

## **Bijlage 1**

### **Onderzoeksprotocol Voorwaardelijke pakkettoelating belimumab (Benlysta®)**

*(versie April 2015)*

#### **a) Onderzoeksvragen**

##### **1. Hoofdvraagstelling onderzoek**

Wat is de effectiviteit van belimumab in dagelijkse Nederlandse klinische praktijk?

##### **2. Operationele hoofdvraagstelling**

Wat is de effectiviteit van belimumab in de dagelijkse Nederlandse praktijk vergeleken met die van patiënten behandeld met placebo in eerder gepubliceerde klinische trials (RCT's)?

##### **3. Subvraagstellingen effectiviteit**

Is er voor patiënten die met belimumab behandeld worden na standaardbehandeling (SoC) sprake van:

- reductie steroid gebruik t.o.v. periode voorafgaande aan start belimumab (op patiënt niveau)
- reductie van het aantal flare's
- verbetering kwaliteit van leven t.o.v. start belimumab

##### **4. Subvraagstelling kosten-effectiviteit**

Wat is de kosten-effectiviteit van belimumab in dagelijkse Nederlandse klinische praktijk vergeleken met SoC? Het protocol voor de evaluatie van de kosten-effectiviteit zal plaatsvinden na aanpassing van de farmacoeconomische richtlijnen (verwacht in 2015).

#### **b) Onderzoek**

##### **1. Onderzoeksdesign**

In het nationale SLE patiëntenregister, DAiRE (Dutch AutoImmune Registry), zullen prospectief data van alle SLE patiënten, behandeld in Nederland, worden verzameld. Het belimumab uitkomstenonderzoek dat nodig is ten behoeve van de beoordeling van belimumab voor toelating tot het basispakket zal plaatsvinden met data verzameld in DAiRE. Een kopie van de opzet van DAiRE, inclusief vragenlijsten, zijn te vinden in bijlage 2.

Om de uitkomsten uit het DAiRE-register te kunnen vergelijken met de uitkomsten gegenereerd in de klinische trials, zullen patiënten die behandeld zullen worden met belimumab in real-life (behandel-arm) worden vergeleken met die behandeld werden met placebo in de klinische trials (vergelijkende-arm).

## **2. Operationeel proces**

Indien behandelaren met de behandeling met belimumab willen starten, dient contact gezocht te worden met het bestuur van DAiRE. Dit enerzijds voor toegang en afstemming van logistieke zaken en anderzijds om de gemaakte afspraken binnen DAiRE te borgen. In DAiRE kunnen de criteria voor vergoeding (zoals benoemd bij punt 3 en 4) als zodanig worden aangekruist waarmee de registratie adequaat verloopt en vanuit register gecheckt kan worden of er inderdaad voldaan wordt aan de vergoedingscriteria.

Patiënten zullen geïnformeerd worden over de condities waaronder de zorg wordt verleend en wordt gevraagd een informed consent te tekenen (bijlage 4).

Bij de reguliere consulten zullen aanvullende gegevens vastgelegd worden voor met belimumab behandelde patiënten, 4 maal in het eerste jaar, daarna 1-2 maal per jaar. De volgende follow-up gegevens zullen worden vastgelegd (zie ook bijlage 2): medicatie, aandoeningen, patiëntkarakteristieken, labwaarden/flares, steroid cumulatief gebruik, SELENA SLEDAI, SLICC, BILAG, PGA, SRI.

Vooraf aan het consult zullen patiënten worden herinnerd om via een eigen inlog-account (web-based) de vragenlijst (eCRF) in te vullen. Dit maakt mogelijk dat tijdens het consult een gericht gesprek kan worden gevoerd over de voortgang/respons van de behandeling, en eventuele missende data in de eCRF kunnen worden ingevoerd. Op deze manier wordt de betrouwbaarheid van de ingevoerde data gewaarborgd, en de missende data zoveel mogelijk gereduceerd.

Het DAiRE register zal stapgewijs geïmplementeerd worden. In 2015 nemen deel:

- Regio 1: VUmc, AMC, UMCU (reeds gestart)
- Regio 2: UMCG, Ziekenhuisgroep Twente (ZGT), Medisch spectrum Twente (MST), Martini Ziekenhuis (voor een deel reeds gestart)
- Regio 3: LUMC + Erasmus MC (start medio mei/ juni)
- Regio 4: UMCN + UMCM (start tweede helft 2015)

Na de start van het traject zullen andere perifere centra gaan deelnemen. Deelname aan DAIRE is een eis voor deelname aan het VT traject. Nieuwe deelnemers kunnen éénmaal per jaar op 1 januari 2016, 2017, 2018 of 2019 starten; vóór deze start moeten de centra door de zorgverzekeraars gecontracteerd zijn over vergoeding van belimumab gebruik. Welke nieuwe centra kunnen gaan deelnemen, wordt in overleg tussen de beroepsgroep, ZINL en ZN besloten.

De centra zijn verspreid over Nederland. De verplichting om deel te nemen aan onderzoek leidt daarom niet tot een ontoelaatbare beperking van de toegang tot de zorg. Als het eigen centrum nog niet deelneemt, kan de patiënt via een wel al deelnemend centrum worden aangemeld.

### **3. Controle-behandeling**

De uitkomsten van SLE patiënten die behandeld zullen worden met belimumab in real-life (behandel-arm), zullen worden vergeleken met patiënten die behandeld werden met placebo in de klinische trials (vergelijkende-arm).

### **4. Inclusiecriteria hoofdonderzoek**

De inclusiecriteria zijn als volgt:

1. Leeftijd: volwassen SLE patiënten (18 jaar en ouder)
2. Een SELENA-SLEDAI score  $\geq 6$  en serologisch actieve SLE, gedefinieerd als een positieve dsDNA test (anti-dsDNA  $\geq 30$  IU/ml) en/of laag complement in aanwezigheid van een positieve ANA (titer  $\geq 1:80$ ).
3. Geschiedenis van behandelfalen op standaardbehandeling (te weten a+b OF c):
  - a. Antimalaria middelen  
EN
  - b.  $\geq 1$  immunosuppressief middel (bijvoorbeeld azathioprine, mycofenolaatmofetil, methotrexaat, cyclofosfamide)  
OF
  - c. Hoge dosering corticosteroiden ( $\geq 10$  mg/dag) zonder de mogelijkheid tot dosisverlaging, in combinatie met :
    - i. Antimalaria middelen  
EN

- ii.  $\geq 1$  immunosuppressief middel (bijvoorbeeld azathioprine, mycofenolaatmofetil, methotrexaat, cyclofosfamide)

4. Getekend informed consent.

## 5. Exclusiecriteria

De zorginhoudelijke exclusiecriteria zijn conform de exclusiecriteria van de in de RCT's behandelde patiënten:

- In eerste instantie alle SLE patiënten met ernstige actieve lupus nefritis
- In eerste instantie alle ernstige actieve neuropsychiatrische SLE (npSLE of CNS lupus)

## 6. Uitkomstmaten

Voor het meten van de effectiviteit van belimumab zal aansluiting worden gezocht bij de primaire responsmaat zoals gedefinieerd in het EMA assessment report van belimumab, namelijk de SLE Responder Index (SRI).

### 6.1. Primaire uitkomstmaat

Als primaire uitkomstmaat geldt de SRI op 26 weken na start belimumab. De SRI is een samengestelde responder status die bestaat uit één maat voor verbetering van ziekte activiteit en twee maten die garanderen dat de verbetering in ziekteactiviteit niet gepaard gaat met een verslechtering van ziekte in de organen of met een verslechtering in algemene gezondheid:

- Een reductie in de SELENA SLEDAI-score van  $\geq 4$  punten
- Geen nieuwe BILAG A en niet meer dan één nieuwe BILAG B
- $< 0,3$  verhoging van de PGA

### 6.2. Secundaire uitkomstmaten

Naast de primaire uitkomstmaat op 26 weken zal ook gekeken worden naar de response rate op 52 en 76 weken. Hiervoor zullen minder patiënten beschikbaar zijn dan voor de primaire analyse op 26 weken, daarom zijn dit niet de primaire analyses. Andere secundaire uitkomstmaten zijn (op weken 26, 52, 76):

- Response rate enkel op basis van de SELENA SLEDAI, namelijk een reductie in de SELENA SLEDAI-score van  $\geq 4$  punten. Deze uitkomst kan vergeleken worden met de uitkomsten in de RCT's op dezelfde manier als de SRI.

- Gemiddelde verandering SELENA-SLEDAI
- Gemiddelde verandering PGA
- Aantal BILAG A en BILAG B flares
- SELENA-SLEDAI flare index
- Staken belimumab en reden (ineffectiviteit, bijwerking)
- Effect op QOL (SF-36, EQ5D, FACIT-fatigue)
- Reden continuering belimumab ondanks niet bereiken van SRI (bij cut-off SELENA –SLEDAI score  $\geq 4$  punten t.o.v start belimumab) op 26, 52 en 76 weken
- Verandering in steroid gebruik t.o.v. periode voorafgaande aan start belimumab. Dit zal bepaald worden als:
  - Prednison dosering verlaagd met  $\geq 25\%$  naar  $\leq 7,5$  mg/dag (bij patiënten die geïncludeerd werden met een prednison dosering  $>7,5$  mg/dag).
  - Prednison dosering verhoogd tot  $>7,5$  mg/dag (bij patiënten die geïncludeerd werden met een prednison dosering  $\leq 7,5$  mg/dag).

Voor responders zal na de meetpunten op 26, 52 en 76 weken gemonitord blijven worden op veiligheid en effectiviteit, waardoor de totale followup-duur voor responder patiënten in feite gedurende het gehele VT-traject blijft lopen. Indien belimumab wordt gestaakt dan worden de secundaire uitkomst maten nog 6 maanden tot 12 maanden na laatste belimumab behandeling gemeten, waarna dataverzameling elke 12 maanden zal plaatsvinden conform niet-biological c.q. belimumab patiënten.

## **7. Stopcriterium**

Als een patiënt na 6 maanden behandeling met belimumab geen responder is, kan de behandeling gestaakt worden door de behandelend arts. Het besluit om non-responders wel of niet door te behandelen wordt genomen door de behandelend arts. De beroepsgroep zal de responder-rule in de praktijk implementeren, evalueren en eventueel aanpassen.

## **8. Patiëntenpopulatie en behandelingschema**

In het DAiRE-register zullen SLE patiënten geïnccludeerd worden die met belimumab behandeld worden, en ook SLE patiënten die geen biological behandeling hebben. Belimumab zal worden ingezet bij patiënten die onvoldoende respons vertonen op behandeling met de standaard behandeling en voldoen aan de hierboven genoemde inclusiecriteria. De aanbevolen dosering is 10 mg/kg lichaamsgewicht. Het behandelingschema ziet er als volgt uit:

- 1<sup>ste</sup> infuus: week 1 (dag 1)
- 2<sup>de</sup> infuus: week 3 (dag 15)
- 3<sup>de</sup> infuus: week 5 (dag 29)
- Vervolg infuus: 1x per vier weken

## 9. Analyse methode

Aangezien SLE een heterogeen ziektebeeld is, en dataverzameling in real-life variatie met zich kan meebrengen, zal de verzamelde data achteraf worden gecorrigeerd op de baseline patiëntenkarakteristieken om patiëntengroepen onderling te kunnen vergelijken. De te gebruiken analyse- en correctiemethode kan in observationeel onderzoek niet vantevoren worden vastgelegd, omdat deze deels afhankelijk is van de onvoorspelbaarheid van de data uit de klinische praktijk. Wel kan een verwacht analyseplan worden gegeven. Dit plan zal gemonitord en eventueel bijgesteld worden tijdens het VT-traject.

De primaire onderzoeksvraag betreft een vergelijking tussen het aantal responders in de belimumab arm van het register en de placebo arm van de RCT. Hiervoor kan een Chi-kwadraattoets gebruikt worden. Er wordt niet op voorhand gematcht tussen register patiënten en RCT patiënten. Daarom kunnen er verschillen optreden in de patiëntkarakteristieken tussen deze twee groepen. Om te kunnen corrigeren voor eventuele verschillen in patiëntkarakteristieken tussen de register en placebo patiënten, kan gebruikt gemaakt worden van een regressiemodel en van matching. Er zullen daarom drie analyses worden uitgevoerd:

- Unadjusted: naïve onderzoeksresultaten
- Full adjustment: correctie voor alle variabelen gezamenlijk
- Matching van register patiënten aan RCT patiënten op basis van patiënt karakteristieken op baseline

Corrigeren voor variabelen kan in de analyse met een logistisch regressiemodel. De dependent variabele hierbij is responder-status. De independent variabelen zijn enerzijds de behandelgroep (belimumab of placebo) en anderzijds mogelijke confounders.

Het identificeren van mogelijke confounders kan niet op voorhand gebeuren maar moet tijdens de analysefase gebeuren; een confounder heeft invloed op de uitkomst en is niet evenredig verdeeld tussen de behandelarmen. Op voorhand kunnen de volgende variabelen worden aangewezen als mogelijke confounders (wat zal moeten worden bevestigd tijdens de analyses fase): leeftijd, geslacht, etniciteit (bv. Kaukasiër versus niet-Kaukasiër), ziekteactiviteit, orgaanschade, vermoeidheid en co-morbiditeit. Het matchen van patiënten kan op basis van dezelfde variabelen gebeuren.

De uitkomst van de analyse is een odd's ratio, welke een maat is voor de relatieve effectiviteit van belimumab in het register ten opzichten van de effectiviteit van placebo in de RCT.

De secundaire uitkomstmaten zullen worden geanalyseerd met de daarvoor geschikte methoden, waaronder t-test/Wilcoxon test voor het vergelijken van continue variabelen, Kaplan-meier/Cox PH test voor tijdsafhankelijke variabelen, en beschrijvende statistiek voor overige variabelen zoals reden van staken therapie.

## **10. Groepsgrootte**

### **10.1. Prospectieve dataverzameling**

In eerste instantie zal van drie academische centra prospectief data worden verzameld. De uitbreiding naar alle academische centra, en daarna naar landelijke dekking (step-wise approach) zal zorgen voor een hoger aantal SLE patiënten aanwezig in het register. Van alle patiënten die behandeld worden met een biological wordt aan hun behandelaren gevraagd hun patiënt aan te melden voor het SLE register (onafhankelijk van het centrum of specialist).

### **10.2. Power-berekening**

#### **10.2.1. Achtergrond powerberekening**

Berekeningen zijn uitgevoerd op exploratieve basis om het minimum aantal te includeren SLE patiënten te berekenen dat nodig is om het te verwachten effect van belimumab statistisch significant aan te tonen. De patiënten in het

register die behandeld worden met belimumab en aan de inclusiecriteria van het onderzoek voldoen, zullen vergeleken worden met placebo-behandelde patiënten uit de RCT's. Hoewel het primaire eindpunt in dit onderzoek wordt bepaald op 26 weken, zijn de powerberekeningen bepaald op basis van het primaire eindpunt in de RCTs op 52 weken. Gedetailleerde informatie over de effectiviteit op 26 weken was namelijk niet beschikbaar uit de RCTs. Uit de RCT publicaties wordt echter duidelijk dat de effectiviteit tussen 26 en 52 weken niet essentieel verschilt, zodat de schatting van effectiviteit gemeten op 52 weken in de RCTs een goede benadering lijkt van de effectiviteit op 26 weken. Het naar voren halen van het primaire eindpunt in de tijd heeft grote (praktische) voordelen. Indien nodig kan het analyse plan alsnog worden aangepast, omdat de patiënten in het register zullen worden vervolgd.

Het is van te voren niet te zeggen of de patiëntenkarakteristieken tussen het register en de RCT's vergelijkbaar zijn of dat er matching en confounder correctie moet plaatsvinden. Wanneer bijvoorbeeld de gemiddelde leeftijd van patiënten in het register verschilt van de gemiddelde leeftijd van patiënten in de RCT, zou dit de analyse kunnen verstoren (confounden). Bij matching of confounder correctie zouden meer patiënten nodig moeten zijn voor dezelfde power. Daarom wordt hieronder de conservatieve aanname gedaan dat 50% van de trial patiënten gebruikt kunnen worden in de analyses. De powerberekening is gedaan voor de primaire uitkomstmaat (SRI respons). De aangenomen power in de berekening is gesteld op 0,80 en het niveau van statistische significantie is gesteld op 0,05. Zoals blijkt uit de tabel is het klinisch verschil tussen belimumab en placebo dat ten minste moet kunnen worden aangetoond met dit design (51,5% - 31,7% =) 19,8%. Dit kan worden beschouwd als een klinisch relevant verschil.

Het programma Piface werd gebruikt voor de powerberekeningen [referentie: Lenth, R. V. (2006-9). Java Applets for Power and Sample Size [Computer software]. <http://www.stat.uiowa.edu/~rlenth/Power>].

In de powerberekening wordt de volgende test statistic beschouwd:

$$Z = (p_1 - p_2) / \sqrt{\bar{p}(1-\bar{p})(1/n_1 + 1/n_2)}$$



Waar  $p_1$  en  $p_2$  de verwachte response percentages zijn in trials met patientaantallen  $n_1$  en  $n_2$ , en

$$\bar{p} = (n_1 \cdot p_1 + n_2 \cdot p_2) / (n_1 + n_2)$$

Onder de null hypothese is  $Z$  gedefinieerd als  $N(0,1)$ . Onder de alternatieve hypothese is de variantie van  $Z$  niet gelijk aan 1.

### 10.2.2. Vergelijking met placebo-arm uit RCT

In de RCTs voldeden 287 placebo-patiënten aan de inclusiecriteria 1 en 2. genoemd bij de Onderdeel *b.4. Inclusiecriteria hoofdonderzoek*. Er moet aangenomen worden dat alle RCT patiënten voldoen aan inclusie criterium 3 wat betreft behandelgeschiedenis omdat deze informatie niet werd vastgelegd in de RCT.

De resultaten van de powerberekening worden hieronder vermeld.

	Placebo		Belimumab	
	Verwacht effect (% respons)	N	Verwacht effect (% respons)	n
Superiority design	31,7%	144	51,5%	71

Uit de powerberekening blijkt dat 71 patiënten nodig zijn voor het hoofdonderzoek. Rekening houdend met een gebruikelijke 15% uitval, is het nodig om 84 patiënten te includeren in het hoofdonderzoek. Deze schatting van het benodigde aantallen patiënten zal gemonitord en bijgesteld worden tijdens het VT-traject. Indien hieruit blijkt dat het benodigde aantal patiënten groter blijkt dan vooraf werd geschat, zal de inclusiesnelheid vergroot moeten worden omdat de duur van het VT-traject niet kan worden bijgesteld.

### 10.2.3. Conclusie power-berekeningen

Concluderend kan gesteld worden dat de power-berekeningen laten zien dat het haalbaar lijkt om de effectiviteit van belimumab statistisch significant aan

te tonen als het gemeten verschil in respons tussen placebo en belimumab ongeveer 20% bedraagt. Hiervoor zijn naar schatting 84 patiënten nodig. Hierbij dient wel opgemerkt te worden dat power-berekeningen bedoeld zijn voor de opzet van RCTs en in beginsel niet voor observationele studies.

### **10.3. Duur inclusieperiode**

De inclusieperiode hangt af van de duur van het VT-traject. Uitgaande van een VT duur van 4 jaar zal de inclusieperiode 2,5 jaar duren. Om de benodigde patiëntenaantallen te kunnen includeren in deze periode wordt uitgegaan van een inclusie van 2 patiënten per maand in 2015 en 3 patiënten per maand in 2016 en 2017. Hiermee ligt de geschatte benodigde inclusietijd op 2,5 jaar.

## **11. Aanvullend onderzoek**

Naast het hoofdonderzoek gaat een aanvullend observationeel onderzoek lopen. Het onderzoeksprotocol hiervan is gelijk aan die van het hoofdonderzoek. In dit aanvullende onderzoek worden patiënten geïncludeerd volgens criteria gesteld in de Staatscourant (Stcrt. 2014, nr. 26175):

- Patiënten die behoudens de zorginhoudelijke criteria, niet voldoet aan de criteria voor deelname aan het hoofdonderzoek. Het betreft hier niet-zorginhoudelijke criteria zoals het niet spreken van de Nederlandse taal of het beschikken over een computer, in zoverre als deze criteria van belang zijn voor het onderzoek.
- Patiënten die niet hebben deelgenomen aan het hoofdonderzoek omdat de inclusie voor dat hoofdonderzoek is beëindigd. Deze patiënten dienen wel aan de inclusiecriteria van het hoofdonderzoek te voldoen.

Hoeveel patiënten deel zullen nemen aan het aanvullende onderzoek is niet duidelijk op dit moment, maar in totaal (hoofdonderzoek EN nevenonderzoek) zullen uitgaande van eenzelfde inclusiesnelheid na de inclusieperiode van het hoofdonderzoek, 54 patiënten kunnen worden geïncludeerd in het aanvullende onderzoek.

## **12. Rapportage**

Het doel is om de effectiviteit (en de kosten-effectiviteit) van belimumab op basis van data verzameld in de dagelijkse Nederlandse klinische praktijk te rapporteren aan het Zorginstituut na een periode van vier jaar. Zie voor rapportage gegevens, zie bijlage 1 in het convenant. Door de deelnemende partijen zal halfjaarlijks de stand van zaken met betrekking tot de voortgang van belimumab dataverzameling worden gerapporteerd, zoals internationale ontwikkelingen; inclusie van aantal patiënten (liefst per centrum); stand van zaken onderzoek (*maar geen interim-data van onderzoek*) en stand van zaken van het convenant. Jaarlijks zal ook de p\*q raming worden gerapporteerd.

## **13. Validatie en klinische relevantie van uitkomsten**

De uitkomsten uit het DAiRE-register zullen worden gebruikt om de kwaliteit van SLE zorg in Nederland te verbeteren. Daarnaast zullen de uitkomsten een basis bieden voor het schrijven van nationale SLE behandelrichtlijnen. Ook zullen de uitkomsten worden gebruikt om de resultaten uit de klinische trials rondom de effectiviteit van belimumab te valideren. Verder zullen de uitkomsten leiden tot de verificatie van de responderrule op basis van inzichten uit dagelijkse praktijk, waarmee uitspraken kunnen worden gedaan over de klinische relevantie van het gevonden effect in de praktijk.

## **14. Adverse Events**

Alle Adverse Events worden door de behandelend arts gemeld volgens de landelijk geldende richtlijnen voor het melden van bijwerkingen. Serious Adverse Events worden binnen 24 uur nadat deze zijn opgemerkt gerapporteerd. Momenteel wordt er uitgewerkt om AE's via DAiRE naar LAREB te sturen.

## **15. Economische evaluatie**

Een economische evaluatie zal worden uitgevoerd teneinde de klinische resultaten, welke verkregen zijn uit de klinische trials, en de op basis van deze trials berekende kosten-effectiviteit te vergelijken met resultaten verkregen uit dagelijkse klinische praktijk. De kosten-effectiviteit van belimumab zal opnieuw worden berekend op basis van resultaten uit dagelijkse praktijk om de beleidsmakers te informeren over de feitelijke doelmatigheid van behandeling met belimumab op basis van real-life data. De economische evaluatie wordt ook uitgevoerd om het microsimulatiemodel, waarmee de kosten-effectiviteit door GSK in 2012 is berekend, te valideren op basis van data uit real-

life. In de economische evaluatie zal ook de eventuele gevoeligheid van de doelmatigheid van belimumab voor model inputparameters worden onderzocht.

## **16. Elders soortgelijke studies gaande of gepland**

Op dit moment zijn geen andere studies gepland of gaande die de onderzoeksvraag, zoals hierboven benoemd, adresseren. Het DAiRE-register zou voor andere landen als de basis kunnen gelden om (prospectieve) data te verzamelen over SLE patiënten voor o.a. vergoedingsaanvragen of real-life klinische effectiviteit. Ook bestaat de mogelijkheid om dit register uit te breiden naar andere landen of aan te sluiten bij internationale initiatieven.

## **17. Haalbaarheid van het onderzoek**

### **17.1. Beoordeling van METCs**

Het betreft nonWMO-plichtig onderzoek en toetsing door de METC is formeel niet nodig. Desondanks is gemeend wel METC goedkeuring aan te vragen. Goedkeuring is verkregen en beoordeeld als non-WMO plichtig. Zie bijlage 3.

### **17.2. Verwachte bereidheid deelname centra**

De drie deelnemende centra hebben ieder een datamanager aangesteld die verantwoordelijk is voor dataverzameling, dataverwerking en databeheer. ZonMw heeft subsidie toegekend aan dit project waardoor na deze eerste fase, 1<sup>e</sup> jaar project, het jaar daarop het aantal centra uitgebreid zal worden naar 10 centra. Van tenminste ALLE patiënten die behandeld worden met een biological wordt aan hun behandelaren gevraagd hun patiënt aan te melden voor het SLE register (onafhankelijk van het centrum of specialist).

### **17.3. Verwachte bereidheid deelname patiënten**

DAiRE is een web-based systeem. Patiënten krijgen een eigen inlog-code om de patient reported vragenlijsten zelf in te kunnen vullen. En indien nodig, kunnen centra ook zelf de vragenlijsten invoeren. Andere dan PRO data worden in hetzelfde web-based systeem door datamanagement ingevoerd.

### **17.4. Tijdsplan voorbereidingen, onderzoek, voortgang en data-analyse**

In 2011 is een start gemaakt aan het DAiRE-register waarbij de IT-structuur is aangemaakt en datamanagers zijn aangesteld om data te verzamelen en te beheren. In periode 2012-2014 zijn retrospectieve gegevens van SLE patiënten uit drie deelnemende centra samengevoegd. Vanaf juli 2015 zullen de prospectieve gegevens over belimumab behandeling worden verzameld. De voorziene tijdsplanning van het hoofdonderzoek is daarmee als volgt:

	2015	2016	2017	2018	2019
<b>Jan</b>		15	51	<b>FU</b>	<b>ZIN</b>
<b>Feb</b>		18	54	<b>FU</b>	<b>ZIN</b>
<b>Mrt</b>		21	57	<b>FU</b>	<b>ZIN</b>
<b>Apr</b>		24	60	<b>FU</b>	<b>ZIN</b>
<b>Mei</b>		27	63	<b>FU</b>	<b>ZIN</b>
<b>Jun</b>		30	66	<b>FU</b>	<b>ZIN</b>
<b>Jul</b>	2	33	69	<b>Analyse</b>	<b>Einde VT</b>
<b>Aug</b>	4	36	72	<b>Analyse</b>	
<b>Sep</b>	6	39	75	<b>Analyse</b>	
<b>Okt</b>	8	42	78	<b>Analyse</b>	
<b>Nov</b>	10	45	81	<b>Analyse</b>	
<b>Dec</b>	12	48	84	<b>Analyse</b>	

FU: follow-up na inclusieperiode; Analyse: finale analyse van VT-traject data;  
ZIN: beoordeling door ZIN

## 18. Financiering onderzoek

De opzet, de infrastructuur en het onderhoud van het DAiRE-register wordt met name gefinancierd door GlaxoSmithKline. Om de uitbreiding van het DAiRE-register naar andere academische centra en op termijn de landelijke dekking te realiseren, heeft het DAiRE-committee een subsidieaanvraag gedaan bij ZonMw in het kader van programma Goed Gebruik Geneesmiddelen Subsidie deze is verleend per 1 april 2014 voor een periode van twee jaar, en derhalve tot 1 april 2016.