

Radboud Universitair Medisch Centrum
Afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde
t.a.v. mw G van Spijker
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen



Ons kenmerk: CCMO19.0272/JvG/lm/60542
Uw kenmerk: nvt

Datum: 29 mei 2019
Betreft: Beslissing op beroep NL60542.091.17

Geachte mevrouw Van Spijker,

Hierbij zend ik u het besluit van de CCMO op het administratieve beroep betreffende het onderzoeksprotocol getiteld 'MRI guided focal HIFU treatment in localised prostate cancer using the Focal One @device, Single arm phase 2 study', geregistreerd onder nummer N60542.091.17.

De CCMO heeft het beroep gegrond verklaard, het negatieve besluit van de CMO Regio Arnhem/Nijmegen vernietigd en in de plaats daarvan positief geoordeeld over het onderzoeksprotocol. Voor de inhoudelijke overwegingen verwijs ik u naar het bijgevoegde besluit.

Een afschrift van het besluit is naar de CMO Regio Arnhem/Nijmegen verzonden.

Ik hoop u hiermee naar behoren te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,

De voorzitter van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek,

Prof. dr. J.M.A. van Gerven

Postadres:
Postbus 16302
2500 BH Den Haag
Bezoekadres:
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
t. 070 340 67 00
ccmo@ccmo.nl
www.ccmo.nl

Beslissing van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) op het administratief beroep gericht tegen het besluit van 19 september 2018 van de erkende CMO Regio Arnhem/Nijmegen betreffende het onderzoeksprotocol getiteld 'MRI guided focal HIFU treatment in localised prostate cancer using the Focal One ®device, Single arm phase 2 study' met registratienummer NL60542.091.17.

Centrale
Commissie
Mensgebonden
Onderzoek

Het beroep is ingesteld door G. van Spijker (indiener, trial coördinator).

I. Achtergrond

Op 12 juni 2017 heeft de CMO Regio Arnhem/Nijmegen (hierna: de CMO) het bovengenoemde onderzoeksprotocol ter beoordeling ontvangen. Het onderzoeksdossier is besproken in de vergadering van 4 juli 2017 en 6 februari 2018. Op 10 september 2018 heeft een overleg plaatsgevonden tussen de indiener en enkele leden van de CMO. Op 19 september 2018 heeft de CMO een negatief besluit genomen op de aanvraag.

Op 26 oktober 2018 heeft de CCMO het administratief beroepschrift d.d. 25 oktober 2018 ontvangen. De CCMO heeft de onderzoeksgroep en de CMO in de gelegenheid gesteld te worden gehoord. Van die uitnodiging is geen gebruik gemaakt.

Het beroep is besproken op de plenaire vergadering van de CCMO van 13 december 2018. Begin januari 2019 is een teleconferentie gehouden met de hoofdonderzoekers en daarna een vraagbrief verstuurd. Het beroep is opnieuw besproken op de plenaire vergadering van de CCMO van 14 maart 2019. Zie bijlage 1 voor de aanwezige leden op deze vergadering. De beslissing op het beroep is gebaseerd op de documenten die in bijlage 2 staan vermeld.

II. Ontvankelijkheid

Het administratief beroep is ingesteld door G. van Spijker, indiener en trial coördinator en als zodanig direct belanghebbende bij het besluit. Het beroepschrift is ontvangen op 26 oktober 2018 en daarmee ingediend binnen de termijn van zes weken na afgifte van het besluit door de CMO, zodat het beroep tijdig is ingediend. Het beroep is ontvankelijk.

III. Onderzoeksvoorstel

Het gaat bij deze single arm, interventie, prospectieve fase-II studie om het aantonen dat het met behulp van elastic fusion van het mpMRI beeld van de tumor met het realtime echobeeld van de prostaat tijdens behandeling, mogelijk is om de gehele tumor te vernietigen. De controle van destructie in het behandelde gebied geschiedt dmv MRI geleide biopsen na 1 jaar. Indien de negatieve biopsie-rate boven de 60% is, dan is deze techniek te beschouwen als 'belovend'. Hierna dient deze techniek in prospectieve, gerandomiseerde studies vergeleken te worden met de radicale standaardbehandelingen als ook met andere focale behandelingen.

IV. Bestreden besluit

De bezwaren die de CMO in het bestreden besluit noemt ter onderbouwing van het negatieve oordeel betreffen:

- Het betreft een kleine, single arm fase II-studie, terwijl er naar de mening van de CMO voldoende evidence is voor de werkzaamheid van HIFU en daarom is het beter om grotere RCT's op te zetten om HIFU een plek in de behandelrichtlijn te geven. Naar het oordeel van de CMO zal het onderzoek met de gekozen studieopzet (pilot-studie met 20 proefpersonen, geen controlegroep) onvoldoende leiden tot de vaststelling van nieuwe inzichten in de medische wetenschap.
- Het belang dat met het onderzoek gediend is weegt naar het oordeel van de CMO niet op tegen de risico's van deelname aan het onderzoek voor de proefpersonen, namelijk het risico op het optreden van complicaties ten gevolge van prostaatbiopsen, de HIFU behandeling en eventuele vervolghandelingen als de prostaatcancer terug komt.

V. Administratief beroep

Centrale

Commissie

Mensgebonden

Onderzoek

In het beroepschrift is door onderzoekers aangegeven:

- Het doel van de studie is te onderzoeken of het veilig en mogelijk is met HIFU alleen het MRI zichtbare prostaat carcinoom te behandelen (focaal) en niet de gehele prostaat. Hierbij wordt gebruik gemaakt van het MRI beeld van de tumor dat tijdens de behandeling gefuseerd wordt met het real-time echobeeld van de prostaat. Indien dit onderzoek aantoont dat focale therapie mogelijk en veilig is, is de volgende stap om een vergelijkend (gerandomiseerd) onderzoek op te zetten naar verschillende focale behandelvormen.
- Bij dit onderzoek is het aantal bipten vergelijkbaar (en mogelijk geringer) in vergelijking met patiënten die onder actieve surveillance behandeld worden. Bovendien worden bipten bij de proefpersonen MRI-beeld gestuurd verricht. De indieners stellen dat een vervolgbehandeling na falen van focale therapie geen extra risico's met zich meebrengt.

VI. Overwegingen

De CCMO vindt het zorgvuldig dat de introductie van deze nieuwe behandeling op een gecontroleerde manier gebeurt. De voorliggende studie kan worden opgevat als de eerste stap in een two stage approach, waarbij eerst wordt onderzocht of de nieuwe techniek werkt in een kleine groep.

De CCMO ziet echter wel een aantal methodologische problemen bij de voorgestelde aanpak. Zo is het onduidelijk welke conclusie uit dit voorliggende onderzoek kan komen. Doordat uitleg ontbreekt hoe de uitkomsten gebruikt kunnen worden om een tweede stap te zetten is de waarde van het nu uitgewerkte studiedesign (te) beperkt.

Deze en andere vragen zijn in een vraagbrief aan indiener voorgelegd. De indiener heeft hierop gereageerd door belangrijke methodologische aanpassingen aan te brengen en een heldere keuze te maken voor een kleine fase-2 studie (proof of principle). Ook is nader onderbouwd dat de risico's en belasting van de studie gering zijn ten opzichte van de actieve surveillance.

I. Besluit op het administratief beroep

De CCMO verklaart het administratief beroep gegrond, vernietigt het bestreden negatieve besluit van de CMO en neemt in plaats daarvan zelf een besluit op de aanvraag.

II. Besluit op de aanvraag

De Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) heeft zich, op grond van artikel 2, tweede lid onder b, ten eerste juncto artikel 23 van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) beraden over dit onderzoeksdossier.

De commissie oordeelt positief over het onderzoeksdossier uit te voeren in het volgende centrum:

- HIFU Kliniek NL, Etten-Leur (hoofdonderzoeker dr OGLM van Aubel)

Documenten

Het oordeel is gebaseerd op de documenten die in bijlage 2 zijn vermeld.

Achtergrond

Op 26 oktober 2018 heeft de CCMO het administratief beroepschrift dd 25 oktober 2018 ontvangen dat is gericht tegen het negatief besluit op de aanvraag van de CMO dd 19 september 2018. Na bespreking van het beroep in de plenaire vergadering van de CCMO dd 13 december 2018 is begin januari 2019 een teleconferentie gehouden met de hoofdonderzoekers.

Bij brief dd 10 januari 2019 zijn aan de indiener vragen voorgelegd, die door indiener bij brief dd 28 februari 2019 zijn beantwoord.

Op 14 maart 2019 is de reactie besproken in de plenaire vergadering van de CCMO (Zie bijlage 1 voor de aanwezige leden op deze vergadering).

Overwegingen

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

De belangrijkste vragen betroffen de methodologie van de studie en de risico's van de benodigde extra biopten.

Naar het oordeel van de CCMO zijn deze vragen door wijzigingen in de methodiek en opzet van de studie, alsmede door een nadere onderbouwing van de omvang van de extra belasting van deelnemers, weggenomen.

De commissie heeft de in bijlage 3 vermelde onderzoeksverklaringen bekeken. Zij heeft geconstateerd dat is voldaan aan de voorwaarden in artikel 3, eerste lid onder 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 oordeel dat is voldaan aan de voorwaarden in artikel 6, vijfde t/m negende lid van de WMO. De proefpersonen worden op gepaste, volledige en begrijpelijke wijze schriftelijk geïnformeerd over het onderzoek en over de mogelijkheid om de toestemming te allen tijde in te trekken.

Verzekeringen

De CCMO heeft geconstateerd dat is voldaan aan de verzekeringsplicht. Er is een proefpersonenverzekering afgesloten zoals bepaald in artikel 7, eerste lid van de WMO en zoals nader uitgewerkt in het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen 2015 (Besluit van 24 november 2014). Het onderzoek valt onder de proefpersonenverzekering van Stichting HIFU Centrum Nederland bij CNA Insurance Company Limited.

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

Ten slotte wijst de CCMO u op de voorwaarden en verplichtingen die in bijlage 4 zijn vermeld.

De voorzitter van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek,

l.o.

Prof dr J.M.A. van Gerven, voorzitter

Den Haag,

datum besluit: 29 mei 2019

Centrale
Commissie
Mensgebonden
Onderzoek

Degene wiens belang rechtstreeks bij dit besluit is betrokken kan hiertegen binnen zes weken na de dag waarop dit besluit bekend is gemaakt, beroep instellen bij de sector bestuursrecht van de arrondissementsrechtbank binnen welks ressort hij woonachtig is.

Bijlage 1

Samenstelling CCMO

De volgende leden waren aanwezig tijdens de CCMO-vergadering van 13 december 2018:

Centrale
Commissie
Mensgebonden
Onderzoek

Prof dr JMA van Gerven	Voorzitter
Prof dr M Boele van Hensbroek	Kinderarts
Prof dr JHLM van Bokhoven	Fundamenteel wetenschapper
Prof dr JJM van Delden	Ethicus
Prof dr J Denollet	Gedragwetenschapper
Mr dr JHHM Dorscheidt	Jurist
Prof dr WE Fibbe	Arts
Mw prof dr CAJ Knibbe	Ziekenhuisapotheker
Mw dr JA Land	Embryodeskundige
Prof dr JJB van Lanschot	Arts
Dr B Nuijen	Ziekenhuisapotheker
Mw mr dr MC Ploem*	Jurist
Prof dr GAPJM Rongen	Klinisch farmacoloog
Prof dr FR Rosendaal	Methodoloog
Prof dr D Tibboel*	Kinderarts
Mw prof dr H Vermeulen	Verplegingswetenschapper
Mr HCRM de Wijkerslooth	Proefpersonenlid

* Mw dr MC Ploem en prof dr D Tibboel waren niet aanwezig tijdens de bespreking van het onderzoeksprotocol NL60542.091.17.

Documenten

- A1.** Aanbiedingsbrief onderzoeksdossier aan METC d.d. 08-06-2017; Ontvangstbevestiging onderzoeksdossier METC d.d. 22-06-2017; Vraagbrief METC aan indiener d.d. 19-07-2017; Reactiebrief indiener aan METC d.d. 27-12-2017; Vraagbrief METC aan indiener d.d. 08-03-2018; Reactiebrief indiener aan METC d.d. 30-07-2019; Administratief beroepschrift d.d. 25-10-2018; Bericht appellant inzake hoorzitting aan CCMO d.d. 13-11-2018; Vraagbrief CCMO d.d. 10-01-2019 met briefnummer CCMO18.0570/CB/60542; Antwoordbrief indiener d.d. 28-02-2019.
- A2.** Machtiging verrichter CMO d.d. 23-05-2016; Machtiging verrichter CCMO d.d. 02-10-2018.
- B1.** ABR-formulier versie 02 d.d. 23-05-2017; ABR-formulier versie 03 d.d. 27-02-2019.
- C1.** Onderzoeksprotocol versie 9.0 d.d. 08-06-2017; Onderzoeksprotocol versie 10 track changes d.d. 27-12-2017; Onderzoeksprotocol versie 11 d.d. 27-02-2019; Onderzoeksprotocol versie 11 track changes d.d. 27-02-2019.
- E1/2.** Proefpersoneninformatie en toestemmingsformulier versie 1.0 d.d. 24-05-2017; Proefpersoneninformatie en toestemmingsformulier versie 2.0 d.d. 27-12-2017; Proefpersoneninformatie en toestemmingsformulier versie 3.0 d.d. 11-04-2018; Proefpersoneninformatie en toestemmingsformulier versie 4.0 track changes d.d. 23-10-2018; Proefpersoneninformatie versie 5.0 bijlage 7 d.d. 05-02-2019; Proefpersoneninformatie en toestemmingsformulier versie 5.0 track changes d.d. 27-02-2019.
- F1.** Vragenlijst QLQ-C30 versie 3; Vragenlijst EPIC; Vragenlijst ICIQ-UI; Vragenlijst IPSS NHG d.d. 27-12-2017; Zelftest-IIEF-5-erectiefunctie.
- G1.** WMO-proefpersonenverzekering 10247257 d.d. 16-10-2018.
- G2.** Beroepsaansprakelijkheidsverzekering voor Hifukliniek Nederland d.d. 24-08-2016; Beroepsaansprakelijkheidsverzekering voor Hifukliniek Nederland d.d. 18-04-2018; Bewijs dekking aansprakelijkheid van Radboudumc d.d. 01-2019.
- H1.** CV van de onafhankelijke deskundig arts SFM Jenniskens d.d. 18-01-2017.
- I1.** Lijst deelnemende centra met hoofdonderzoeker;
- I2.** Onderzoeksverklaring van Hifukliniek Nederland d.d. 23-05-2017; Onderzoeksverklaring van Radboudumc d.d. 18-10-2018.
- I3.** CV van de hoofdonderzoeker Hifukliniek Nederland dr. Van Abel d.d. 20-01-2017; CV van de hoofdonderzoeker van Radboudumc dr. Futterer d.d. 02-05-2016.
- K3.** Getekend onderzoekscontract tussen Radboudumc en Hifukliniek Nederland d.d. 25-10-2018; Overeenkomst van dienstverlening tussen Radboudumc en Hifukliniek Nederland d.d. 25-10-2018.
- K6.** Literatuur Ahmed HU et al Lancet Oncology 2012; Literatuur Ramsay et al J Urol 2017; Overeenkomst financiering Hifukliniek Nederland Percellor BV en EDAP TMS France.
- P1a.** Primair negatief besluit METC CMO regio Arnhem/Nijmegen d.d. 19-09-2018.

Bijlage 3: Voorwaarden en verplichtingen

Centrale

Commissie

Mensgebonden

Onderzoek

Geldigheid oordeel

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

Amendementen

Amendementen dienen ter beoordeling aan de CMO Regio Arnhem/Nijmegen (hierna: de CMO) te worden voorgelegd.

Startdatum onderzoek

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

Voortgangsrapportage

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

Geldigheid verzekering

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

Melding SAE's

SAE's dienen aan de CMO te worden gemeld, tenzij anders uit het protocol blijkt.

Melding (voortijdige) beëindiging en opschorting

(Voortijdige) beëindiging en opschorting van het onderzoek dient, met redenen omkleed, te worden gemeld aan de CMO.

Eindrapportage

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

Termijnen en overige uitleg ten aanzien van de indiening van de verschillende documenten aan de CCMO vindt u op de website van de CCMO.