Investigator under this Agreement and by no means will the Site Investigator be held liable hereunder in person in the event that he/she is not a Party to this Agreement. The Study Site will ensure the availability of and/or access to any resources necessary to perform the Clinical Study at the Study Site, including departments, facilities and Research Staff and support personnel, and the Study Site certifies (in Dutch: “verklaart”) that the Site Investigator holds the necessary registration and has the necessary qualifications, expertise and time to perform the Clinical Study.
- 2.3. The Study Site shall notify the Sponsor if the Site Investigator ceases to be associated with the Study Site where the Clinical Study will be conducted or if he/she is otherwise unavailable to continue as Site Investigator, and Study Site shall use all reasonable endeavours to find a qualified successor acceptable to

the Sponsor. Replacement of the Site Investigator is subject to authorisation by the Ethics Committee. If subject to the foregoing no mutually acceptable replacement can be found, within reasonable time as not to hinder the safe continuation of the Clinical Study at the Study Site and provided that the Sponsor will not unreasonably withhold its approval of the proposed replacement of Site Investigator, each Party may terminate this Agreement pursuant to clause 11.2.g below.

### **3. Clinical study governance and compliance**

- 3.1. The Sponsor shall be responsible for obtaining and maintaining Authorisation for the Clinical Study and (substantial) amendments to the Protocol.
- 3.2. In the event of any substantial amendments being made to the Protocol, the amendments shall be signed by the Site Investigator and shall be implemented after Authorisation and a favourable opinion of the Ethics Committee. The Site Investigator shall not consent to any change in the Protocol requested by the Ethics Committee or Competent Authority without the prior written consent of the Sponsor.
- 3.3. The Clinical Study shall be performed at the Study Site. The Site Investigator shall be responsible for obtaining permission (in Dutch: “onderzoeksverklaring”) from the representatives of the Study Site to perform the Clinical Study at the Study Site, which shall include the engagement of the Research Staff and, to the extent applicable, other departments.
- 3.4. The Sponsor shall be responsible for submitting the Clinical Study for listing on a free, publicly accessible clinical study registry.
- 3.5. The Site Investigator shall submit CRF/eCRFs to the Sponsor as outlined in the Protocol.
- 3.6. The Site Parties shall make and retain records regarding the Clinical Study as required by the Protocol, applicable Law, and in accordance with the Study Site’s standard archiving procedures. Site Parties will retain such records for the minimum period of time required under applicable Law. If indicated by Sponsor that such is reasonably required for regulatory purposes, Site Parties shall retain the records for a longer period of time, and to the extent applicable, at Sponsor’s expense.

### **4. Liabilities, indemnification and insurance**

- 4.1. Sponsor shall arrange insurance cover in respect of its potential liability for damages to Clinical Study Subjects resulting from the Clinical Study in accordance with the requirements set out in the WMO and the Decree on Obligatory Insurance for Medical Studies involving Human Subjects of 1 July 2015, unless this

requirement has been waived by the Ethics Committee, in which case the indemnification obligations of Sponsor under this clause 4 shall not apply and Parties shall be entirely liable for their own actions, including those of any and all of their employees, students, agents and Affiliates hereunder.

- 4.2. Subject to the limitations set out hereinafter, and without prejudice to clause 4.1 above, Sponsor, being the insurance holder as set out in clause 4.1 above, shall indemnify (in Dutch: “schadeloosstellen”) and hold harmless (in Dutch: “vrijwaren”) Study Site, its employees, the Site Investigator and the Research Staff (the “**Indemnitees**”) against all claims, demands, actions or proceedings (to include any settlements or ex gratia payments made with the consent of the Parties hereto and reasonable legal and expert costs and expenses) made or brought (whether successfully or otherwise): (i) by or on behalf of any Clinical Study Subject for personal injury or death arising out of the administration or use of the Investigational Product during or as a result of the Clinical Study, or (ii) of any clinical intervention or procedure provided for or required by the Protocol, to which the Clinical Study Subject would not have been exposed but for its participation in the Clinical Study.
- 4.3. Without prejudice to clause 4.1 above, Sponsor’s indemnification and defence of the Indemnitees shall not apply to any claim or proceeding pursuant to clause 4.2, and Sponsor shall not be liable:
  - (a) to the extent that said personal injury (including death) is caused by any of the Indemnitees’ failure to comply with this Agreement or the Protocol; or
  - (b) to the extent that said personal injury (including death) is caused by gross negligence, wilful recklessness or wilful conduct or wilful misconduct (in Dutch: “bewuste roekeloosheid of opzettelijk handelen of nalaten”) of any of the Indemnitees.
- 4.4. Parties shall keep each other reasonably informed of developments in relation to any such claim or proceeding. Parties will consult with each other on the nature of any defence to be advanced.
- 4.5. Parties will each give to the other such help as may reasonably be required for the efficient conduct and prompt handling of any claim or proceeding made or brought by or on behalf of Clinical Study Subjects (or their dependants).
- 4.6. Except in the event of intentional behaviour or gross negligence of a Party, in no event will a Party’s liability towards the other Party include any indirect damages (indirect damages meaning: loss of profit, loss of revenue, and loss of business opportunities).
- 4.7. The aggregate liability of the Site Parties for a claim or proceeding of Sponsor under this Agreement shall be limited to EUR 500.000, except and to the extent such claim or proceeding is made for damages caused by: **A)** gross negligence,

wilful recklessness or wilful conduct or wilful misconduct (in Dutch: "bewuste roekeloosheid of opzettelijk handelen of nalaten") of any of the Site Parties and cannot be so restricted or excluded by Law, or **B)** claims or proceedings between the Parties arising from the joint and several liability in connection with the joint controllership of the Parties under the GDPR as further laid down in clause 7 below.

- 4.8. Parties shall take out and/or maintain an insurance cover, or have a system of self-insurance in place, in amounts sufficient to cover their potential liability under this Agreement.

## **5. Clinical study subject recruitment and enrollment**

- 5.1. The Site Parties shall use reasonable endeavours to recruit the Target of Clinical Study Subjects to the Clinical Study as indicated in the cadre above. Site Investigator shall make sure that the Clinical Study Subjects (and/or their legal representatives, if applicable) will, in accordance with applicable Law, be duly informed prior to their participation in the Clinical Study, in a language the Clinical Study Subjects (and/or their legal representatives, if applicable) can fully understand on all aspects of the Clinical Study which are deemed relevant in their decision to participate, and give informed consent. Site Investigator shall inform each Clinical Study Subject of the collection, the use and the transfer of Personal Data and the Clinical Study Subjects rights in respect of such processing as set forth in articles 13 and 14 GDPR, as well as the essence of the arrangement between the Parties as joint controllers referred to in article 26 paragraph 1 GDPR.
- 5.2. If circumstances or events have occurred or will occur that will substantially delay or are likely to substantially delay the progress of recruitment or enrolment of the Clinical Study Subjects, the Site Investigator shall without undue delay inform the Sponsor in writing. In each such event Parties shall discuss the consequences of the delay and each Party shall undertake reasonable endeavours to agree on measures to handle the delay.
- 5.3. In the event that the Clinical Study is part of a multi-centre clinical study, the Site Investigator acknowledges and agrees that recruitment may be competitive, and that Sponsor may stop further recruitment of Clinical Study Subjects at the Study Site when the recruitment target for all investigational sites for this Clinical Study has been met, even if the Study Site has not yet recruited the Target.

## **6. Quality assurance and control**

- 6.1. The Site Parties shall permit the Study Monitor, Auditor and any official with a legal right to inspect and access all relevant documentation and source data for monitoring of the progress of the Clinical Study, the proper collection and recording of Clinical Study data, the welfare of the Clinical Study Subjects, and altogether the good quality of the Clinical Study and compliance with applicable Law and, if applicable and communicated to the Site Parties in writing, Sponsor's standard operating procedures. The Study Monitor and Auditor's access will be arranged at mutually convenient times and on reasonable notice with no additional costs for the Study Monitor, Auditor or Sponsor. The Study Monitor and Auditor will comply with all internal policies and regulations of the Site Parties during such inspection, to the extent these are sufficiently communicated to the Study Monitor or Auditor. For the avoidance of any doubt, the Sponsor shall be responsible for the confidential handling of all Personal Data of Clinical Study Subjects and other patients which the Study Monitor or Auditor comes across with during their monitoring or auditing activities. Before the start of the monitoring or auditing visits, the Sponsor shall provide the Site Parties with the name of the appointed Study Monitor or auditor, and hereby warrants (in Dutch: "staat garant") that such Study Monitor or Auditor shall timely sign a confidentiality statement regarding the above by means of a specific letter. of the template for such letter is annexed to this Agreement below, as Annex 4.
- 6.2. The Site Parties shall promptly inform the Sponsor in writing of any intended or actual inspection, written enquiry and/or visit to the Site Parties by any regulatory authority in connection with the Clinical Study and forward to the Sponsor copies of any correspondence from any such regulatory authority relating to the Clinical Study. The Site Parties shall allow Sponsor's representatives to be present during any such visit.
- 6.3. The Site Parties shall take appropriate measures and/or corrective actions without delay as the Sponsor may reasonably require in order to solve all problems found and reported by the Study Monitors, Auditor or officers from regulatory authorities or during an inspection under clause 6.2.
- 6.4. The Site Parties shall permit authorized representatives of the Ethics Committee and Competent Authorities to have access to and verify information relating to the Clinical Study, as required by and in accordance with applicable Law. Parties acknowledge that the Clinical Study is subject to inspection by regulatory authorities worldwide and that such inspections may occur after the completion of the Clinical Study.
- 6.5. It is expressly agreed between the Parties that:
  - a) the Sponsor will not compensate the Site Investigator nor any member of the Research Staff for the assistance or guidance of representatives of the Ethics Committee, Competent Authority or other regulatory authority and

- b) the assistance or guidance of Study Monitors or Sponsor's Auditors by the Site Investigator and the Research Staff shall not be compensated by Sponsor, unless expressly agreed otherwise in writing.

## **7. Confidentiality and data protection**

### *Confidential Information*

- 7.1. The Receiving Party shall ensure that only those of its officers and employees concerned with the carrying out of this Agreement have access to the Confidential Information of the Disclosing Party. The Receiving Party shall take all practicable steps to ensure that such persons abide by the same obligations of confidentiality as apply to the Receiving Party under this Agreement. The Receiving Party undertakes to treat as strictly confidential and not to disclose to any third party any Confidential Information of the Disclosing Party, except where disclosure is required by a regulatory authority or by law, in which case the Receiving Party shall inform the Disclosing Party in writing of such requirement and the information to be disclosed. Notification will be within a reasonable time prior to being required to make the disclosure or if such time is not available, immediately upon becoming known of the requirement to disclose, Confidential Information. The Receiving Party undertakes not to make use of any Confidential Information of the Disclosing Party, other than in accordance with this Agreement, without the prior written consent of the Disclosing Party. For purposes of this Agreement and subject to clause 10 (Publication and Authorship), the Clinical Study results generated by Site Parties as disclosed through the CRF shall be considered Confidential Information of Sponsor and this clause 7 shall not provide Site Parties the rights granted hereunder to the Disclosing Party, where it relates to such Clinical Study results owned by Sponsor.
- 7.2. The obligations of confidentiality and non-use set out in clause 7.1 shall not apply to information which the Receiving Party can show by competent evidence:
  - a. is or becomes part of the public domain by any other means than a wrongful act or breach of this Agreement by the Receiving Party;
  - b. was or becomes in the Receiving Parties' lawful possession prior to the disclosure without restriction on disclosure;
  - c. has been independently developed by the Receiving Party without the use of Confidential Information of the Disclosing Party;
  - d. has been obtained by the Receiving Party from a third party without breach of a confidentiality obligation; or
  - e. is published in accordance with clause 10 hereof.

Medical confidentiality, data protection and data controlling

- 7.3. In line with the current position of the CCMO, the Study Site and Sponsor are considered joint controllers for the processing of the Personal Data and will both handle all Personal Data in accordance with the GDPR and any other to the performance of the Clinical Study applicable laws or regulations covering the protection of Personal Data (collectively “**Data Protection Law**”). Parties, will fully cooperate with each other as joint controllers and shall take the necessary measures in order to comply with the Data Protection Law, such cooperation shall duly reflect the respective roles and relationships of the joint controllers vis-à-vis the Clinical Study Subjects as data subjects, in particular as regards the exercising of the rights of these data subjects and the Parties’ respective duties to provide the information referred to in Articles 13 and 14 of the GDPR. Each joint controller shall maintain a record of processing activities under its responsibility.  
*In the event law and interpretation by the CCMO and/or a relevant data protection authority or a court decision should prescribe or indicate another qualification of the roles of the parties in clinical trial agreements, the Parties hereto shall consult with each other and shall adapt the qualification of their roles and change arrangements as may be deemed appropriate.*
- 7.4. Each Party shall be responsible for its own processing of Personal Data in accordance with all Data Protection Law and with the ICFs obtained from Clinical Study Subjects and to the extent applicable, Personal Data consents obtained from the Site Investigator and Research Staff.
- 7.5. Both Sponsor and Study Site shall implement appropriate technical and organizational measures to meet the requirements of the GDPR.
- 7.6. If any Party becomes aware of a Personal Data breach in connection with this Clinical Study or the performance of this Agreement, that Party shall promptly notify the other Party/-ies, and the Party that is the controller of the relevant Personal Data shall also document the Personal Data breach and report the breach to the applicable regulatory authorities. In such case, Parties will fully cooperate with each other in order to fulfil the (statutory) notification obligations timely. A Personal Data breach refers to: a personal data breach as defined in article 4 paragraph 12 GDPR and further determined by articles 33 and 34 of the GDPR.
- 7.7. Each Party agrees to co-operate with any competent supervisory authority and to allow such supervisory authority to audit each Party’s compliance with the GDPR.
- 7.8. The Parties agree to adhere to the principles of medical confidentiality in relation to Clinical Study Subjects.
- 7.9. Sponsor shall provide an Ethics Committee approved ICF to Site Parties.

- 7.10. Sponsor acknowledges that Clinical Study Subjects – and/or their legal representatives on their behalf – may withdraw, in whole or in part, their initial informed consent. Site Investigator shall promptly notify Sponsor of any such withdrawal of the informed consent of a Clinical Study Subject, which may affect the use of such Clinical Study Subject’s Personal Data under this Agreement. The Site Investigator will communicate with Sponsor on behalf of the Clinical Study Subject. However, the procedure followed upon such withdrawal of a Clinical Study Subject’s consent will be according to the instructions, to the extent laid down in the Protocol and the ICF, and in accordance with the Applicable (Data Protection) Law.
- 7.11. Sponsor shall refrain from tracing and/or identifying any Clinical Study Subject, except where Sponsor is under a legal obligation to do so. In the event any Clinical Study Subject, for any other than aforementioned reason, becomes identifiable to Sponsor, Sponsor agrees to preserve, at all times, the confidentiality of information pertaining to such Clinical Study Subjects.

*Site Investigator’s (and Research Staff’s) personal information*

- 7.12. Where applicable, Sponsor shall inform the Site Investigator, and to the extent applicable other Research Staff involved in the Clinical Study as well, of the collection, the use and the transfer of his/her/their Personal Data and his/her/their rights in respect of such processing as set forth in articles 13 and 14 GDPR, as well as the essence of the arrangement between the Parties as joint controllers referred to in article 26 paragraph 1 GDPR. Site Parties agree to help Sponsor obtain any express consents, as may be necessary in accordance with applicable Data Protection Law from the Site Investigator, and to the extent applicable and necessary from other Research Staff involved in the Clinical Study as well, for any intended processing of his/her/their Personal Data by Sponsor.

**8. Intellectual property**

- 8.1. All Intellectual Property Rights and Know How owned by or licensed to any of the Parties prior to and after the date of this Agreement, other than any Intellectual Property Rights and Know How arising from the Clinical Study, are and shall not be affected by this Agreement.
- 8.2. The Parties shall jointly own the Intellectual Property Rights and Know How arising directly from the Clinical Study (“**Joint IP**”).



- 8.3. The Site Investigator will promptly inform the Sponsor of any invention or discovery arising from and directly relating to the Clinical Study, and Study Site hereby assigns rights in relation to all Intellectual Property Rights in relation to such invention or discovery, and will provide reasonable assistance to the Sponsor in filing or prosecuting Intellectual Property Rights, at the expense of the Sponsor.
- 8.4. Nothing in this clause 8 shall be construed so as to prevent or hinder the Site Parties from using the Know How generated during their conduct of the Clinical Study for their normal hospital, non-commercial research and education activities, to the extent such use does not result in the disclosure or misuse of Confidential Information or the infringement of any Intellectual Property Rights of the Sponsor.
- 8.5. *Protection, maintenance and costs of Joint IP:* After completion of the Clinical Study at all participating sites the Parties shall make additional arrangements with regard to application, acquisition and/or maintenance of the Joint IP. The Sponsor is designated as lead party therein.  
Site Parties understand and agree that other participating sites may also have a right to the Joint IP. Sponsor shall ensure that such other participating sites adhere to the same terms and conditions with regards to Joint IP as Site Parties.  
  
Sponsor shall timely discuss with the other participating sites any intended applications, reports etc. related to the Joint IP in order to give the other participating sites the opportunity to comment there on.  
  
Each Party shall, and shall ensure that its employees, researchers, research fellows, individuals equivalent to those persons, give full cooperation and shall execute all documents, deeds and so forth as may reasonably be required in connection with the registration, protection and/or maintenance of that Joint IP.
- 8.6. In case Sponsor has an agreement on Intellectual Property Rights with a Funder, that agreement shall prevail over this clause 8 in case of conflict. In such case, Sponsor shall be obliged to fully inform the Study Site on all relevant aspects of such agreement within reasonable time prior to the execution of this Agreement.
- 8.7. In case a third party brings a claim or initiates proceedings against the Site Parties for the use of Intellectual Property Rights owned by or provided through Sponsor in conducting the Clinical Study in accordance with this Agreement, Sponsor shall indemnify the Site Parties against such claims or proceedings, provided the Site Parties shall have notified Sponsor promptly in writing of it and shall, upon Sponsor's request and at Sponsor's costs, have permitted Sponsor to have full control and discretion over the claim or proceeding using legal representation of its own choosing under the same conditions as set forth in clause 4.5-4.6.

## 9. Publicity

- 9.1. The Sponsor will not use the logo or name of the Study Site, Site Investigator, nor of any member of the Research Staff, for promotional purposes, in any publicity, advertising or news release without the prior written approval on a case-by-case basis of the Study Site or Site Investigator, such approval not to be unreasonably withheld. The Study Site and Site Investigator will not, and will ensure that the Research Staff will not, use the name or logo of the Sponsor or of any of its employees for promotional purposes, in any publicity, advertising or news release without the prior written approval of the Sponsor on a case-by-case basis, such approval not to be unreasonably withheld.
- 9.2. The Site Parties will not issue and will ensure the Research Staff will not issue any information or statement to the press or public, including but not limited to advertisements for the enrolment of Clinical Study Subjects, without, where appropriate, the review and the issue of a favourable decision from the Ethics Committee and the prior written permission of the Sponsor.

## **10. Publication and authorship**

### *Principles and multi-centre publication*

- 10.1. The Sponsor, Study Site and the Site Investigator each acknowledge the importance of public disclosure/publication of information collected or generated as a result of or related to the Clinical Study, under the condition that public disclosure/publication takes place under the provisions of this clause 10.
- 10.2. Upon completion of the Clinical Study (whether prematurely or otherwise) the Site Investigator and Sponsor may co-operate in producing a report of the Clinical Study detailing the methodology, results and containing an analysis of the results and drawing appropriate conclusions.
- 10.3. As the Clinical Study is a multi-centre study, any publication based on the results obtained at the Study Site (or a group of sites) shall not be made before the first multi-centre publication or presentation, which shall be coordinated by Sponsor, unless otherwise agreed in writing, or as provided for in this clause 10. Notwithstanding the foregoing, if a multi-centre publication is not published within twelve (12) months after completion of the Clinical Study and lock of the Clinical Study database at all research sites that are part of the multi-centre Clinical Study or any earlier termination or abandonment of the Clinical Study, the Site Investigator and/or members of the Research Staff shall have the right to publish or present the methods and results of the Clinical Study in accordance with the provisions of this clause 10.

### *Publications by Site Investigator*

- 10.4. Subject to clause 10.3 above, the Sponsor agrees that the Site Investigator and/or members of the Research Staff shall be permitted to present at symposia, national or regional professional meetings, and to publish in journals, theses or dissertations, or otherwise of its own choosing, methods and results of the Clinical Study, subject to the terms of this clause 10 and of any publication policy described in the Protocol, provided any such policy does not obstruct publication unreasonably.
- 10.5. Material for public dissemination will be submitted to the Sponsor for review at least thirty (30) days prior to submission for publication, public dissemination, or review by a publication committee. If Sponsor does not respond within this period, Site Parties are free to proceed with the intended publication or presentation without further delay.
- 10.6. The Site Investigator and/or Research Staff agree that all reasonable scientific comments made by the Sponsor in relation to a proposed publication or presentation shall be considered for incorporation into the publication or presentation.
- 10.7. During the period for review of a proposed publication referred to in clause 10.5 above, the Sponsor shall be entitled to
  - a. make a reasoned request to the Site Investigator and/or Research Staff that publication be delayed for an additional period of sixty (60) days (following the thirty (30) day period referred to in clause 10.5 in order to enable the Sponsor to take steps to protect its proprietary information and/or Intellectual Property Rights and/or Know How and the Site Investigator and/or Research Staff shall not unreasonably withhold their consent to such a request; and
  - b. cause the Site Investigator and/or Research Staff to remove from the intended publication any Sponsor Confidential Information received by Site Investigator that does not constitute results of the Clinical Study.

Authorship and copyrights

- 10.8. Publications will be in accordance with international recognized scientific and ethical standards concerning publications and authorship, including the *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*, established by the International Committee of Medical Journal Editors. Copyrights concerning publications of the Clinical Study remain with the authors of the publication, regardless of any other provisions regarding intellectual property rights.

## **11. Term and termination**

- 11.1. This Agreement commences on the Effective Date and shall continue in force until the earlier of:
  - a. completion of the Clinical Study, close-out of the Study Site and completion of the obligations of the Parties under this Agreement; or

- b. early termination in accordance with clauses 11.2 or 11.3 of this Agreement;
- 11.2 Each Party may terminate this Agreement upon written notice to the other Parties with immediate effect in the following events only:
- a. if the approval by the Ethics Committee is not granted or irrevocably revoked;
  - b. if it can be reasonably assumed that the Clinical Study must be terminated in the interests of the health of the Clinical Study Subjects;
  - c. if it becomes apparent, following confirmation of the Ethics Committee or the Independent Committee, that continuation of the Clinical Study cannot serve a scientific purpose;
  - d. if the Sponsor and/or the Study Site become or are declared insolvent or a petition in bankruptcy has been filed against it or if one of them is dissolved;
  - e. if circumstances beyond a Party's control occur that render continuation of the Clinical Study unreasonable as outlined in clause 13;
  - f. if one of the Parties fails to comply with the obligations arising from the Agreement and, if capable of remedy, is not remedied within 30 days after receipt of written notice from the other Party specifying the non-compliance and requiring its remedy, unless the severity of the failure to comply does not reasonably justify the premature termination of the Clinical Study; or
  - g. if the Site Investigator is no longer able (for whatever reason) to act as investigator for this Clinical Study and no mutually acceptable replacement has been found in accordance with clause 2.3.
- 11.3 Sponsor may terminate this Agreement upon written notification to the Site Investigator and the Study Site with immediate effect, in the following events: a) for lack of recruitment at the Study Site, in case the Clinical Study is conducted at one site only; or
- b) in case of a multicentre study, if termination at the Study Site does not affect performance of the Protocol.
- The foregoing provided however, that this clause 11.3 shall not apply and Sponsor shall have no right to terminate this Agreement if any Clinical Study Subject has signed the ICF, at the Study Site.
- 11.4 At close-out of the Study Site following termination or expiration of this Agreement the Site Investigator and the Study Site shall, upon first request, immediately return to the Sponsor or destroy with confirmation thereof all Confidential Information, Equipment and/or unused materials or unused Study Drug and/or unused Investigational Product provided by Sponsor in accordance with Sponsor's instructions, except for copies to be retained in order to comply with Site Parties' archiving obligations or for evidential purposes.

## **12. Financial provisions / study drug / material / equipment**

- 12.1. The Sponsor will provide solely if and to the extent as set out in Annex 2.
- 12.2. See Annex 2
- 12.3. Any arrangements with the pharmacy of Study Site to the extent applicable will be in writing and must be in accordance with the Site Parties' internal policies, to the extent these are sufficiently communicated by the Site Parties. Any such agreements will be annexed to this Agreement.
- 12.4. The Site Parties shall not use or permit the Research Staff or any third party to use the Study Drug, material or equipment for any purpose other than the conduct of the Clinical Study and upon termination or expiration of this Agreement all unused Study Drug, material or equipment shall, at the Sponsor's option, either be returned to the Sponsor or disposed of in accordance with the Protocol or the Sponsor's written instructions.

## **13. Force majeure**

- 13.1 No Party shall be liable to the other Parties or shall be in default of its obligations hereunder if such default is the result of war, hostilities, terrorist activity, revolution, civil commotion, strike, and epidemic or because of any other cause beyond the reasonable control of the Party affected. The Party affected by such circumstances shall promptly notify the other Parties in writing when such circumstances cause a delay or failure in performance and where they cease to do so.

## **14. Miscellaneous**

- 14.1. Parties shall have the right to assign this Agreement to an Affiliate upon prior written notification of the other Party/Parties, any other assignment shall take place upon the prior written approval of the other Party/Parties. Any approval by a Party of an assignment, transfer or encumbrance by the other Party shall not release the assigning Party of any of its obligations under this Agreement due up until such assignment. Subject to the foregoing, this Agreement shall bind and inure to the benefit of the respective Parties and their successors and assignees.
- 14.2. Site Parties may not sub-contract the performance of all or any of their obligations under this Agreement without the prior written consent of the Sponsor, such consent not to be unreasonably withheld or delayed. Any Party who so sub-contracts shall be responsible for the acts and omissions of its sub-contractors as though they were its own.
- 14.3. Nothing in this Agreement shall be construed as creating a joint venture, partnership or contract of employment between the Parties.
- 14.4. Should there be any inconsistency between the Protocol and the terms of this Agreement, or any other document incorporated therein, the Protocol shall prevail

in case such inconsistency concerns clinical matters, and the Agreement shall prevail the inconsistency concerns non-clinical matters. For the avoidance of doubt, Termination and Publication provisions of this Agreement shall always prevail above the Protocol.

- 14.5. The clauses 4 (Liabilities, Indemnification and Insurance); 6 (Quality Assurance and Control); 7.3-7.11 (Medical confidentiality, data protection and data controlling); 8 (Intellectual Property); 9 (Publicity); 10 (Publication and Authorship); 11.4 (Term and Termination); 12 (Financial Provisions/Study Drug/Material/Equipment); this clause 14.5 (Surviving Clauses); 14.6 (Governing Law); 15 (Human Samples) or other clauses contemplating performance after termination, shall survive termination or expiry of this Agreement. The provisions of clauses 7.1 and 7.2 (Confidential Information) shall remain in force for a period of five (5) years from the date of such termination or expiry.
- 14.6. This Agreement shall be exclusively governed by and construed in all respects in accordance with the laws of The Netherlands without regard to any of its conflicts of laws rules. Any claims, controversies or disputes arising out of or in connection with this Agreement which cannot be settled amicably between the Parties, shall be subject to the exclusive jurisdiction of the competent court in The Netherlands.
- 14.7. Each person signing this Agreement represents and warrants that he or she is duly authorized and has legal capacity to execute and deliver this Agreement. Each Party represents and warrants to the other that the execution and delivery of the Agreement and the performance of such party's obligations hereunder have been duly authorized and that the Agreement is a valid and legal agreement binding on such party and enforceable in accordance with its terms.

## **15. Human samples**

- 15.1 As part of the Protocol, Samples derived from Clinical Study Subjects may be transferred to Sponsor or another organization indicated by Sponsor (hereinafter: "**Sponsor's Designee**"), however only if this is arranged for in the ICF. If this is done in non-anonymous form, Sponsor and Sponsor's Designee shall adhere to the provisions of the GDPR by concluding an industry standard processor agreement with each other.
- 15.2 Sponsor, and if applicable Sponsor's Designee, shall have the right to store, transfer and use the Samples only in accordance with the applicable Law (at least laws and regulations concerning the protection of privacy), the Protocol and ICF. Site Parties shall promptly notify Sponsor of any withdrawal of or changes in the informed consent of a Clinical Study Subject, which may affect the use of such Clinical Study Subject's Samples under this Agreement. In such event, Sponsor or Sponsor's Designee shall destroy, with written confirmation thereof, or return the affected Samples, where necessary and possible.
- 15.3 Upon termination or expiration of the Clinical Study, and at least at any time the Samples are no longer needed to be retained by Sponsor, or Sponsor's Designee,

for purposes defined in the ICF, or as required per any applicable Law or regulation, the remainder of the Samples in Sponsor's or Sponsor's Designee's possession will be returned to the Site Parties, or retained by the Sponsor in accordance with clause 15.2 or destroyed by the Sponsor/Sponsor's Designee, as described in the Protocol and/or the ICF, with written confirmation thereof.

- 15.4 For the avoidance of any doubt, the control (in Dutch: "zeggenschap") of the Samples remains at all times with the Clinical Study Subjects they are derived from, while the Site Parties and/or Sponsor are acting as custodian of the Samples, as described in the Protocol.

### **Annexes**

Annex 1: Protocol

Annex 2: Financial Provisions/ Study Drug / Material / Equipment

Annex 3: Funding Conditions

Annex 4: Template Monitoring Letter

[The remainder of this page is intentionally left blank]

Signed on behalf of the **Sponsor**

Signature: .....

Name: .....

Title: .....

Date: .....

Signed on behalf of the **Study Site**

Signature: .....

Name: .....

Title: .....

Date: .....

[N.B. In case a “medisch specialistisch bedrijf” will cosign the Agreement: insert signature field for

Signed on behalf of the **MSB** .....

Signature: .....

Name: .....

Title: .....



Date: .....

**[if the Site Investigator is NOT a contracting Party insert:** The undersigned Site Investigator hereby declares that he/she has read the above Agreement between the Parties and that he/she acknowledges the provisions of the Agreement relative to his/her role, responsibilities and duties concerning the Clinical Study;]

Signed by the **Site Investigator:**

Signature: .....

Name: .....

Title: .....

Date: .....

ANNEX 1

**Protocol**

*the most recent version of the Protocol has been incorporated by reference only*

ANNEX 2

**Financial provisions / study drug / material / equipment**

Smartwatches, and stool and saliva collection kits are provided by the study team.

The participating center is reimbursed for the costs of research nurse work according to the Dutch CAO algemene ziekenhuizen gross salary per hour.

Equipment will be provided from Erasmus MC to the participating center by delivery services or physical delivery by study team.

ANNEX 3

**Funding conditions**

Please refer to the grant agreement

ANNEX 4

**Template letter study monitor**

Ziekenhuis naam (Study Site)

Adres

Postcode en plaats

[plaatsnaam Sponsor], [datum]

**Betreft: Opdracht monitoren klinische studie**

Geachte heer/mevrouw,

[naam Study Site] doet mee aan het ondergenoemde klinische onderzoek. Zoals bepaald in de Clinical Study Agreement over dit onderzoek is [naam Sponsor] verantwoordelijk voor monitoring. Namens [naam Sponsor] zal [naam monitor] (hierna "**Monitor**") regelmatig in uw ziekenhuis aanwezig zijn om de studiedata te monitoren. Deze Monitor zal in overeenstemming met Good Clinical Practice (GCP) en/of ISO14155, het contract en het studieprotocol de studiedata aan de hand van de brondata verifiëren.

Monitor zal vertrouwelijk omgaan met alle gegevens die hij/zij inziet en Sponsor verklaart hierbij dat Monitor een geheimhoudingsverklaring heeft getekend.

Monitor heeft de volgende faciliteiten nodig van het ziekenhuis om te kunnen monitoren:

- toegang tot alle patiënten data, waaronder het elektronisch patiëntendossier (EPD) van de patiënten die deelnemen aan ondergenoemde klinische studie.
- Monitor heeft alleen een controlefunctie, derhalve heeft zij enkel recht op inzage in het EPD en geen schrijfrecht.
- Dit inzagerecht is daarbij beperkt tot de patiënten die deelnemen aan de ondergenoemde studie.

**Naam studie:**

[PU – Public]

**Studie id:**

**Protocol nummer:**

Deze verklaring geldt voor de duur van de studie en alleen voor de genoemde Monitor.

Met vriendelijke groet,

[naam tekenbevoegde] Raad van Bestuur [naam Sponsor]

#### IV.4 Risk classification Netherlands

##### Risicoclassificatie formulier

WMO-plichtig onderzoek  
Erasmus MC is verrichter

<b>Protocol titel:</b> PsA digital phenotyping and inflammation drivers study
<b>Beoordeling risicoclassificatie onderzoek:</b> <input checked="" type="checkbox"/> Verwaarloosbaar risico <input type="checkbox"/> Matig risico <input type="checkbox"/> Hoog risico  <i>(Registreer in PaNaMa - tabblad Onderzoek; subtab Risicoclassificatie - de verwachte risicoclassificatie en na goedkeuring door de METC de definitieve risicoclassificatie).</i>

ONDERTEKENING DOOR HOOFDONDERZOEKER	
<b>Naam</b>	Jolanda Luime
<b>Erasmus MC afdeling</b>	Reumatologie
<i>Datum ondertekening</i>  26-7-2023	<i>Handtekening</i> 

#### Appendix: Instructies bepalen risicoclassificatie

##### Hulplijst Risicoclassificatie

De mate waarin een onderzoeksdeelnemer extra risico loopt, hangt af van de kans dat schade optreedt, van de ernst van de optredende schade, van de behandelbaarheid en omkeerbaarheid van de schade, of juist van de onzekerheid over deze zaken. Daarbij gaat het uitdrukkelijk niet alleen om mogelijke lichamelijke risico's zoals pijn of ongemak. Onderzoeksdeelnemers kunnen immers ook psychologisch (angst, stress) of sociaal risico (privacy, stigmatisering, verzekerbaarheid) lopen. De kans op schade kan klein zijn, matig of groot. Optredende schade kan licht, matig of ernstig blijken. Het kan ook zijn dat de kans op schade en de mate van ernst ervan voor onderzoeksdeelnemers verschillend is en voor sommige groepen (ernstig zieken, acuut zieken, ouderen, kinderen, psychiatrische patiënten, verslaafden) of in sommige situaties (multicenter, multidisciplinariteit, polyfarmacie, onervaren onderzoeksteam) hoger uitvallen dan voor andere. Onzekerheid is zelf ook een risicofactor. Als er nog niet veel bekend is over

een zorginnovatie en er mogelijk nog onbekende risico's aan kleven of als het beloop van optredende schade niet goed valt te voorspellen, dan neemt de veiligheid voor de onderzoeksdeelnemer af.

Neem voor elk geïdentificeerd **toegevoegd risico** (t.o.v. de standaardbehandeling) omtrent de veiligheid van de onderzoeksdeelnemer telkens Tabel 1 ter hand. De hulplijst risicoclassificatie is niet zonder reden een hulplijst genoemd. Het doel is onderzoekers te helpen bij het onderbouwen van de risicoschatting. Soms kunnen bepaalde aspecten weggelaten worden en het is ook mogelijk dat een aspect juist heel zwaar weegt. Een voorbeeld is de kwetsbaarheid van de groep onderzoeksdeelnemers.

### **Frequentie en schade**

- Hoe groot is de kans op schade?

### **Risico van onderzoekopzet en uitvoer**

- Hoe complex is het onderzoeksprotocol (haalbaarheid van de uitvoering van het onderzoek, mono- of multicenter, aantal te includeren onderzoeksdeelnemers)?
- Is er een methodoloog/statisticus betrokken geweest tijdens de ontwikkeling van het protocol (protocolopzet, eindpunten goed gedefinieerd, sample size berekening etc.)?
- Hoe complex is het therapeutisch gebied?
- Kans op het optreden van protocol deviations/ violations?
- Hoe wordt de data verzameld en geanalyseerd ((e)CRF, ontwerp, privacy, validatie, export etc.)?
- Hoe ervaren en betrokken zijn de betrokken onderzoekers, deelnemende sites en andere vendors?
- Faciliteiten van de deelnemende onderzoekslocaties, apotheken en laboratoria.
- De technische hulpmiddelen die worden gebruikt in het onderzoek.

### **Risico van onderzoeksproduct of interventie / handeling**

- Hoeveelheid kennis en ervaring met de interventie, het geneesmiddel, voedingsmiddel of medisch hulpmiddel bij mensen?
- Fase van geneesmiddelen onderzoek.
- Eerdere toepassing van de interventie (bij mensen).
- Klasse van het medisch hulpmiddel.
- CE markering en gebruik al dan niet binnen beoogd gebruik.
- Toxiciteit van interventie.
- Bekende risico's.
- Meer of ernstigere bijwerkingen t.o.v. standaard zorg (of t.o.v. geen deelname).
- Lichamelijke belasting (pijn, ongemak, bijwerkingen).
- Psychische belasting (angst, stress).
- Kans op het optreden van onbekende risico's, bv. bij vroege fase geneesmiddelen onderzoek.
- Ernst van mogelijke nadelige effecten.
- Voorspelbaarheid van nadelig effect.
- Mogelijkheden om ongewenste effecten van de interventie te beheersen.
- Reversibiliteit van de mogelijke nadelige effecten.

### **Risico's onderzoekspopulatie**

- Kwetsbaarheid (kinderen, wilsonbekwamen, acuut zieken, verslaafden, comateuze



patiënten etc.).

- Uitwerking van de bijwerkingen en risico's bij de te onderzoeken populatie t.o.v. gezonde personen.

### Sociale en Maatschappelijke risico's

- Voor de onderzoeksdeelnemer: privacy, stigmatisering, uitsluiting van verzekering.
- Voor het onderzoek: maatschappelijk draagvlak, gevoeligheid van het onderzoek.

Tabel 1: Risicomatrix

Grootte van kans/ Mate van schade	Lichte schade	Matige schade	Ernstige schade
Kleine kans	Verwaarloosbaar risico	Verwaarloosbaar risico	Matig risico
Matige kans	Verwaarloosbaar risico	Matig risico	Hoog risico
Grote kans	Matig risico	Hoog risico	Hoog risico

Aan de hand van bovenstaande kenmerken en aspecten dient de onderzoeker de toegevoegde risico's breed te inventariseren en uiteindelijk te komen tot een inschatting in één overall risico classificatie in een van de volgende categorieën:

- Verwaarloosbaar risico.
- Matig risico.
- Hoog risico.

### Invloed van de risicoclassificatie op monitoring

Monitoring is verplicht voor WMO plichtig wetenschappelijk onderzoek. De risicoclassificatie is van invloed op de frequentie en intensiteit van monitoring. Deze dient beschreven te worden in een studiespecifiek monitorplan. Raadpleeg voor meer informatie de SOP Monitoring in het Erasmus MC en neem contact op met [monitorpool@erasmusmc.nl](mailto:monitorpool@erasmusmc.nl).

**IV.5 Data management plan Netherlands****Data Management Plan**

For human-related research (mensgebonden onderzoek)

Please read the manual for guidance and examples!

**0 General Information**

<u>0.1</u>	Version of DMP	3.0
0.2	Name of person writing this DMP	Batoul Hojeij
<u>0.3</u>	ORCID iD of person writing this DMP	0000-0002-3262-0293
0.4	Function of person writing this DMP	Scientific researcher
0.5	Role in project of person writing this DMP	Scientific researcher and project coordinator
<u>0.6</u>	Data management support staff consulted?	<input type="checkbox"/> Yes: <input checked="" type="checkbox"/> No
	<i>If Yes: Describe the support team, name, email address and date of conversation</i>	
0.7	Name of Principal Investigator	Jolanda Luime
<u>0.8</u>	ORCID iD of Principal Investigator	0000-0002-1071-7932
0.9	Function of Principal Investigator	Principle investigator & epidemiologist
0.10	Department of Principal Investigator	Rheumatology
0.11	Date of authorisation by Principal Investigator	10/25/2023

y

## 1 Project Details

This section covers the general information about the project. You can copy this information from the grant application or other existing information about the project (e.g. from PaNaMa).

1.1	Full project title	PsA digital phenotyping and inflammation drivers study	
1.2	Acronym	iPROLEPSIS-PDPID	
1.3	Funder	<input checked="" type="checkbox"/> Funder:	HORIZON-HLTH-2022-STAYHLTH-02-01
		Grant #:	101095697
		<input type="checkbox"/> None	
<u>1.4</u>	PaNaMa project ID	10273	
<u>1.5</u>	(Planned) data collection start date	1/1/2024	
1.6	(Planned) data collection end date	12/31/2025	
1.7	Project type(s)	<input checked="" type="checkbox"/> Prospective <input type="checkbox"/> Retrospective <input type="checkbox"/> Observational, invasive <input checked="" type="checkbox"/> Observational, non-invasive <input type="checkbox"/> Interventional <input type="checkbox"/> Study on Medical Aid <input type="checkbox"/> Drug Research <input type="checkbox"/> Other: <input type="text"/>	

y

## 1.8 Research objectives

Data will be collected from psoriatic arthritis (PsA) patients to: (i) To develop and internally validate a novel and interpretable machine learning model for detecting flare in PsA patients using integrated accelerometer data, keystroke dynamics and screen time metrics (i.e. digital biomarker) to assess changes in their physical activity patterns against clinical defined flare by the rheumatologist. Accelerometer data are captured by both smartphone and smartwatch.

(ii) To develop and internally validate machine learning models that capitalize on sleep, fatigue, pain, stress, mechanical stress, composition of gut microbiome, genetic risk and environmental exposure for flare prediction (either clinically established or evaluated by the digital biomarker) in patients with PsA.

## 2 Agreements and Intellectual Property

This section covers the involved parties and the agreements that were made with these parties, and intellectual property.

- 2.1 Multicenter study  Yes  
 No

2.2 Involvement of external parties and their roles. Please describe below.

<i>Organization/Department</i>	<i>Location (European Union (EU) otherwise describe)</i>	<i>Function (e.g. sponsor, initiating center, participating center, data processor, data owner/recipient (if re-used data),...)</i>	<i>Data transfer</i>	<i>Agreement Type</i>
<i>Erasmus MC/Department of Rheumatology (as part of DEPAR cohort and CICERO)</i>	<input checked="" type="checkbox"/> EU	<i>Initiating Center</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<i>Consortium agreement (CA)</i>
<i>Albert Schweitzer ziekenhuis</i>	<input checked="" type="checkbox"/> EU	<i>Participating Center</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<i>CA</i>

y

<i>(ASZ)/Department of Rheumatology (as part of DEPAR cohort and CICERO)</i>				
<i>Reinier de Graaf ziekenhuis (RDGG) (as part of DEPAR cohort)</i>	<input checked="" type="checkbox"/> EU	<i>Participating Center</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	CA
<i>Amphia (as part of DEPAR cohort and CICERO)</i>	<input checked="" type="checkbox"/> EU	<i>Participating Center</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	CA
<i>Maastad Ziekenhuis (MSZ) (as part of DEPAR cohort and CICERO)</i>	<input checked="" type="checkbox"/> EU	<i>Participating Center</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	CA
<i>Admiraal de Ruyter Ziekenhuis (ADRZ) (as part of DEPAR cohort and CICERO)</i>	<input checked="" type="checkbox"/> EU	<i>Participating Center</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	CA
<i>Oxford University (as part of MONITOR cohort)</i>	<input type="checkbox"/> EU <input checked="" type="checkbox"/> UK	<i>Participating Center</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	CA
<i>Aristotle University of Thessaloniki (AUTH)</i>	<input checked="" type="checkbox"/> EU	<i>Participating Center</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	CA
<i>Portuguese Society of Rheumatology (PSR) with Hospital de Santa Maria and Hospital Egas Moniz as participating hospitals (which includes Reuma.pt cohort)</i>	<input checked="" type="checkbox"/> EU	<i>Participating Center</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	CA

- 2.3 The contracts/agreements in place have been checked by the appropriate support offices (PCP, TTO, JZ and/or PKO).  Yes  No

- 2.4 Describe how ownership intellectual property rights and are managed.

Part of agreement tasks is to identify ownership. The CA will ensure a proper protection of generated and background IP. Signing of the CA by all partners will render it a binding document, referenced in all such conflicts

y

### 3 Ethical and Legal Considerations

This section addresses ethics review and requires you to confirm your awareness of and compliancy with the applicable laws and regulations.

- 3.1 What is the population of your research?
- Patients  
 Healthy Volunteers  
 Adults  
 Minors  
 Mentally incompetent adults  
 Other:
- 3.2 Is this study subject to the Wbo or WMO?
- non-WMO  
 WMO  3.4  
 Wbo  3.4
- 3.3 Did you receive a non-WMO-declaration?
- Yes  
 Not yet:
- 3.4 Was this proposal approved by a MREC/METC, the CCMO, the RIVM/CvB or non-WMO review committee?
- approved Reference #:   
 Not yet:
- 3.5 What is the legal basis of your research?
- written Informed Consent (IC)  deferred Informed Consent  
 verbal Informed Consent  Exception Informed Consent \*  
 not applicable (anonymous data)\*  Other\*

*If* \*: Explain why this project involves the collection, processing or analysing

y

of personal data without informed consent. Describe whether the PKO template is used and whether it was discussed with PKO.  3.9

3.6

Describe the recruitment and informed consent procedure or the location where the procedure is explained in detail.

In the Netherlands, patients will be recruited from the centers participating in DEPAR cohort (EMC, ASZ, RDGG, ADRZ, MSZ, Amphia) which includes patients from rheumatology departments of participating hospitals in the South-West region of Netherlands. In UK (Oxford University), patients will be recruited from the MONITOR cohort. PSR/Reuma.pt (Portugal) and AUTH (Greece) will recruit new patients. Each institution will recruit patient based on daily and/or weekly schedule at outpatient clinic. Patients are asked by their attending physicians to participate during consultation. They receive a letter and the patient information leaflet and within 7 days will be approached by the research team to ask whether they want to participate. If they agree they sign the consent form.

If patients want to give informed consent, they will sign the informed consent form. The consent form will be created in local languages relevant to each hospital location.

3.7

Does this informed consent form provide consent for the data to be reused for future research?

- Yes, via a mandatory condition
- Maybe, via an optional condition
- No  3.9

3.8

By whom may data be reused according to the subject information sheet and/or informed consent form?

- Own research group (internally)
- Other research institutes
- Commercial parties

3.9

The following GDPR/AVG participant rights apply to scientific research:

- Right to be informed
- Right of access to copy of data and processing information
- Right to object

Patient information sheet (PIF) will include information on data storage and privacy and participant rights and will be provided to patients prior participation. Contact information of own hospital and research team for questions or complaints is also

y

- Right to erasure

Describe what happens when participants make use of their GDPR/AVG rights and what procedures are put in place to ensure an appropriate response to their request.

included. PIF are provided in local languages relevant to each hospital location. Patients can also indicate what type of data they give permission to store. If patient refuses to participate, their data will not be collected.

Automatic data collection on digital parameters can be controlled from the application. Clinical, biological data are collected physically, and questionnaires are provided digitally, therefore patients have control on what data to provide. Patients are informed that they have the right to withdraw at any moment of data collection. When a participant withdraws consent, the data collected up to the moment of withdrawal will be used (according to GDPR/AVG Article 89(1)), but no further data will be collected.

Data on digital biomarkers will be provided as an overview in the application. Participants can request their own data by contacting the research team. Upon request, the identity of the person will be verified and the principal investigator will make a data extraction of the participants' data only and will send the data to the participant via an encrypted link (SURFfilesender).

### 3.10



I confirm that in case of a data breach we follow the Erasmus MC rules for security incidents: : *inform the Privacy Contact Person; determine together if there is a data breach involving personal information; inform the department head or supervisor; and make an internal report.*



We have an additional/other process for security incidents in place. Describe the process:

Each of the clinical sites will follow the procedure for data breaches as given by their institutions.

### 3.11















The following laws and regulations apply to this project:

*Personal data*   General Data Protection Regulation (GDPR)  
  Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG)

*Patient care data*   Medical Treatment Contracts Act  
  Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst (WGBO)



y

- |                      |  |
|----------------------|--|
| <i>WMO</i>           | <input checked="" type="checkbox"/>  Medical Research Involving Human Subjects Act<br><input checked="" type="checkbox"/>  Wet Medisch-Wetenschappelijk Onderzoek met mensen (WMO)<br><input checked="" type="checkbox"/>  Guideline Quality Assurance of Research Involving Human Subjects<br><input checked="" type="checkbox"/>  Richtlijn Kwaliteitsborging Mensgebonden Onderzoek |
| <i>Wbo</i>           | <input type="checkbox"/>  Population Screening Act<br><input type="checkbox"/>  Wet op het Bevolkingsonderzoek (Wbo)   |
| <i>Non-WMO</i>       | <input type="checkbox"/>  Code of Conduct for Health Research<br><input type="checkbox"/>  Gedragscode Gezondheidsonderzoek  |
| <i>Human embryos</i> | <input type="checkbox"/>  Embryo Act<br><input type="checkbox"/>  Embryowet  |
| <i>All</i>           | <input checked="" type="checkbox"/>  Erasmus MC Research Code<br><input checked="" type="checkbox"/>  Erasmus MC Research Code<br><input checked="" type="checkbox"/>  Netherlands Code of Conduct for Research Integrity<br><input checked="" type="checkbox"/>  Nederlandse Gedragscode Wetenschappelijke Integriteit  |
- I confirm** that I am aware of and compliant with the laws and regulations as indicated above, and any relevant supplementary laws and/or regulations, e.g., for research involving medicinal products, medical devices and/or in vitro diagnostics.

## 4 Data description

This section covers the description of the data that will be collected, used or generated during this project.

- 4.1 Which type(s) of data will be collected, (re)used and/or generated during this project?
- Quantitative data (e.g., databases, spreadsheets)
- Qualitative data (e.g., images, audio, video, text)

y

Other: Biological material (hair, saliva, stool)  
Smartphone and smartwatch captured digital biomarkers (e.g., accelerometer, keypad, physical activity, heart rate, screen time)

digital (e.g., software, workflows, protocols, models, etc.):

4.2 Next to data, will you have other research outputs? Please describe. Software to interpret data from smartphone and smartwatch for digital biomarkers

physical (e.g., new materials, antibodies, reagents, samples, etc.):

4.3 Will data be *re-used*?  No existing data will be re-used  4.4.

Yes:

From treating physician/medical specialist/ Electronic Healthcare Records (EPD)

From previous studies (e.g. EudraCT, EU clinical trial number, PaNaMa ID):

If yes, please indicate the source(s).

From a public repository Identifier (i.e. DOI):

From publications Identifier (i.e. DOI):

Other, please indicate:

4.3.1 Describe which (kind of) data will be re-used. Laboratory data and medication data are extracted from the EPD, but only in the Netherlands and only in the centers that agreed to participate.

y

Pre-existing data of participants collected from DEPAR will be selected and then extracted from Gemstracker. This is data related to the disease duration, medication use, diagnosis and evolvement of disease activity for those patients that are already active in DEPAR.

This also apply to patients from MONITOR (UK) and PSR/Reuma.pt (Portugal)

4.3.2 Will new consent be obtained for the re-use of this data?

Yes

No:

If not, please describe if how and by whom permission was granted to reuse the data and describe the terms of use (if applicable).

Through providing consent to give permission to keep data to use in future research.

4.4 Will new data be generated?

No new data will be generated  4.5

Yes

4.4.1 Please describe which (kind of) data will be collected or generated and from which source(s).

Please refer to protocol and data collection sheet.

4.5 Will you (re)use or generate biological materials (e.g. blood, tissues)?

Yes

No  4.6

4.5.1 Is standardization of the pre-analytical phase part of your research plan?

Yes

No

4.5.2 Is sample data included to cover the pre-analytical aspects where a risk might be expected in your research?

Yes

No

4.6

Yes

y

Will machine learning be part of your project?  No  4.7

4.6.1 Describe the hardware specifications and configurations necessary for replication (e.g. graphic card, hardware settings, ...).  
Alternatively, describe the location (e.g. local SOP) where these specifications can be found.

Part of project outcomes

4.7 Describe how existing and/or new data will be collected, (re)used or generated for this project, including for each data source: the origin, the sample size, the data collection tool or method and the file format (if applicable).

Please refer to protocol. Details on origin, sample size, data collection tool, frequency and method are provided in 5.4 (sample size calculation), section 9.3 (study procedures) and 12.4 (Benefits and risks assessment, group relatedness).  
For data collected via smartphone, data will be stored in JSON format.

For DEPAR, the questionnaires will be sent by Gemstracker which are then filled in lime survey. The data manager of the DEPAR research team makes the exports (in xml). Personal details are stored in Gemstracker database which are separate from answers of questionnaires that are stored lime survey database.

For MONITOR the questionnaires will be sent from UOXF that will also be filled out in lime survey. The data manager of Monitor will extract the data.

For PSR, a dedicated CRF and questionnaire system was build. The data manager of PSR will extract the data

The data will be shared pseudonomised via a secure connection to our data storage platform at Hertznes in Germany.

Identifiable data (name, address, etc) will stay in the country of origin.

4.8 Describe how all the different kind of data described above will be processed, combined and/or

Please see the high level data architecture of the flow of the data (Appendix I):

y

(re)used, including the tools and file formats that will be used.

- Clinical data will be collected via eCRF and stored in the separate countries.
- Data collected from the wearable devices and the use of the smartphone application (miPROLESIS app) will be transferred through the smartphone (with a secure connection) to the iPROLEPSIS cloud management system implemented on Hetzner public cloud platform. Photos of nails and joints will be transferred from the phone directly to the Hetzner platform.
- Smartwatch data will be first transferred to the smartphone via Bluetooth connection and then transferred to the iPROLEPSIS cloud management system.
- Weather and air pollution data will be collected by utilizing an external public web-service and the send to the central management system.
- Microbiome data will be created in the Erasmus MC and a direct connection will deliver it to the Hetzner platform.
- Genome data will be created in the Erasmus MC and will encrypted for transfer to the Hertzner platform.

All data communication will be encrypted and security measures are in place for data security at the platform.

Data harmonization and standardization will be led by the management and coordination partners of project (Task 2.4) on the Hetzner platform.

Data will be combined and processed using Python software at the Hetzner platform to create models that allow for early identification of flare and prediction of flare.

In case extensive computing power is required that is not available from Hetzner or is too expensive, a Data Governance Council will approve extraction of data form the platform.

y

Data lineage is clear at all times and each of the partners that work with data have security measures in place that prohibited unauthorised use of the data.

All clinical data will also reside on the local servers in each of the participating countries

4.9 Describe by whom and where the data will be analysed?

- Within the data collecting site only
- Within the research group/consortium
- At the sponsor
- Within the EU (and UK)
- Outside the EU

4.10 If data are transferred from/to the Erasmus MC, please describe the transfer process.

Genome and microbiome data will be analysed at the Erasmus MC and transferred to centralized Cloud storage platform. A secure connection will be set up to transfer the data to the central storage. All data transfer will take place over Secure Sockets Layer (SSL) connections.

4.11 Describe how the data quality control will be ensured.

The following measures will be in place:

- Raw data will be locked to avoid (accidental) modifications of the raw data.
- The data can only be accessed via secure password and individual log in credentials. Only the study team authorised will have access to it.
- Different data access rights will be provided for different research team personnel.
- For the phone and wearable data quality checks will be in place on daily basis during the extract, transform and load procedures from the device to the cloud-based data management system.
- In the smatphone application (miPROLESIS) all data will be sandboxed in order to avoid

y

unauthorized use for other applications running in the device.

During analysis:

- Clinical assessment data are digitized and inputs are directly validated for missing values and out of range values.

Missingness:

- Wearable data missingness is either solved by the algorithm itself or an auto-encoder to extrapolate the data from the other existing data.

4.12

Which non-sensitive type of information will be collected from study participants?

- Name
- Address
- Date of Birth or Age
- Gender
- Telephone Number of Email address
- BSN (social insurance number)
- Insurance information
- Non-medical images
- tracking information
- access and identification information
- Criminal Records
- None of the above

Please describe per chosen data why it is necessary for your research question to collect this data.

These information are required to make appointments with and to contact patients during study.

4.13

- Medical Records
- Biometric Records

y

Which sensitive type of information will be collected from study participants?

- Ethnical Background
- Genetic Information (e.g. DNA profiles)
- Sex Life
- Political conceptions
- Religion
- membership of unions
- none of the above

Please describe per chosen sensitive data why this data are collected.

Medical records data to relate to the disease duration, medication use, diagnosis and evolvement of disease activity.  
 Ethnical background to relate to the disease duration, diagnosis and evolvement of disease activity.  
 Genome data are part of the study data.

4.14 Who will have access to the data?

Each of the clinical institutions comply with the data access regulation in their own country. For the general data platform we will establish a data governance policy that governs the access of data to the platform. Data access is role-based and provided by the Data Steward (to be appointed) on the platform. The data can only be accessed via secure password and individual log in credentials. Only the study team authorised will have access to it (Please refer to section 5.5). Each of the clinical partners will have its own data access management in place. For EMC storage, the data manager provides access rights for locations where the data are stored.

4.15 What type of linkage is available between data and individual subjects?

- Direct connection (data marked with e.g., initials, date of birth, timestamps of hospital admission)
- Pseudonymised connection (data marked with code, e.g., 001-2022, 002-2022). Key table is available.



y

No connection, data are anonymized (I.e. data can neither directly nor indirectly be linked to the subject)  4.16

4.15.1 *In case of pseudonymised/anonymized, please describe when, how, by whom and which data will be pseudonymised and/or anonymised during the project.*

data are stored under a study-id for the clinical data. All data extracted from the phone and the smartwatch will already be pseudonymised using the study id. More specifically, all the data files transmitted to the cloud data storage will contain the study id. The study ID will be provided by the clinical team and the key to their personal data will be stored in their country of residence. To be able to connect the patients in all data collection system we will use the study id. It will be registered in the app at the time of participant recruitment, i.e., when participants are recruited, they download and install the app in their smartphones and fill in the study id to a dedicated screen. Privacy and user terms will be available and should be accepted before any use of the application. The ability of digitally opting out will be also ensured.

4.15.2 *In case of pseudonymised data, who will have access to the key table?*

For DEPAR data, the key table is managed by the research coordinator of DEPAR.  
For Reuma.pt data (PSR), the key table is managed by the coordinating team of the registry, composed by three people – National Coordinator, Study Coordinator and Data Manager.

4.15.3 *In case of pseudonymised data, where will the key table be stored?*

For DEPAR, the key table is stored in a special folder on the V drive of Erasmus MC with limited access.  
For UOXF and AUTH, key table will be stored at local storage for each site. For Reuma.pt (PSR), is centrally stored at Reuma.pt, and only the coordinating team has access to this key. All shared data are either pseudonymised or anonymised.

y

4.16

Which other steps will be taken to safeguard the privacy and confidentiality of the participants and to ensure compliance with (institutional) legislation and regulation on personal data?

- For Netherlands, we will use Research Manager and PaNaMa will include regulatory requirements of the project. Personal data and research data are stored separately. E-mail addresses and contact information of participants will not be exported from Gemstracker.
- In the UK, the Integrated Research Application System (IRAS) which will contain all the details about the proposed studies and regulatory recruitments for the project will be used.
- In Portugal, the Reuma.pt/PSR registry will be used and has the approval of the Portuguese Data Protection Authority (CNPD) and by the Ethics Committee of each participating center in which clinical data is collected.
- In Greece, an extensive report on the planned studies, including a draft study protocol and consent form, measures regarding the safety of participants, and compliance with the regulatory framework regarding ethics and data management must be submitted and approved by the Research Ethics Committee of the AUTH, before the initiation of the action.
- Regarding the cloud-based data management system, the provider (Hetzner) offers a Data Processing Agreement (DPA) that in case of processing personal data, it can verify compliance with the General Data Protection Regulation (GDPR).

4.17

Are facilities required for data collection and/or generation already present?

- Yes  
 No:

*If No:* Describe what needs to be arranged.

Each of the countries has its own storage in place.

y

The cloud-based data infrastructure will be setup and maintained to cover project needs as described in the GA. eCRF.

## 5 Data storage and backup

This section covers the data storage and backup during the project.

5.1 Give an estimation of the total amount of digital data that will be stored during this project.

- 0-10 GB
- 10-1000 GB
- 1-100 TB
- >100 TB

5.2 Which storage location(s) will be used?

- Research storage & compute services
- Digital Research Environment (DRE)
- Isilon file services
- SharePoint
- V-drive
- Central Cold Storage via Central Biobank

Other:

The cloud-based data management system will be built on (Hetzner public cloud provider) for the central data storage; and data storages already in place at each local site. For example, in DEPAR dre or other DEPAR server for local storage at EMC.

5.3 Describe the exact location of the project files (e.g. DRE name or \\storage.erasmusmc.nl\MyDocs\Research Project X).

For I.PROLEPSIS, the location of the project files (V:\Projecten\iPROLEPSIS).  
 For UOXF and AUTH this will be on the local server of each institution. For PSR/Reuma.pt data are hosted in a dedicated server that complies with GDPR. Only three people have access to the server and access credentials are stored in a password manager app, which is also protected by a password known only by the same three people.  
<http://webhs.pt/empresa/datacenterhttp://keepass.info/For>

y

the central storage of data in Zenodo, this will be: <https://zenodo.org/record/xxxxxx> (where xxxxxx is an identification number)

5.4 Who is the manager of the data?

For DEPAR, data will be managed by research coordinator of DEPAR.

For MONITOR (UOXF), AUTH and Reuma.pt (PSR), data will be managed by the study coordinator.

The smartwatch and smartphone data will be managed by the Project Coordinator.

5.5 Describe how access control of the storage location(s) is managed.

On the Hertzner platform each of the work packages have their own research space they can work from.

Data access is role-based and provided by the Data Steward (to be appointed) on the platform. The platform logs access and use of the data.

For central storage of data, the technical partners of research consortium are responsible for data accessibility. The data can only be accessed via secure password and individual log in credentials. Only the study team authorised will have access to it. Data access rights are defined as following:

- Health personnel (e.g. principal investigator, sub-investigator, health scientific personnel, study nurses): access to the pseudo-anonymised data and the consent forms
- Scientific personnel (e.g. engineer, algorithm developer): access to the pseudo-anonymised data
- Software developer (e.g. programmer): no access to the pseudo-anonymised data beside defined IT members of the electronic platform for technical support

Each of the clinical partners will have its own data access management in place. For EMC storage, the data manager provides access rights for locations where the data are stored.

5.6 Describe the backup protocol (e.g., frequency, automatically or manually).

Automatically updated (frequency to be determined)

y

- 5.7 Describe how you manage your files (i.e. version control, file naming conventions, folder structure, etc) An implementation of folder structure is in place at the Aristotle SharePoint. This is organised on WorkPackage and within the WorkPackages tasks.
- 5.8 What is your (primary) datamanagement software? (e.g. CASTOR) Gemstracker

## 6 FAIR data (Findable, Accessible, Interoperable, Re-usable)

This section covers the aspects of FAIR data of your project. Applying the FAIR principles will improve the output of your project.

### 6.1 Findable

- 6.1.1 Describe why the findability of this data are important or explain why not. The datasets will be available after our research is finished at reasonable request. These datasets could be reused for future research in PsA field, but also research within similar diseases.
- 6.1.2 Will the (meta)data (partly) be made available for reuse?  Yes  
 No
- If No: Explain why not:*
- 6.1.3 When will (meta)data be made available for re-use?  (Underlying) data will be made available alongside with the publication.  
 (Underlying) data will be made available after termination of the project  
 (Underlying) data will be made available after termination of the project (embargo period):
- 6.1.4  Yes: Open repositories (Zenodo)

y

- Will a data repository be used for long term archiving and sharing of (meta)data?  
If yes, which one(s)?  No
- DANS  
EU
- 6.1.5 Will an online catalogue or web portal be used to register the dataset?  
If yes, which one(s)?  Yes:  No
- Zenodo  
DANS (in the Netherlands)
- 6.1.6 Will a metadata schema be used to describe information about this project in the data repository?  
If yes, which one(s)?  Yes:  No
- A common data model (OMOP) will be adopted to ensure interoperability.
- 6.1.7 Will a persistent identifier be assigned to the (meta)data in the online data repository to ensure persistent linking to the (meta)data? If yes, which one(s)?  Yes:  No
- iPROLEPSIS-PDPID – EU number

## 6.2 Accessible

By choosing a certified public repository or catalogue for your (meta)data you probably comply to this principle (Refer to questions 6.1.4 and 6.1.5).

## 6.3 Interoperable

- 6.3.1 Will a terminology standard or standardised form be used to standardise the data?  Yes:  No:

Describe which terminology and/or form standard(s) will be used or explain why not.

We will make use of OMOP for data standardisation and harmonisation as described in T2.4 of the Grant Agreement.

- 6.3.2 Describe how the data-level documentation will be described.

A data catalogue will be available from T2.4 containing all collected dataset, their

y

contents and their metadata as prescribed in the OMOP approach.

6.3.3 Describe how the project-level documentation will be described.

iPROLEPSIS contains many steps. A project handbook is available and study procedures are in place including study protocols, data architecture, data harmonisation and analytics plan.

## 6.4 Re-Usable

6.4.1

Which data and other end products from this project will be made available for future research?

- |  |   |
|--|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> Study protocol     | <input type="checkbox"/> Scripts to process data  |
| <input type="checkbox"/> Documentation                 |   |
| <input type="checkbox"/> Data management plan          | <input checked="" type="checkbox"/> Scripts to analyse data                             |
| <input type="checkbox"/> Data validation plan          | <input type="checkbox"/> Scripts to generate tables and figures in the publication      |
| <input checked="" type="checkbox"/> Data analysis plan |   |
| <input type="checkbox"/> Raw data                      | <input type="checkbox"/> Lab journals   |
| <input checked="" type="checkbox"/> Processed data     | <input type="checkbox"/> Biological material  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Final data         | <input type="checkbox"/> Audio-visual material  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Metadata           |   |
| <input type="checkbox"/> Synthetic data                | <input type="checkbox"/> ReadMe file with an overview of files and file content and use |
| <input type="checkbox"/> Test data                     |   |
| <input checked="" type="checkbox"/> Codebook           |   |
| <input type="checkbox"/> Version control repository    |   |
| <input type="checkbox"/> Other:                        | <input style="width: 150px; height: 20px;" type="text"/>                                |

6.4.2

Are there additional changes required before the dataset can be shared (e.g., aggregation, filtering)?

- Yes:  
 No

y

*If Yes: Describe which changes will be made to the dataset before it will be shared.*

For the wearable and mobile phone data, genomic data and microbiome data, we plan to use the OMOP standard, where applicable, for storing and exchanging data. End-to-end encryption will be considered for data storage and transmission from edge devices to the Cloud.

6.4.3 Which data access strategy will be used?

- Open access
- Access for registered users
- Restricted access (on approval)  6.4.5

6.4.4 Which license will be attached to the data?

CC-BY

6.4.5 What are the reasons to restrict the access to the data (fully and/or partly restricted)?

Other: Available on reasonable request from the research committee of each of the clinical partners by providing research question



y

- 6.4.6 Are there any special conditions for sharing and reusing the data included in the terms of use?  Yes:  
 No

*If Yes: Describe the special conditions.*

Available on reasonable request from the research committee of each of the clinical partners by providing research question

- 6.4.7 Describe the process of how others can request access to the data and how the data will be made available to them.

Datasets will be provide in open access within the Zenodo OpenAire public repository.

- 6.4.8 When sharing, what type of linkage is available between data and individual subjects?
- Direct connection (data marked with e.g. initials, date of birth)  
 Pseudonymised connection (data marked with code, e.g. 001-2022, 002-2022)  
 No connection, data are anonymized (I.e. data can neither directly nor indirectly be linked to the subject)

- 6.4.9 Does this project involve the use or generation of specific software that is required in order to access and interpret the data?  Yes:  
 No

*If Yes: Describe how this software can be found and used.*

Python will be used for data preprocessing and data analysis. The code can be made publically available via Github.

Moreover, the study will involve generation of software to interpret data from smartphone and smartwatch for digital biomarkers. Information on software generated and how to be used will be determined at later stages of the project.

## 7 Data archiving

y

This section covers the data archiving after the project. Please note that archiving is for compliancy and verification purposes but also enables sharing of the data for reuse.

7.1 Describe which criteria will be used to determine which data will be archived.

As the study is WMO research, it is obligatory by law to store all the data (15 years).

The database with personal details including: name, address, and birthdate, is separated from the clinical research database as well as the sensor database. Each patient will have a study ID as a key.

For DEPAR, datasets will be archived as a whole. Each patient has a study ID (DEPAR ID) in Gemstracker which is not exported (i.e., not in export file). A respondent ID is created during the export (the ID is stored invisibly in Gemstracker and is only obvious in the export file). Matching table linking study ID to respondent ID is stored in EMC storage and is only accessible by study manger.

7.2 Are there changes required to make the data and/or documentation readable and usable in the long term (e.g., conversion to preferred file formats)?

Yes:  
 No

If Yes: Describe which changes will be made.

Csv and sdk files

7.3 For which duration will the data be archived?

- At least 30 years (ATMPs)
- At least 25 years (medicinal products)
- At least 15 years (WMO)
- At least 10 years (non-WMO, non-implantable medical device)
- Other:

7.4  Research storage & compute services

y

Where will the data be archived after the project?

Isilon archive services  
 Paper document storage via OASIS  
 Central Cold Storage via Central Biobank  
 Other:

Dre or depar server for local storage of patient data from DEPAR cohort. Smartphone and smartwatch data will be archived in Zenodo<sup>7</sup>.

7.5 Who will have access to the archived data (to allow re-use) and ensure long-term preservation?

Regarding the pseudonymised smartphone and smartwatch data and clinical data (archived at Zenodo) the Project Coordinator and the coordination team, will have access.

7.6 Who will have access to the archived key table?

Clinical partners i.e., CICERO, UOXF, PSR/Reuma.pt and AUTH

7.7 Describe how access control of the archive will be managed.

For DEPAR storage locations, Isilon by access rights, OASIS is managed by department data manager. The Dutch data will be stored on the x-drive of the department where access is granted by the data manager after the project is finished

Centrally the data will be archived by AUTH at Zenodo platform. Access will be provided upon written request to the Project Coordinator, Prof. Leontios Hadjileontiadis.

## 8 Costs

This section requires you to estimate the costs during and after the project. Think about the resources (for example time and financial) dedicated to data management and ensuring that data will be FAIR (Findable, Accessible, Interoperable, Re-usable).

<sup>7</sup> <https://zenodo.org>  
 [PU – Public]

y

- 8.1 Give an estimation of the costs (€) for making data or other research outputs FAIR (e.g. direct and indirect costs related to storage, archiving, repositories, licences, re-use, security, etc.)?  
Describe how the costs will be covered.
- Costs will be covered from the funding received from HORIZON-HLTH-2022-STAYHLTH-02-01 (Grant Agreement No. 101095697).  
After the end of the project, smartphone and smartwatch data, and clinical data storage will be free of charge as Zenodo platform will be used.
- 8.2 Will you have dedicated resources (FTE) responsible for data management?
- Yes:  
 No
- If yes, please describe how these costs will be covered.*
- Costs will be covered from the funding received from HORIZON-HLTH-2022-STAYHLTH-02-01 (Grant Agreement No. 101095697).

**The End**