



POSTADRES

POSTBUS 16302
2500 BH DEN HAAG

BEZOEKADRES

BEZUIDENHOUTSEWEG 30
2594 AV DEN HAAG

ccmo@ccmo.nl

+31 (0)70 340 6700

www.ccmo.nl

CCMO Jaarverslag 2024

- Op weg naar een hechtere samenwerking -

Inhoud

Inleiding: Jaarverslag 2024.....	4
Afkortingen.....	5
Voorwoord	7
25 jaar CCMO: nieuwe ontwikkelingen op het snijvlak van ethiek en geneeskunde – ongekende mogelijkheden en onbekende risico's.....	9
Ontwikkelingen	10
• Wetgeving.....	10
• Communicatie.....	10
• Toezicht	11
• IV-vernieuwing.....	11
• Kwaliteit	11
• Bedrijfsvoering.....	11
• Onderwijs.....	12
• (Patiënten)participatie.....	12
• Samenwerking.....	12
• Europa	12
Cijfers en gegevens 2024.....	13
• Cijfers Nederland 2024.....	13
• Cijfers Nederland 2024: toelichting	14
• Cijfers CCMO 2024	15
• Cijfers CCMO 2024: toelichting	16
• Ernstige ongewenste voorvallen in 2024.....	17
Bijlage I: Verslag symposium CCMO: 1999-2024 - op het snijvlak van ethiek en geneeskunde	18
• CRISPR-Cas: de mogelijkheden en gevaren van knippen en plakken met genen.....	18
• Antisense oligonucleotiden: hoe ontwikkel je een geneesmiddel als er maar één patiënt is?	20
• Genterapie: hoop en vrees voor erfelijke hersenaandoening	23
• Kunstmatige intelligentie: kansen en risico's in zorg en preventie.....	26
Bijlage II: Commissie en bureau.....	29
• Commissie in 2024	29
• Bureau van de CCMO in 2024	30
Bijlage III: Overzicht van door de CCMO beoordeelde protocollen.....	31
• Bijlage IIIa: Onderzoeksprotocollen beoordeeld door de CCMO met een positief besluit ...	32

- Bijlage IIIb: Onderzoeksprotocollen beoordeeld door de CCMO zonder een besluit of met een negatief besluit 39

Colofon 2024 41

Inleiding: Jaarverslag 2024

In dit jaarverslag doet de CCMO verslag van haar werkzaamheden in 2024.

Op 6 april 2024 was het 25 jaar geleden dat de WMO van kracht werd, en daarmee de CCMO werd opgericht. Ter gelegenheid hiervan organiseerde de CCMO op 5 april 2024 een wetenschappelijk symposium, getiteld: Nieuwe ontwikkelingen op het snijvlak van ethiek en geneeskunde – ongekende mogelijkheden en onbekende risico's. Dit jaarverslag bevat een samenvatting van de ontwikkelingen die op het symposium gepresenteerd werden.

Daarnaast zorgde de implementatie van de Europese verordeningen CTR, MDR en IVDR voor de noodzakelijke groei van de organisatie van 50 medewerkers aan het begin van het jaar tot ruim 70 medewerkers aan het einde van het jaar, een groei van bijna 37%.

Het jaarverslag biedt ook inzicht in de [wettelijke taken](#) van de CCMO. Daarnaast komen belangrijke (inter)nationale ontwikkelingen van het afgelopen jaar aan bod die gevolgen hebben voor het Nederlandse beoordelingssysteem en de CCMO. Het jaarverslag bevat eveneens cijfers en gegevens over de onderzoeksdossiers die in 2024 op basis van de [WMO](#) en de [Embryowet](#) zijn beoordeeld door de [erkende medisch-ethische toetsingscommissies \(METC's\)](#) en de CCMO.

Afkortingen

Hieronder vindt u een lijst van de meest gebruikte afkortingen met hun verklaringen die worden gebruikt in dit jaarverslag.

ACT-EU	Accelerating Clinical Trials in Europe
BME	Afdeling Bevolkingsonderzoek en Medische Ethiek (directie PG, VWS)
CBG	College ter beoordeling van geneesmiddelen
CCMO	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
CTAG	Clinical Trials Advisory Group
CTCG	Clinical Trials Coordination Group
CTEG	Clinical Trials Expert Group
CTFG	Clinical Trials Facilitation and Coordination Group
CTIS	Clinical Trials Information System
CTD	Clinical Trials Directive
CTR	Clinical Trials Regulation <u>EU-verordening geneesmiddelenonderzoek 536/2014</u>
DCRF	Dutch Clinical Research Foundation
EMA	European Medicines Agency
EMACOLEX	European Medicines Agencies Co-operation on Legal and Legislative Issues
EU	Europese Unie
EUPATI	European Patients' Academy on Therapeutic Innovation
FAST	Centre for Future Affordable Sustainable Therapy Development
GMT	Directie Geneesmiddelen en Medische Technologie (VWS)
HMA	Heads of Medicines Agencies
IVDR	In Vitro Diagnostics Regulation <u>EU-verordening in-vitro diagnostica 2017/746</u>
LTR	Landelijk Trial Register
MDR	Medical Device Regulation <u>EU-verordening medische hulpmiddelen (EU no 2017/745)</u>
METC	Medisch-ethische toetsingscommissie
NCP	National Collaboration Platform

NedMec	Een erkende medisch-ethische toetsingscommissie waar het Antoni van Leeuwenhoek, het Prinses Máxima Centrum voor kinderoncologie en het UMC Utrecht aan verbonden zijn.
OMON	Overzicht van Medisch-wetenschappelijk Onderzoek in Nederland
PG	Directie Publieke Gezondheid
PIF	Informatieformulier voor onderzoeksdeelnemers
RSNN	Regulatory Science Network Netherlands
SBP	Strategisch businessplan
ToL	ToetsingOnline
VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
WCAG	Web Content Accessibility Guidelines
WGCP	Working Group for Communication Professionals
WGQM	Working Group for Quality Managers
WMO	Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen
Wob	Wet openbaarheid bestuur
Woo	Wet open overheid
WzL	Wet zeggenschap lichaamsmateriaal

Voorwoord

We beleven een tijd vol veranderingen in de medisch-ethische toetsing. Het werk van de CCMO en de METC's is complexer geworden, met name door de Europese regelgeving. Het aantal protocollen dat de CCMO moet beoordelen groeit. De samenwerking met de METC's wordt steeds intensiever, ook met andere belangrijke partners zoals het College ter beoordeling van Geneesmiddelen. Cruciaal is dat we bij alle ontwikkelingen, de onderzoekers goed betrekken, en dan vooral ook vanuit de academie. In ons lustrumsymposium kwamen al deze lijnen bij elkaar.

Het jubileumjaar 2024, waarin we terug mochten blikken op 25 jaar Wet Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO), stond vooral ook in het teken van de toekomst. In zekere zin hebben we te maken met even ingrijpende veranderingen als ten tijde van de invoering van de WMO in 1999. Toen lag de nadruk op een wettelijke verankering van de medisch-ethische toetsing die min of meer vanuit de praktijk ontstaan was, nu zijn het vooral de internationale ontwikkelingen die de aanzet geven tot veranderingen. De diverse Europese richtlijnen die al van kracht zijn en de nieuwe richtlijnen op het gebied van weefsel en data die in de komende jaren in werking treden, hebben grote gevolgen voor de toetsing van mensgebonden medisch-wetenschappelijk onderzoek in Nederland. De afgelopen periode heeft dan ook veel gevraagd van de bureaumedewerkers van de CCMO en de METC's, van de commissieleden en van onderzoekers die een protocol ter toetsing aanbieden. Tegelijkertijd bieden deze ontwikkelingen ook kansen om de kwaliteit van de protocollen en daarmee van het onderzoek in Nederland te vergroten, en ons land daarmee ook goed op de kaart te zetten in Europa.

Naast veranderingen in regelgeving spelen intrinsieke ontwikkelingen in de wetenschap een rol bij de veranderingen in de toetsingspraktijk. Zo heeft de groei van het aantal studies op het gebied van gentherapie en celtherapie gevolgen voor de aantallen protocollen die de CCMO moet beoordelen. In 2024 beoordeelde de CCMO anderhalf maal zoveel protocollen als in 2022.

Zorgvuldigheid voorop

De eisen die de richtlijnen stellen aan de afhandeling en het tempo daarvan betekenen dat de METC's en CCMO meer ondersteuning nodig hebben vanuit hun bureaus. Ook is er meer expertise nodig om alle protocollen optimaal te kunnen beoordelen. Om aan te sluiten bij de Europese spelregels is het bovendien gewenst dat de relatie tussen toetsingscommissies en onderzoeksinstituten transparanter en onafhankelijker wordt.

Door nauwere samenwerking tussen CCMO en METC's kan dit alles beter worden georganiseerd en kan de medisch-ethische toetsing verder worden geprofessionaliseerd. Daarover bestaat brede consensus binnen de CCMO en METC's. Er is in het afgelopen jaar veel bereikt op het gebied van een concrete invulling van deze nauwere samenwerking, ook over de wijze waarop we dit organisatorisch zouden kunnen inrichten. We zullen hierover in de komende maanden tot definitieve afspraken komen, waarbij de uiteindelijke besluitvorming natuurlijk ligt bij het ministerie van VWS. Zorgvuldigheid en draagvlak in dit proces staan voorop, zowel in het belang van de betrokken medewerkers en organisaties als van het grotere geheel van medisch-ethische toetsing in Nederland en uiteindelijk ook voor de deelnemers aan het onderzoek. In dit kader is ook de samenwerking met het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG/MEB) van toenemend belang. Nadat al enige tijd in de praktijk bijzonder productief met het CBG werd samengewerkt bij de beoordeling van onderzoeksmedicatie, werd dit in het najaar ook bestuurlijk verder bestendigd door gezamenlijke ondertekening van een formele samenwerkingsovereenkomst.

Onderzoekers betrekken

De kwaliteit van de medisch-ethische toetsing is niet los te denken van de kwaliteit van de protocollen die beoordeeld moeten worden. De toegenomen complexiteit van het wetenschappelijk onderzoek in combinatie met de complexiteit van de regelgeving en een ingewikkeld Europees IT-systeem waarin het geneesmiddelenonderzoek moet worden ingediend, maakt dat het voor onderzoekers steeds vaker een uitdaging is om een protocol aan te leveren dat voldoet aan alle criteria. Verbetering van de ondersteuning van onderzoekers door de CCMO kan wellicht oplossingen bieden bij deze uitdagingen. Zowel nationaal als internationaal lopen er initiatieven om met name ook de academische onderzoekers betere te ondersteunen, de CCMO sluit hierbij zoveel mogelijk aan. Voorbeelden van al lopende ondersteunende activiteiten zijn hulp bij indienen in het IT-systeem, maar ook de [pilot Wetenschappelijk Advies CCMO die in april 2024 is gestart](#), is hierbij van belang. In het kader van deze pilot kan kosteloos advies worden ingewonnen over zaken die te maken hebben met geneesmiddelenonderzoek, klinisch onderzoek, onderzoek met minderjarigen en (andere) medisch-ethische kwesties. De pilot loopt door in 2025 en zal na afloop worden geëvalueerd. Daarnaast zal de CCMO ook inhoudelijk bijdragen aan initiatieven op het gebied van nascholing aan onderzoekers en startende biotechnologische en farmaceutische ondernemers.

Lustrumsymposium

De impact van de snelle ontwikkelingen in het biomedisch onderzoek op ethische vragen kwam ook duidelijk in beeld tijdens het lustrumsymposium dat we organiseerden rond ons 25-jarig bestaan. Ook dat stond in het teken van de toekomst, met vier baanbrekende technologische ontwikkelingen:

CRISPR-Cas, antisense oligonucleotiden, gentherapie en kunstmatige intelligentie. Een uitgebreid verslag van dit symposium vindt u verderop in dit jaarverslag.

Het symposium werd druk bezocht door velen die betrokken zijn bij het werk van de CCMO, waaronder ook veel vertegenwoordigers van de METC's en hun bureaus en we denken met genoegen terug aan de optimistische sfeer en de levendige discussies op die dag. De dag werd afgesloten door minister Pia Dijkstra die zowel terugkeek vanuit het belang van het ethische perspectief als ook naar de toekomst. Voor die toekomst gaf ze aan dat daar uitdagingen liggen maar ook vooral kansen voor de Nederlandse patiënt. Laten we in diezelfde geest in de komende periode werken aan onze gezamenlijke opdracht voor de toekomst van de medisch-ethische toetsing en de kwaliteit van het mensgebonden onderzoek in Nederland.

Ik wens u veel leesplezier!

Prof. dr. Joop van Gerven

Voorzitter Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO)

25 jaar CCMO: nieuwe ontwikkelingen op het snijvlak van ethiek en geneeskunde – ongekende mogelijkheden en onbekende risico's

Elk jaar belicht de CCMO een belangrijk aandachtspunt in het afgelopen jaar. Voor 2024 was dat het 25-jarig bestaan van de CCMO. Ter gelegenheid hiervan organiseerde de CCMO een medisch-wetenschappelijk symposium. Op dit symposium kwamen vier belangrijke ontwikkelingen aan de orde, CRISPR-Cas, Antisense oligonucleotiden, Gentherapie en Artificial Intelligence, waarbij een onderzoek behorende bij de betreffende ontwikkeling telkens werd toegelicht gevolgd door een discussie.

Zo sprak Danny Cohn (Amsterdam UMC) over zijn onderzoek 'CRISPR-Cas bij de behandeling van hereditair angio-oedeem', Willeke van Roon-Mom (LUMC) over haar onderzoek 'Antisense oligonucleotiden bij de behandeling van neurodegeneratieve aandoeningen', Yolande Pijnenburg (Amsterdam UMC) over haar onderzoek 'Gentherapie bij de behandeling van frontotemporale dementie' en Bram van Ginneken (Radboudumc) over zijn onderzoek 'Customised treatment for heart failure patients through the use of AI. Toenmalig minister van VWS Pia Dijkstra sloot het symposium af. U kunt het volledige verslag van het symposium lezen in Bijlage 1.

Ontwikkelingen

In dit deel van het jaarverslag vindt u een aantal belangrijke (inter)nationale ontwikkelingen in 2024, die gevolgen hebben voor het Nederlandse beoordelingssysteem en de CCMO. Deze ontwikkelingen worden bij publicatie gepresenteerd in een visuele weergave.

Wetgeving

- **Wetsvoorstel Wet Zeggenschap Lichaamsmateriaal (WzI)**

De WzI regelt o.a. de voorwaarden voor het gebruik van lichaamsmateriaal voor wetenschappelijk onderzoek. Door de komst van een nieuwe Europese Verordening (de EHDS) waarin niet 'toestemming' het uitgangspunt van het nader gebruik van gezondheidsgegevens is maar 'geen bezwaar' en het gebruik van lichaamsmateriaal vrijwel altijd samengaat met gegevens, is de WzI hierop aangepast. Uitgangspunt is nu ook geen bezwaar tenzij het gaat om onderzoek met sensitieve - of met gevoelige toepassingen: dan is toestemming nodig. Eind augustus heeft de CCMO de uitvoeringstoets naar VWS gestuurd. Nu in de wet de CCMO verschillende taken toebedeeld heeft gekregen, zal zij nauw betrokken worden bij het verder uitwerken van de nieuwe wet.

- **Aanbevelingen vierde evaluatie WMO**

In 2024 is de [reactie](#) verschenen van het kabinet op de aanbevelingen uit de 4e evaluatie van de WMO. Deze aanbevelingen bevatten belangrijke aanknopingspunten, die betekenis hebben voor de CCMO en de METC's voor de toekomst en aanhaken bij het Strategisch Business Plan van beide organisaties

Communicatie

- **Voorlichting**

- Beschikbare kanalen -website, LinkedIn en nieuwsbrieven- worden steeds intensiever gebruikt om belangrijke onderwerpen of nieuws onder de aandacht van onze stakeholders te brengen.
- Nieuwsbrieven en nieuwsberichten
 - 12 maandelijkse nieuwsbrieven voor de METC's,
 - 3 kwartaalnieuwsbrieven (CTR),
 - 1 themanieuwsbrief
 - 12 nieuwsberichten
- 3 video's
- 14 door de CCMO georganiseerde bijeenkomsten

- **Informatievoorziening**

- *Woo-verzoeken*
In 2024 ontving de CCMO drie verzoeken op grond van de Wet open overheid (Woo). De verzoeken hadden achtereenvolgens betrekking op informatie uit onderzoeksdossiers over een specifiek geneesmiddel, op (het beleid inzake) datalekken bij de CCMO en op documenten over wetenschappelijk onderzoek in Nederland dat is opgeschort of voortijdig beëindigd. Daarnaast ontving de CCMO een

bezwaarschrift gericht tegen een eerder in 2024 genomen besluit op een Woo-verzoek. Ook dit verzoek was gericht op informatie over een specifiek geneesmiddel.

- *Zienswijzeverzoeken Woo*
De CCMO ontving in 2024 vier keer een verzoek om een zienswijze te geven over verzoeken om openbaarmaking ingediend bij andere overheidsinstanties (die mede betrekking hadden op informatie over de CCMO).

Toezicht

- Toezicht is een belangrijk onderwerp, ook vanuit de vierde evaluatie van de WMO en de steeds nauwere samenwerking van de CCMO met de METC's. Dit vraagt om een nieuwe visie op toezicht binnen het klinisch onderzoek. Het ministerie van VWS onderzoekt de mogelijkheden.
- In 2024 is de METC Isala gestopt en heeft de CCMO de erkenning ingetrokken. De lopende studies zijn overgedragen aan de METC UMCG.
- In 2024 heeft er geen doorlopend toezichtactie plaatsgevonden.
- De CCMO heeft in 2024 een enkele signaalgestuurde toezichtactie uitgevoerd. Bij één METC betrof dit de toetsing van onderzoek onder de CTR en de daarbij behorende strakke tijdslijnen. Er zijn met de METC afspraken gemaakt.

IV-vernieuwing

Het werk rond de vervanging van de huidige infrastructuur met Toetsing Online (ToL) door de combinatie van het Onderzoeksportaal, het National Collaboration Platform en de publieke portal met informatie over onderzoek in Nederland [Onderzoek met mensen](#) is voortgezet. In februari 2025 is het systeem live gegaan. Integratie met het Europese systeem CTIS is hierbij een cruciaal onderdeel. Steeds meer verschuift de aandacht van ontwikkelen naar goed beheer van alle systemen.

Training onderzoeksportaal

- 706 deelnemers aan de webinars van het Onderzoeksportaal
- Ruim 60 deelnemers aan de METC refresher-training van het NCP Case Management Systeem

Kwaliteit

- In 2024 zijn de voorbereidingen gestart voor de deelname aan de Bench-mark European Medicines Agencies (BEMA) vanuit de Heads of Medicines Agencies (HMA) in Europa. In 2025 zal een pilot-audit plaatsvinden bij de CCMO.
- Kwaliteit en kwaliteitsmanagement krijgt steeds meer aandacht in de samenwerking met de METC's: harmoniseren van werkprocessen is cruciaal voor ons werk. De CCMO en NVMETC hebben hiertoe een taakgroep opgericht.
- De CCMO heeft samen met de NVMETC een Strategisch Business Plan ontwikkeld met daarin de lijnen voor de komende jaren

Bedrijfsvoering

- **Financiën**
 - Afgelopen jaren heeft de CCMO vanuit tijdschrijfgegevens tarieven kunnen vaststellen en een goede inschatting kunnen maken voor de benodigde capaciteit voor de uitvoering van de wettelijke taken. Verfijning van dit systeem is een continue activiteit.

- Ook het inzicht van inkomsten en doorbetaling naar de METC's onder de nieuwe wetgeving is steeds beter. In 2025 zal hier een volgende stap in worden gezet om echt op dit onderwerp 'in control' te zijn.

- **Medewerkers**

Het beoordelen van studies onder de verschillende Europese verordeningen zorgt voor grote tijdsdruk in het werk van de medewerkers van het bureau CCMO. Voortdurende monitoring van werkdruk en ziekteverzuim is daarbij essentieel.

Onderwijs

- Na de activiteiten voor onderwijs voor de proefpersonenleden, de ziekenhuisapothekers en voor de klinisch-farmacologen van de METC's en CCMO, wordt nu voor de juristen van de METC's en de CCMO een opleidingsprogramma ontwikkeld.
- Samen met de partners in het onderwijsconsortium (CBG, CHDR, NVFKB, NVFG en de CCMO) is een aanvraag gestart binnen het Human Capital deel van PharmaNL ([PharmaNL - Human Capital Growth | ZonMw](#))

(Patiënten)participatie

- In 2023 zijn er vragen in het ABR-formulier opgenomen over de betrokkenheid van patiënten bij de ontwikkeling van het protocol/studie. Eind 2024 is gestart met de evaluatie van deze vragen. In 2025 worden hiervan de eerste resultaten verwacht.
- De CCMO is voortrekker geworden van het hetzelfde onderwerp in Europa.
- Het project 'Toegankelijke PIF' heeft een nieuwe template opgeleverd met enkele radicale veranderingen ten opzichte van de huidige template. In 2025 zal de implementatie worden opgepakt en zal de nieuwe PIF worden gepubliceerd.

Samenwerking

Het netwerk van de CCMO breidt zich steeds verder uit:

- Er is een goede samenwerking met onze ketenpartners College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Zorginstituut Nederland en Inspectie voor de Gezondheidszorg en Jeugd.
- Na deelname aan de DCRF, is de CCMO nu ook deelnemer aan het Regulatory Science Netwerk Nederland (RSNN) en aan het bestuurlijk overleg met Health RI.

Europa

Europese wet- en regelgeving wordt steeds bepalender voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. De CCMO werkt daarom in Europa in toenemende mate mee aan het borgen en verhogen van de kwaliteit, de efficiëntie, de transparantie en – waar nodig – verdere harmonisering van de medisch-ethische toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Zij heeft in 2024 haar activiteiten voortgezet die in eerdere jaarverslagen zijn beschreven. In 2024 zijn een aantal nieuwe projecten gestart waar NL een actieve rol heeft zoals de CTCG pilot pre-CTA advies dat zich richt op regulatoire/technische vragen over multinationale geneesmiddelenonderzoek indieningen ([Guidance for applicants pre-CTA advice pilot ACT EU Website v2](#)) en de tweede fase van het COMBINE project van de Europese Commissie ([Combined studies - European Commission](#)) met het voorbereiden van een pilot voor een vereenvoudigde gecoördineerde procedure voor multinationale combinatie studies met een geneesmiddel en een in-vitro diagnosticum. In 2024 is ook het CTCG project patiëntenparticipatie gestart welke geleid wordt door de CCMO. Dit project richt zich met name de rol die geneesmiddelen autoriteiten en ethische commissies kunnen hebben bij het bevorderen van betekenisvolle patiëntenparticipatie bij het opzetten van geneesmiddelenonderzoek.

Cijfers en gegevens 2024

Cijfers Nederland 2024

Kerncijfers Nederland

- 1.207 nieuwe onderzoeksdossiers
- 305.577 beoogde onderzoeksdeelnemers in Nederland
- 13 door de CCMO erkende medisch-ethische toetsingscommissies (METC's)

Type onderzoek

- 524 geneesmiddelenonderzoek
- 203 medische hulpmiddelen**
- 480 overig onderzoek (interventie en/of observationeel)

Wie voert het onderzoek uit en waar

- 472 Industrie
- 735 Niet industrie/onderzoeker
- 743 Nationaal
- 464 Internationaal

**MDR EN IVDR

- 181 MDR
- 22 IVDR

CTR

- 60 rapporterende lidstaat internationaal onderzoek
- 181 rapporterende lidstaat nationaal onderzoek
- 269 betrokken lidstaat en toegevoegde lidstaat internationaal onderzoek
- 833 transitiestudies: CTD naar CTR

Veiligheidsbeoordelingen onder CTR

- 152 Safety assessing Member States
- 182 Mononationale stoffen

*Beoordeelde dossiers in ToetsingOnline; nieuwe indieningen in CTIS

Peildatum 31 december 2024

Cijfers Nederland 2024: toelichting

De CCMO ziet een daling in het aantal studies dat in Nederland wordt uitgevoerd. De dalende trend is niet uniek voor Nederland, zie ook de cijfers uit december 2024 vanuit de EU [ACT EU KPI Report December 2024](#). Het afgelopen jaar moesten nog veel lopende geneesmiddelenstudies onder de CTR gebracht worden (transitiestudies), waar mogelijk voor onderzoekers de focus op lag. Daarnaast zijn de verschillende verordeningen CTR, MDR en IVDR nog niet goed op elkaar afgestemd. Dit heeft geleid tot extra complexiteit voor combinatiestudies. Om dit in de toekomst te verbeteren is in de EU [het COMBINE project](#) gestart. Ook het onderzoeksklimaat in Nederland, waaronder het stoppen van het groeifonds en ingewikkelde lokale procedures zijn mogelijk van invloed geweest op de daling in het aantal studies.

Zowel binnen Nederland als binnen de EU lopen initiatieven om deze daling in het aantal studies te stoppen en het tij te keren. Bij het ACT-EU programma staat versterking van de rol van de RMS en het leggen van meer focus op een risico gestuurde beoordeling hoog op de agenda. In Nederland is de CCMO aangesloten bij de [RSNN](#) en [DCRF](#), waar via het [Nationaal Actieplan Klinisch Onderzoek](#) drie pijlers zijn ingericht om het onderzoeksklimaat te verbeteren.

Cijfers CCMO 2024

CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek

- 31 commissieleden
- 13 vertegenwoordigde disciplines in de commissie
- 27 commissievergaderingen
- 71 bureaumedewerkers

De CCMO als toetsingscommissie

- 88 nieuwe onderzoeksdossiers
- 362 substantiële amendementen op onderzoeken
- 1 bezwaren tegen besluiten over onderzoeksprotocollen

Voorlichting door de CCMO

- 519.765 bezoeken CCMO.nl
- 2.700 ontvangers van de CCMO nieuwsbrief
- 3.125 beantwoorde vragen per e-mail
- 3 wetenschappelijke adviezen

De CCMO als validator en rapporteur

- 2.776 dossiers gevalideerd
- 65 rapporteurschappen

De CCMO als toezichthouder

- 96 beoordelingen van kandidaat-METC-leden
- 78 herbeoordelingen van zittende METC-leden
- 4 bezwaren tegen besluit over METC-lid
- 1 klacht

De CCMO als administratief beroepsorgaan

- 9 administratieve beroepen tegen besluiten van erkende METC's

*Beoordeelde dossiers/ amendementen in ToetsingOnline; nieuwe indieningen/ amendementen in CTIS

Peildatum 31 december 2024

Cijfers CCMO 2024: toelichting

Toetsingscommissie

Belanghebbenden kunnen bezwaar aantekenen tegen besluiten van de CCMO ten aanzien van de beoordeling van een protocol. In 2024 werd één bezwaar ingediend tegen een besluit. Dit bezwaar is ongegrond verklaard.

Validator en Rapporteur

Sinds de inwerkingtreding van de CTR heeft de CCMO ook de taak als validator. Het validatieteam controleert alle CTR-dossiers, die in Nederland beoordeeld worden en alle WMO-plichtige studiedossiers, die door de CCMO getoetst zullen worden, vanuit een wettelijk perspectief. Het validatieteam bepaalt of het dossier voldoet aan de gestelde eisen om vervolgens naar de volgende fase van het beoordelingsproces te gaan. Hierbij betreft het niet alleen nieuwe studies, maar ook amendementen op lopende studies. Afgelopen jaar zijn er 2776 dossiers gevalideerd.

Indien Nederland de rol van RMS heeft bij de beoordeling van een internationale multicenter geneesmiddelenstudie, heeft de CCMO de rol van rapporteur. De CCMO is ook rapporteur als de studie wordt beoordeeld door één van de METC's. In 2024 was de CCMO rapporteur bij 46 dossiers, die zijn beoordeeld door de METC's en 19 dossiers, die zijn beoordeeld door de CCMO

Toezichthouder

In 2024 deed de CCMO 96 beoordelingen van kandidaat-METC-leden, waarvan 82 positief en 2 ingetrokken. Van 4 aanmeldingen was de besluitvorming in 2024 nog niet afgerond. Voor zittende METC-leden deed de CCMO 78 beoordelingen in het kader van hun herbenoeming, waarvan 77 leden positief zijn beoordeeld. Van 1 aanmelding was de besluitvorming in 2024 nog niet afgerond.

Belanghebbenden kunnen tegen een negatief besluit over een METC-lid in bezwaar gaan bij de CCMO. In 2024 werden vier bezwaren ingediend tegen een besluit ten aanzien van een METC-lid. Daarvan zijn er twee gegrond verklaard en is alsnog een positief besluit genomen. De andere twee bezwaren waren in 2024 nog niet afgehandeld.

De CCMO heeft in 2024 één klacht ontvangen. De CCMO is in gesprek met de indiener van de klacht. Deze klacht was eind 2024 nog in behandeling.

Administratief beroepsorgaan

In 2024 deed de CCMO 96 beoordelingen van kandidaat-METC-leden, waarvan 82 positief en 2 ingetrokken. Van 4 aanmeldingen was de besluitvorming in 2024 nog niet afgerond. Voor zittende METC-leden deed de CCMO 78 beoordelingen in het kader van hun herbenoeming, waarvan 77 leden positief zijn beoordeeld. Van 1 aanmelding was de besluitvorming in 2024 nog niet afgerond.

Belanghebbenden kunnen tegen een negatief besluit over een METC-lid in bezwaar gaan bij de CCMO. In 2024 werden vier bezwaren ingediend tegen een besluit ten aanzien van een METC-lid. Daarvan zijn er twee gegrond verklaard en is alsnog een positief besluit genomen. De andere twee bezwaren waren in 2024 nog niet afgehandeld.

De CCMO heeft in 2024 één klacht ontvangen. De CCMO is in gesprek met de indiener van de klacht. Deze klacht was eind 2024 nog in behandeling.

Ernstige ongewenste voorvallen in 2024

Als zich een zogeheten ernstig ongewenst voorval voordoet bij een studiedeelnemer aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek, dient dit geregistreerd en gemeld te worden. De CCMO rapporteert jaarlijks het aantal ernstige ongewenste voorvallen dat in het voorafgaande kalenderjaar is gemeld conform de eisen van de WMO en het daarvoor ontwikkelde toetsingskader.

Wat is een ernstig ongewenst voorval?

Er is sprake van een ernstig ongewenst voorval wanneer bij een deelnemer aan een wetenschappelijk onderzoek een aangeboren afwijking of misvorming optreedt, blijvende of significante invaliditeit of arbeidsongeschiktheid ontstaat, opname in een ziekenhuis of verlenging van de opname noodzakelijk is, er een levensgevaarlijke situatie optreedt of de studiedeelnemer overlijdt. Een voorval dat zich zou hebben kunnen ontwikkelen tot een ernstig ongewenst voorval, maar dat zich als gevolg van ingrijpen niet heeft verwezenlijkt, moet ook als ernstig ongewenst voorval worden gemeld. De Engelse term voor ernstige ongewenste voorvallen is serious adverse events, afgekort tot SAE's.

Het is hierbij belangrijk om te weten dat het voorval geen verband hoeft te houden met het onderzoek. Als een studiedeelnemer slachtoffer wordt van een auto-ongeluk, wordt dit ook als een ernstig ongewenst voorval geteld. De reden hiervoor is een zo breed mogelijk vangnet te hebben, zodat ook onvermoede verbanden worden gezien. Stel dat er in het geval van het voorbeeld veel auto-ongelukken optreden bij een bepaald middel, dan zou het kunnen dat het middel onverwacht slaperigheid veroorzaakt.

Registratie ernstige ongewenste voorvallen

Het rapporteren van alle ernstige ongewenste voorvallen is dus bedoeld als breed vangnet om zo goed mogelijk vinger aan de pols te houden tijdens het onderzoek. Het effect hiervan is wel dat er heel veel meldingen zijn, waarvan veruit de meeste niets met de behandeling te maken hebben. Naast het genoemde voorbeeld gaat het veel vaker om gebeurtenissen die zijn gerelateerd aan de onderliggende ziekte of aan een medische procedure. Te denken valt bijvoorbeeld aan een verlengde ziekenhuisopname vanwege een geïnfecteerd infuus of sterfte in een onderzoek met terminaal zieke patiënten. Ernstige ongewenste voorvallen die naar verwachting wel een verband hebben met de onderzochte behandeling, worden serious adverse reactions genoemd (ernstige bijwerkingen). Omdat vaak niet onmiddellijk duidelijk is of een ernstige gebeurtenis ook wordt veroorzaakt door de onderzochte behandeling, moeten alle ernstige ongewenste voorvallen worden geregistreerd door de uitvoerder/verrichter. Alle ernstige bijwerkingen moeten onmiddellijk gemeld worden. In het onderzoeksprotocol kunnen specifieke uitzonderingen worden gemaakt, bijvoorbeeld voor een bepaalde medische gebeurtenis die op voorhand verwacht kan worden, zoals een ziekenhuisopname die al gepland was vóór deelname aan het onderzoek, of die deel uitmaakt van het onderzoek. Deze uitzonderingen moeten van tevoren worden goedgekeurd. Een onderzoek kan op basis ongewenste voorvallen opgeschort of beëindigd worden.

Ernstige ongewenste voorvallen in 2024

De CCMO brengt ieder kalenderjaar verslag uit van het aantal ernstige ongewenste voorvallen, met uitzondering van die ernstige ongewenste voorvallen waarover volgens het onderzoeksprotocol geen rapportage is vereist. In 2024 zijn er via ToetsingOnline 4.433 ernstige ongewenste voorvallen gemeld. Het betreft voorvallen tijdens onderzoek dat geheel of gedeeltelijk in Nederland plaatsvond, inclusief meldingen bij buitenlandse studiedeelnemers. Het is niet bekend hoeveel van deze voorvallen betrekking hadden op Nederlandse studiedeelnemers. Het overgrote deel (99,7%) van de meldingen had geen gevolgen voor de veiligheid van de studiedeelnemers. Indien er wel gevolgen waren voor de mogelijke veiligheid van de studiedeelnemers, zijn er aanpassingen gedaan in de uitvoering van de studie.

Bijlage I: Verslag symposium CCMO: 1999-2024 - op het snijvlak van ethiek en geneeskunde

Dit deel van het jaarverslag gaat over een belangrijk aandachtspunt in het afgelopen jaar. Voor 2024 was dat het 25-jarig bestaan van de CCMO. Ter gelegenheid hiervan organiseerde de CCMO een medisch-wetenschappelijk symposium. Op dit symposium kwamen vier belangrijke ontwikkelingen aan de orde, CRISPR-Cas, Antisense oligonucleotiden, Gentherapie en Artificial Intelligence, waarbij een onderzoek behorende bij de betreffende ontwikkeling telkens werd toegelicht gevolgd door een discussie. Zo sprak Danny Cohn (Amsterdam UMC) over zijn onderzoek 'CRISPR-Cas bij de behandeling van hereditair angio-oedeem', Willeke van Roon-Mom (LUMC) over haar onderzoek 'Antisense oligonucleotiden bij de behandeling van neurodegeneratieve aandoeningen', Yolande Pijnenburg (Amsterdam UMC) over haar onderzoek 'Gentherapie bij de behandeling van frontotemporale dementie' en Bram van Ginneken (Radboudumc) over zijn onderzoek 'Customised treatment for heart failure patients through the use of AI. Toenmalig minister van VWS Pia Dijkstra sloot het symposium af.

CRISPR-Cas: de mogelijkheden en gevaren van knippen en plakken met genen

CRISPR-Cas, de nieuwste doorbraak op het gebied van genetische modificatie, biedt ongekende mogelijkheden voor de behandeling van uiteenlopende aandoeningen. Zoals bij elke nieuwe techniek is er ook nog veel onbekend. Wat betekent dit voor de ethische afwegingen rond medische toepassingen ervan?

- Dilemma: 'moleculaire chirurgie' of 'irreversibele genetische modificatie'?
- Onderzoek: CRISPR-cas bij behandeling van hereditair angio-oedeem
- Onderzoeker/Spreker: Danny Cohn (Amsterdam UMC)
- (oud-) Commissieleden: Hans van Bokhoven en Hans van Delden

'Ons denken over medische ethiek is heel sterk gericht op bescherming van de onderzoeksdeelnemer, van de patiënt. En dat moet natuurlijk ook een belangrijk uitgangspunt blijven. Maar anderzijds wil je ook vernieuwing mogelijk maken, juist ook in het belang van patiënten', aldus medisch ethicus en oud-CCMO-lid prof. Hans van Delden (Universiteit Utrecht) tijdens de discussie over CRISPR-Cas. In de presentaties daarvoor was al duidelijk geworden hoe CRISPR-Cas gebruikt kan worden om mensen met een ernstige erfelijke ziekte te genezen – en welke risico's en onzekerheden er nog steeds bestaan rond deze baanbrekende innovatie.

Knippen in DNA

Internist Dr. Danny Cohn van het Amsterdam UMC legde in zijn heldere presentatie uit wat CRISPR-Cas is en hoe een onderzoeksteam onder zijn leiding als een van de eersten wereldwijd deze methode toepaste bij de behandeling van de erfelijke ziekte hereditair angio-oedeem (HAE).

CRISPR-Cas en de mogelijkheden ervan werden in 2011 ontdekt door prof. Emmanuelle Charpentier en prof. Jennifer A. Doudna, die daarvoor in 2020 de Nobelprijs voor de scheikunde ontvingen. Het is van origine een verdediging van bacteriën tegen bacteriofagen, virussen die het op bacteriën gemunt hebben. Het bestaat uit een bibliotheek aan korte DNA-codes, *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* (CRISPR) en het Cas9-eiwit dat het DNA knipt op de plek van zo'n 'verdacht' stuk DNA-code. Het blijkt mogelijk te zijn om CRISPR-Cas zo te programmeren dat het DNA van een (menselijke) cel doorgesneden wordt op een specifieke plaats. Cohn legde uit dat zo een gen in levende cellen kan worden uitgeschakeld door het kapot te knippen. Ook is het mogelijk om een klein foutje in

de genetische code te herstellen en tussen de losgeknipte uiteinden kan zelfs een ander DNA-fragment worden geplaatst. Kortom, CRISPR-Cas is een moleculair instrumentje waarmee met grote precisie wijzigingen in het DNA van levende cellen kunnen worden aangebracht. En aangezien het DNA de recepten bevat voor alle eiwitten waaruit de cel bestaat, zijn er in beginsel erg veel mogelijke toepassingen.

Levensbedreigende zwellingen

Cohn zag in CRISPR-Cas vooral kansen voor zijn HAE-patiënten. Erfelijk angio-oedeem is een erfelijke aandoening waarbij aanvallen van zwellingen ontstaan op verscheidene plaatsen in het lichaam. Door stoten of harde aanrakingen, maar ook door stress, ontstaat er ineens een vochtophoping onder de huid van de ledematen, in het gezicht of de genitaliën. Als de zwelling optreedt in de buik, leidt dat vaak tot ernstige pijnklachten. Een zwelling in de keel kan de ademhaling bemoeilijken en zelfs de dood tot gevolg hebben. Patiënten met HAE leven dus met een voortdurende dreiging van ontsierende, soms invaliderende, pijnlijke of zelfs dodelijke zwellingen, waardoor hun kwaliteit van leven vaak ernstig wordt aangetast. Sommigen van hen zijn vaste klanten op de spoedeisende hulpafdeling van het ziekenhuis. Er zijn behandelingen die bij sommige patiënten werken, maar dit kan samengaan met soms ernstige bijwerkingen.

Verminderen eiwit

De oorzaak van de ziekteverschijnselen bij HAE is een tekort aan een eiwit (C1-esteraseremmer), waardoor het eiwit kallikreïne vrij spel krijgt. De CRISPR-Cas-behandeling die Cohn en zijn team uiteindelijk met toestemming van de CCMO gaven aan enkele patiënten met een ernstige onbehandelbare vorm van HAE, richt zich op het verminderen van de hoeveelheid kallikreïne. Dit gebeurt door in de lever de productie te remmen van prekallikreïne, de voorloper van kallikreïne. Cohn legde uit hoe het moleculaire schaarstje van CRISPR-Cas wordt toegediend in kleine vetbolletjes (ApoE) die specifiek door de lever worden opgenomen, waar CRISPR-Cas het gen voor prekallikreïne onklaar maakt.

Aan de toediening van het eerste infuus ging een lange afweging vooraf. Cohn en zijn collega's wisten dat een mens goed kan leven zonder prekallikreïne en dat het verminderen van de hoeveelheid prekallikreïne inderdaad helpt om de aanvallen van zwellingen bij HAE te voorkomen. Omdat CRISPR-Cas nog zo nieuw is, wisten ze niet zeker of de behandeling onverwachte ongewenste effecten zou hebben.

Moeilijke afwegingen

Ook de CCMO worstelde met deze afweging, zo bleek uit het verhaal van CCMO-lid en hoogleraar Moleculaire Neurogenetica prof. Hans van Bokhoven (Radboudumc Nijmegen). Hij somde op wat de mogelijke risico's zijn van CRISPR-Cas. De belangrijkste vragen zijn of het moleculaire schaarstje altijd op de juiste plek in het DNA knipt en of het altijd in de juiste cellen terecht komt. Als CRISPR-Cas ook elders in het DNA knipt, zou dat theoretisch kunnen leiden tot mutaties, waarbij altijd het risico bestaat dat een cel ontaardt tot een kankercel; of tot veranderingen in andere eiwitten, met ongewenste gevolgen die ook pas veel later tot uiting kunnen komen. De veranderingen die CRISPR-Cas veroorzaakt zijn onomkeerbaar. Daarom moet in elk geval altijd goed gekeken worden of het specifieke stukje DNA-code waar de CRISPR-Cas behandeling op is afgestemd, niet ook elders in het DNA voorkomt. Als CRISPR-Cas terecht zou komen in cellen waar het niet moet zijn, hoeft dat geen probleem te zijn, als het betreffende gen daar niet actief is. Het is echter zeker niet de bedoeling dat CRISPR-Cas actief wordt in geslachtscellen, in eicellen of (voorlopers van) zaadcellen. Dan zou de genetische modificatie immers doorgegeven worden aan het nageslacht. Dat is bij de huidige stand van kennis echt nog niet gewenst en het modificeren van geslachtscellen is ook wereldwijd verboden.

Proefdieronderzoek laat gelukkig zien dat bij de huidige toedieningsvormen de kans hierop te verwaarlozen is.

Enthousiaste eerste patiënt

Waar alle deskundigen dus lang worstelden met de vraag of deze techniek al rijp is voor toepassing bij HAE-patiënten, was Charles, de eerste Nederlandse patiënt die met CRISPR-Cas behandeld was laaiend enthousiast. Al bij de eerste berichten over een mogelijke toepassing van CRISPR-Cas was hij gefascineerd door het idee dat dit een duurzame genezing kon bewerkstelligen. Ook het gesprek met Cohn, waarin deze alle nadelen benoemde en hem vroeg om die in eigen woorden terug te vertellen, bracht Charles niet aan het twijfelen. Hij beschreef hoe hij de behandeling zelf had ervaren. Hij had enkele uren aan een infuus had gelegen, zich korte tijd wat koortsig had gevoeld en was al spoedig weer uit het ziekenhuis ontslagen. Op de vraag of hij daarna nog iets gemerkt had van de gevolgen van de behandeling, antwoordde hij: 'Nee, behalve dat ik daarna nooit meer een aanval gehad heb en geen medicijnen meer hoeft te slikken.'

Oordeel van patiënt meewegen

Van Delden benadrukte het belang van goed overleg tussen onderzoekers/behandelaars, patiënten en de CCMO bij dit soort baanbrekende innovaties. Hij onthulde dat in het overleg over een nieuwe verklaring van Helsinki, de internationale basis voor medische ethiek, expliciet aandacht besteed zal worden aan betrokkenheid van patiënten bij het opzetten en evalueren van onderzoeksvoorstellen. Daarbij is het uiteraard van belang om een zo breed mogelijke vertegenwoordiging van de patiëntengroep te betrekken.

Het voorbeeld van CRISPR-Cas voor HAE laat zien dat een krachtige nieuwe techniek vraagt om een zeer zorgvuldige afweging. De CCMO was aanvankelijk terughoudend, maar was mede dankzij het positieve oordeel van de patiëntenorganisatie bereid om het team van Cohn het groene licht te geven. Nu er meer bekend wordt over CRISPR-Cas en zich nieuwe toepassingsmogelijkheden aandienen, zal steeds weer opnieuw gekeken moeten worden wat echt in het belang van de studiedeelnemers is. Daarom is het volgens Van Delden goed dat zulke complexe afwegingen in Nederland centraal worden gemaakt, zodat de CCMO ervaring opbouwt en er een steeds stevigere basis komt voor deze beslissingen.

'Ik heb nooit meer een aanval gehad en hoeft geen medicijnen meer te slikken'

Antisense oligonucleotiden: hoe ontwikkel je een geneesmiddel als er maar één patiënt is?

Bij een kind met een unieke genetische afwijking is soms nog behandeling mogelijk, namelijk met een stukje RNA dat een (deel van het) ziektegen 'afplakt'. Zo'n antisense oligonucleotide (ASO) kan het defect gericht aanpakken en biedt dus kansen op herstel of het stoppen van een voortschrijdende aandoening. Maar hoe moeten we zo'n superindividuele behandeling beoordelen?

- Dilemma: 'hyperindividuele therapie' of 'personalized drug development'?
Oplossingsrichting: n=1
- Onderzoek: Antisense oligonucleotiden bij de behandeling van neurodegeneratieve aandoeningen
- Onderzoeker/Spreker: Willeke van Roon-Mom (LUMC)
Spreker: Rob Heethaar (voorzitter Vereniging Angelman Syndroom)
Commissieleden: Ghislaine van Thiel en Joop van Gerven

Steeds vaker wordt bij kinderen met onbegrepen neurologische of andere complexe klachten het gehele DNA onderzocht. Zo'n *whole genome sequencing* kan uitwijzen dat de ziekte berust op een unieke genetische afwijking. In sommige gevallen kan dan nog behandeling volgen, als bekende geneesmiddelen werkzaam zijn tegen de gevolgen van dit genetische defect, maar meestal staat de behandelend arts met lege handen. In deze tragische stand van zaken begint nu enige verandering te komen dankzij ASO's, moleculaire pleisters, gemaakt op de maat van de individuele genetische afwijking.

Ethische afweging

In de Verenigde Staten zijn al enkele kinderen op deze manier behandeld en in Nederland bestaat inmiddels een samenwerkingsverband tussen universitaire medische centra (umc's) dat individuele gevallen beoordeelt en kijkt wat er mogelijk is. Ethisch gezien is het grote probleem van deze aanpak op maat dat het erg moeilijk is om in te schatten wat de voordelen en risico's zullen zijn voor de patiënt. De CCMO is niet rechtstreeks betrokken bij zulke behandelingen (het gaat immers niet om wetenschappelijk onderzoek), maar zoals CCMO-voorzitter Joop van Gerven zei in de discussie over dit onderwerp, heeft de CCMO in de afgelopen jaren heel veel expertise opgebouwd met RNA-therapieën. Die ervaring is zelfs aanzienlijk groter dan die van registratieautoriteiten, die tot voor kort immers alleen de therapieën zagen die succesvol het klinische ontwikkelingstraject doorlopen hebben. Kennis over RNA-therapieën die niet succesvol zijn gebleken zou in deze context van aanvullende waarde kunnen zijn, aldus Van Gerven.

Geneesmiddelen op naam

In 2021 overleed Mila Makovec, het meisje dat als eerste een geneesmiddel ontving dat alleen voor haar ontwikkeld was: milasen. Het was een ASO die ervoor zorgde dat haar hersencellen een verkorte maar werkzame variant aanmaakten van het CLN7-eiwit. Mila's unieke genetische afwijking werd ontdekt door onderzoeker Thomas Yu van een kinderziekenhuis in Boston. Hij ontwikkelde binnen 10 maanden milasen, dat ertoe leidde dat de hevige epileptische aanvallen van het meisje sterk afnamen.

Prof. Willeke van Roon-Mom (LUMC) gaf met deze casus en vergelijkbare individuele behandelingen een indruk van de mogelijkheden van ASOs. Op dit moment is een handvol ASOs geregistreerd. Een bekend voorbeeld is het geneesmiddel nusinersen tegen spinale spieratrofie, dat net als milasen het boodschapper-RNA (mRNA) in de celkern zo modificeert dat er een verkorte maar werkzame variant van het oorspronkelijke genproduct ontstaat. Dit is effectief als er in het gen zelf (of in de niet-coderende stukken ervan, zoals bij Mila) een stuk DNA is ingevoegd dat correcte verwerking van het mRNA onmogelijk maakt. Door een stuk uit het mRNA te knippen kan dan soms toch nog een effectief eiwit worden geproduceerd. Een andere mogelijkheid zijn oligonucleotiden die ervoor zorgen dat het afwijkende genproduct niet geproduceerd wordt. Dat is zinvol als dat afwijkende genproduct schadelijk is, en zo zorgt voor ziekteverschijnselen. Zoals bij de zeldzame erfelijke variant van ALS waartegen het geregistreerde ASO tofersen werkzaam is. Zeker niet alle erfelijke aandoeningen zijn op een van deze twee manieren aan te pakken. Vaak is dat op grond van het DNA-profiel te voorspellen, maar niet altijd.

Uit de voorbeelden die Van Roon noemde, werd ook duidelijk dat deze aanpak niet zonder risico's is. Bij een andere patiënt van Thomas Yu, de driejarige Valeria Schenkel, leidde de behandeling weliswaar tot vermindering van de dagelijkse epileptische aanvallen, maar er ontstond vochtophoping in de hersenen (hydrocephalus) waardoor zij overleed. Bij de andere patiënt die deze ASO kreeg, bleek ook een hydrocephalus te ontstaan. Dit herstelde na tijdig staken van de therapie, maar uiteindelijk is Valeria toch aan de gevolgen van haar erfelijke aandoening overleden.

Europa volgt

Deze eerste ervaringen laten zien dat er nog veel beperkingen zijn, maar ook dat ASO's voor bepaalde erfelijke afwijkingen wel degelijk kunnen werken. Inmiddels is de eerste Europese patiënt na aanvankelijke behandeling in Boston nu in het Duitse Tübingen in behandeling met een ASO. In Nederland heeft Van Roon met collega's uit Leiden, Nijmegen en Rotterdam het Dutch Center for RNA Therapeutics (DCRT) opgericht, dat nauw samenwerkt met Tübingen en andere partners in het Europese 1M1M (*1mutation1medicine*). Er zijn nu procedures afgesproken om, als zich een patiënt aandient die voor deze nieuwe behandeling in aanmerking zou komen, snel en zorgvuldig te handelen. Een belangrijke factor daarbij is het onderzoek in (geïnduceerde) stamcellen die gemaakt worden uit bindweefselcellen (fibroblasten) van de patiënt.

Niet overhaasten

Toch blijkt uit Van Roons verhaal dat het allesbehalve eenvoudig is om deze nieuwe behandelingsoptie op de juiste manier in te zetten. Het gaat vaak om zeer progressieve aandoeningen, zodat de kans groot is dat de ASO geen meerwaarde meer heeft op het moment dat deze gereed is. Toch is het ook niet zinvol om gehaast te werk te gaan. Er moeten noodzakelijke stappen doorlopen worden om vast te stellen of het middel effect kan hebben, en om de risico's zoveel mogelijk te beperken. Bovendien is het van belang om een goede indruk te hebben van het natuurlijke verloop van de ziekte. Zonder betrouwbare nulmeting kan immers niet worden vastgesteld of het middel een verbetering oplevert of niet.

In overleg met onder meer het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en het Europese geneesmiddelenagentschap EMA en de CCMO, heeft het DCRT nu een protocol opgesteld voor een zorgvuldige afweging bij unieke genetische afwijkingen. Overigens blijkt uit de voorbeelden dat er wereldwijd meestal nog wel meer patiënten te vinden zijn met exact dezelfde genetische afwijking. Dit roept de vraag op bij welke aantallen patiënten gesproken moet worden van een 'gewoon' (wees)geneesmiddel. Een exacte grens is hiervoor niet te geven, maar bij meer dan 10 patiënten zou toch opnieuw gekeken moeten worden.

Complex

Ethicus en CCMO-lid dr. Ghislaine van Thiel besprak aanvullend de ethische en juridische complexiteit van dit soort experimentele behandelingen bij een individuele patiënt. Het is geen wetenschappelijke studie in de zin van de WMO, maar het is natuurlijk wel een ethisch complex onderwerp. Vandaar dat gezocht wordt naar mogelijkheden om te werken aan optimale kwaliteitsbewaking van de afweging en de behandeling, zonder een verdragende bureaucratistische laag in te bouwen. Er wordt daarom gewerkt aan een masterprotocol voor onderzoek met maar één patiënt, zogenaamde n=1-studies, waarin verscheidene vragen geadresseerd worden, zoals het definiëren van de populatie en de manieren om een effect te meten. Met die aanpak kan bij een unieke patiënt ook de werkzaamheid van andere (symptomatische) geneesmiddelen worden bewezen.

Angelman

Hoe urgent het is om oplossingen te vinden voor zeldzame genetisch bepaalde aandoeningen, bleek uit de indrukwekkende lezing over het Angelmansyndroom. Spreker was prof. Rob Heethaar, voorzitter van de oudervereniging Angelman Syndroom Nederland en grootvader van een meisje met Angelman. De symptomen bij deze aandoening variëren, maar belangrijke kenmerken zijn dat de patiënt niet kan praten en moeilijk kan communiceren, meestal ernstig mentaal beperkt is, problemen heeft met de motoriek, zich vaak verslikt en vaak slaapstoornissen heeft. Kinderen met het Angelman syndroom zijn volgens Heethaar vaak vrolijk en sociaal en kunnen ook goed contact maken met dieren.

De onderliggende genetische afwijking is goed bekend en verschillende behandelingen worden momenteel onderzocht. Het probleem daarbij is dat de diagnose vaak gesteld wordt op het moment dat de hersenen al ver ontwikkeld zijn. Veel ouders vragen zich dan ook af wat in het beste geval de uitkomsten zijn en of behandeling wel in het belang van hun kind is. Welk symptoom het belangrijkste is, is ook niet voor iedereen hetzelfde. Eén ding is duidelijk: het zijn de ouders of verzorgers die moeten beslissen, want het kind zelf is niet in staat om te overzien en te bespreken wat diens voorkeuren zijn.

Onontgonnen terrein

De discussie in het panel maakte opnieuw duidelijk hoeveel openstaande vragen er nog zijn rond deze nieuwe behandelingsvorm. Bestaande regelgeving biedt weinig houvast en het is dus aan onderzoekers, behandelaars, ethici en uiteraard de (ouders van) patiënten om in het individuele geval te bepalen wat wenselijk en wijs is. Er bestaat in Europa en binnen Nederland veel kennis die als basis kan dienen voor deze afwegingen. Ook hebben enkele umc's in principe de faciliteiten om ASO's te ontwikkelen, te toetsen en te produceren. Zo kan ook de beschikbaarheid en de betaalbaarheid van deze aanpak goed beheerst worden. In de komende jaren zal duidelijk worden wat de plaats en de rol zullen worden van op maat gemaakte antisense oligonucleotiden bij de behandeling van patiënten met (zeldzame) genetische afwijkingen.

'Er moeten noodzakelijke stappen doorlopen worden om vast te stellen of het middel effect kan hebben, en om de risico's zoveel mogelijk te beperken.'

Gentherapie: hoop en vrees voor erfelijke hersenaandoening

De mogelijkheden voor gentherapie voor de behandeling van erfelijke aandoeningen zijn in de afgelopen decennia geleidelijk gegroeid. Nederland speelt een belangrijke rol bij de ontwikkeling van nieuwe vormen van gentherapie, onder meer voor ernstige hersenaandoeningen zoals frontotemporale dementie. Wat zijn de mogelijkheden, de risico's en wat is het optimale moment om mee te doen?

- Dilemma: 'ongeoorloofde belasting' of 'enige mogelijkheid'?
- Discussierichting: 'patient involvement' voorbij 'patient participation' en 'shared decision-making'
- Onderzoek: Gentherapie bij de behandeling van frontotemporale dementie
- Onderzoeker/Spreker: Yolande Pijnenburg (Amsterdam UMC)
Industrie: Melvin Evers (UniQure)
Commissielid: Martine de Vries

Het is bijna niet voor te stellen hoe het is om te weten dat je in de toekomst dezelfde erfelijke hersenaandoening krijgt als je vader of moeder. Je hebt dan immers van dichtbij gezien hoe iemand verandert en wat dit betekent voor de omgeving. Het moet dan ook hoopgevend zijn dat er gewerkt wordt aan behandelingen zoals gentherapie. Die mogelijkheid roept echter nieuwe vragen op: Wat zijn de risico's? Wat is het juiste moment? Kom ik daarna nog wel in aanmerking voor andere experimentele behandelingen? En hoe krijgen ze dat gen op de juiste plek in het lichaam? In de voordrachten en de paneldiscussie kwamen deze en andere vragen aan de orde.

Verlies van sociale cognitie

Frontotemporale dementie (FTD) is een relatief onbekende hersenaandoening, die waarschijnlijk meer voorkomt dan men tot dusver dacht. Deze vorm van dementie is vaker erfelijk dan andere vormen. De Amsterdamse hoogleraar neurologie prof. Yolande Pijnenburg, medisch directeur van het

Alzheimercentrum in de hoofdstad, besprak het ziektebeeld en vertelde over een onderzoek naar genterapie waarbij haar onderzoekscentrum betrokken is.

Er bestaan veel verschillende verschijningsvormen van FTD, zowel op het niveau van ziekteverschijnselen als in de veranderingen in de hersencellen, als ook in de onderliggende (genetische) oorzaak. In veel gevallen zijn er geen objectieve metingen (biomarkers) om de diagnose te bevestigen. Daardoor wordt de diagnose vaak laat gesteld. De patiënt zelf heeft vaak (vrijwel) geen inzicht in de eigen ziekte en dus ook geen klachten. Verlies van sociale cognitie, zoals empathie, is een van de eerste verschijnselen. Voor de omgeving van de FTD patiënt kan de ziekte een grote belasting zijn.

Genterapie bij FTD

Pijnenburg besprak drie genen die betrokken kunnen zijn bij het ontstaan van FTD. Mutaties in deze genen komen wereldwijd in verschillende mate voor. Vervolgens ging zij dieper in op behandelingen die gericht zijn op een van deze genen, het GRN gen voor (pro)granuline. Het einddoel is voorkomen dat mensen met het gen voor een erfelijke vorm van FTD (gendragers) de ziekte krijgen. Zolang er echter nog geen effectieve genterapie beschikbaar is, richt het onderzoek zich vooral op gendragers bij wie zich al ziekteverschijnselen voordoen. Er zijn twee geneesmiddelen in ontwikkeling die de beschikbaarheid van (pro)granuline in het brein beïnvloeden. De eerste resultaten lijken gunstig, bij een aanvaardbaar bijwerkingenprofiel. Genterapie is eveneens gericht op het verhogen van (pro)granuline-activiteit in het voorste gedeelte van de hersenen, waar FTD zich vooral manifesteert.

Toediening

Pijnenburg beschreef drie verschillende genterapiestudies die momenteel worden uitgevoerd bij mensen met bewezen FTD-GRN (frontotemporale dementie als gevolg van een mutatie in het granuline-gen). In alle drie studies tracht men via een virale vector (onschuldig dragervirus) een functionerend GRN-gen te introduceren in de aangedane hersencellen. Om zoveel mogelijk van de vector op de juiste plaats te krijgen, wordt deze in de hersenen zelf toegediend. In twee studies gebeurt dit via het hersenvocht, in een derde studie (de ASPIRE-trial) wordt de vector toegediend in de thalamus, een centrale hersenstructuur die in nauwe relatie staat tot de voorste hersenkwabben.

Pijnenburg is betrokken bij de inclusie van patiënten in de ASPIRE-studie. De preklinische proeven met deze vector zijn veelbelovend. In proefdieren reist het genezende virus inderdaad van de thalamus naar de voorste hersenkwabben, waar het zorgt voor een actief GRN-gen. De vector is zo ontworpen dat deze een voorkeur heeft voor hersencellen, en voorzien van een promotor (gen dat zorgt dat een ander gen wordt afgelezen) die specifiek is voor hersenweefsel.

Grote impact

Deelnemen aan de studie vraagt nogal wat van de patiënt. Het toedienen van de vector in de thalamus diep in de hersenen vereist grote precisie en moet heel voorzichtig gebeuren, om te voorkomen dat de thalamus beschadigd wordt. Het wordt uitgevoerd in Polen of Engeland, waar neurochirurgen voldoende ervaring hebben met deze procedure. Er kunnen complicaties optreden, zoals een afweerreactie door de vector. Bovendien betekent deelname aan de studie dat de patiënt gedurende een aantal jaren niet in aanmerking komt voor andere behandelingen van FTD.

Als het lukt om dankzij de genterapie het gehalte aan (pro)granuline in de voorste hersenkwabben te verhogen, is nog niet zeker dat dit ook zorgt voor het stoppen of vertragen van het ziekteproces. De effecten van deze onomkeerbare behandeling op de lange termijn zijn al helemaal lastig in te schatten. En dan is er voor de verschillende studies op het gebied van genterapie voor FTD-GRN nog een ander probleem: er zijn te veel studies voor het beperkte aantal patiënten die in aanmerking komen. Het samenstellen van een controlegroep van mensen die geen behandeling krijgen, wordt zo

mogelijk nog lastiger. Maar zoals Pijnenburg aan het eind van haar presentatie duidelijk maakte: de impact van FTD is zo groot, dat de inspanningen om deze ziekte te genezen en uiteindelijk zelfs te voorkomen zeer de moeite waard zijn.

Veel nieuwe gentherapieën

FTD is zeker niet de enige neurologische aandoening waarvoor gentherapieën in ontwikkeling zijn. Onderzoeker dr. Melvin Evers van het Amsterdamse gentherapiebedrijf UniQure toonde in zijn presentatie een overzicht met vele tientallen producten van uiteenlopende bedrijven, onder meer gericht op hersenziekten, spierziekten, oogziekten en stofwisselingsziekten. Evers was vooral gericht op 'klassieke' gentherapie, waarbij een werkzaam gen via een vector in cellen geïntroduceerd wordt en daar in de celkern tot expressie wordt gebracht ('vertaald' in mRNA en uiteindelijk in een eiwit). De ontwerpers hebben daarbij tegenwoordig de keuze uit een aantal verschillende gemodificeerde virussen, elk met een eigen voorkeur voor specifieke weefsels. Evers liet zien hoe vervolgens ook de toedieningsweg van invloed is op het weefsel waarin het gen vooral terechtkomt. Na toediening via het bloed komt een virus met voorkeur voor zenuwweefsel op andere plaatsen terecht dan wanneer het in de hersenen of laag in het ruggenmergvocht wordt toegediend.

Ernstige aandoeningen

Evers beschreef enkele gentherapeutische producten voor neurologische aandoeningen die zijn bedrijf momenteel in ontwikkeling heeft, voor patiënten met erfelijke aandoeningen zoals spinale spieratrofie, de ziekte van Sanfilippo type B, temporaalkwab-epilepsie en de ziekte van Huntington. Het betreft ernstige invaliderende ziekten, waartegen tot dusver geen kruid gewassen was, waarbij de eerste onderzoeksresultaten hoopgevend zijn.

Uiteindelijk is volgens Evers het doel om gentherapie voor veel bredere doelgroepen te ontwikkelen. Hij verwacht dat gentherapie in de toekomst ook inzetbaar wordt voor aandoeningen die door meer dan één enkel gen veroorzaakt worden. Dat vraagt om producten die zich gemakkelijker door de hersenen verspreiden en die liefst via een injectie of infuus kunnen worden ingezet. Schaalvergroting in de productie is daarbij een noodzakelijke voorwaarde om deze behandelingen betaalbaar aan grote groepen patiënten te kunnen aanbieden.

Opties openhouden

De problematische aspecten die in de inleidingen al naar voren waren gekomen, bepaalden de discussie in het panel. Daarin zaten naast de beide sprekers ook dr. Rob Haselberg die werkt als gentherapie-onderzoeker bij Vector-Y en tevens bestuurslid is van de Huntingtonvereniging en prof. Martine de Vries (LUMC), ethicus, kinderarts en CCMO-lid. Haselberg legde uit dat hij zelf nog lang niet in aanmerking komt voor de experimentele gentherapie met de ziekte van Huntington, en ook nog niet zeker weet of hij daaraan mee zou doen. Het eenmalige en onomkeerbare karakter van de behandeling weegt daarbij voor hem zwaar. 'Ik houd mijn opties graag open', aldus Haselberg, 'en als ik eenmaal kies voor gentherapie, zijn alle opties afgesloten. Maar ik ben nu nog in fase één van de ziekte en pas in fase vier zou ik in aanmerking komen - misschien dat ik er dan anders over denk'.

Zorgvuldige afweging

De Vries vertelde over de moeilijke afwegingen binnen de CCMO rond de ASPIRE-trial voor frontotemporale dementie (FTD) die centraal stond in de presentatie van Pijnenburg. Zo is lang gesproken over het juiste moment in het ziekteproces om deze experimentele behandeling toe te passen. Bij iemand die nog geen klachten heeft, wegen de risico's niet op tegen de onzekere voordelen. Bovendien is het ziektebeeld zo wisselend, dat het moeilijk is om vast te stellen wat het effect is van de behandeling. Iemand die al vergevorderde FTD heeft, kan al niet meer zelfstandig beslissen over deelname aan deze studie. Maar bij iemand die al wel klachten heeft, leidt de

behandeling in het beste geval tot het stoppen van de achteruitgang. Iemand moet dan dus verder leven met beperkingen. Andere moeilijke afwegingen betroffen de mate waarin de patiënt belast wordt doordat deze naar Polen of Engeland moet reizen voor de toediening in de thalamus. En dan is er nog een (theoretisch) risico op het ontstaan van hersentumoren. 'Het was geen makkelijke beslissing, maar uiteindelijk hebben we toch het groene licht gegeven. Het fijne van werken in de CCMO is, dat je omgeven bent met verschillende deskundigen, dat je gezamenlijk tot een zorgvuldige afweging kunt komen', aldus De Vries.

'Gentherapie wordt mogelijk in de toekomst ook inzetbaar voor aandoeningen die door meer dan één enkel gen veroorzaakt worden'

Kunstmatige intelligentie: kansen en risico's in zorg en preventie

In de afgelopen jaren is het enthousiasme over kunstmatige intelligentie (AI) en *machine learning* sterk toegenomen. Geautomatiseerde systemen en robots zouden in de nabije toekomst oplossingen kunnen bieden voor de knelpunten in preventie en zorg. Dat roept echter wel belangrijke vragen op, onder meer op het gebied van verantwoordelijkheid, aansprakelijkheid en privacy. Stof voor een levendige discussie.

- Dilemma: 'droomscenario's' of 'doemscenario's'?
- Discussierichting: betrouwbaarheid, vertrouwelijkheid, verantwoordelijkheid, controleerbaarheid etc.
- Onderzoek: Customised treatment for heart failure patients through the use of AI
- Onderzoekers/Sprekers: Bram van Ginneken (Radboudumc)
Christiaan Vinkers (Amsterdam UMC)
Commissielid: Corrette Ploem

Voor fysisch prof. Bram van Ginneken (Radboudumc Nijmegen) lijkt het geen twijfel: AI is een onmisbare oplossing voor het steeds ernstiger personeelstekort in de zorg. Het probleem is bekend: waar in de jaren '70 van de vorige eeuw nog maar één op twaalf mensen in de zorg werkzaam waren, is dat nu al één op zes en dit aandeel zou in de komende drie decennia moeten groeien naar één op drie om te voldoen aan de groeiende zorgvraag en de krimpende beroepsbevolking in een verouderende samenleving. Geen houdbare situatie, want er zijn ook nog veel andere beroepen die vervuld moeten worden om de samenleving en de economie draaiende te houden. Van Ginneken plaatste daar een ander plaatje naast: terug naar de één op twaalf, waarbij de overige taken vervuld worden door computers en robots. AI dus.

Toegenomen rekenkracht

Van Ginneken gaf toe dat hij niet altijd zo optimistisch is geweest over de mogelijkheden van AI bij de automatisering in zijn eigen vakgebied, de beeldanalyse. Voorspellingen dat computers het menselijke brein zouden gaan overtreffen, deed hij af als sciencefiction. Daar kwam verandering in door de groeiende successen van de benadering die bekendstaat als *machine learning*, die gebruik maakt van zogeheten neurale netwerken. In de late jaren '90 konden deze nog niet veel meer dan geschreven getallen herkennen in piepkleine plaatjes. Niet bepaald een aanpak die interessant klinkt voor de analyse van complexe beelden zoals röntgenfoto's en weefselcoupes.

De grote verandering kwam niet door slimmere software. Het belangrijkste is dat het computersysteem over voldoende rekenkracht beschikt. Vervolgens moet het systeem getraind worden met zorgvuldig geselecteerde voorbeelden, bijvoorbeeld met ladingen röntgenfoto's van mensen met en zonder tuberculose. In een serie stappen bepaalt het netwerk dan hoe die afbeeldingen gefilterd moeten worden, zodat zij in het ideale geval in twee bakjes terechtkomen: wel of geen tuberculose. Van

Ginneken en zijn collega's ontwikkelden zo'n systeem, dat met name van grote waarde kan zijn in landen waar te weinig geschoold personeel is voor het beoordelen van röntgenfoto's.

Beelden

Zijn groep ontwikkelde een vergelijkbare analyse voor microscooppreparaten van weefsel dat weggenomen is bij patiënten met kanker. Patholoog dr. Peter Bult van het Radboudumc geloofde er niet zo in, na jaren van zulke beloftes van geautomatiseerde beeldanalyse. Van Ginneken vroeg hem om microscoopglasjes waarop volgens Bult geen kankercellen te zien waren. Het systeem vond in een aantal ervan wel degelijk kleine klompjes kankercellen. Bult was op slag bekeerd en vindt nu dat het onverantwoord is om de computer niet te laten meekijken met de patholoog. Vele andere voorbeelden die Van Ginneken presenteerde, laten zien dat AI-systemen nu al vaak de mens de baas zijn op het gebied van beeldanalyse.

ChatGPT als collega

Datzelfde geldt in toenemende mate voor het destilleren van relevante informatie uit tekst. En dat is uiteraard van groot belang in de zorg, waar veel relevante informatie ligt opgeslagen in dossiers in zogeheten vrije tekstvelden. Ook hier kunnen de toegenomen rekenkracht van computers en de opkomst van taalmodellen zoals ChatGPT doorbraken opleveren. Het team van Van Ginneken deed onlangs een pilot waarin ChatGPT gevraagd werd om aan de hand van de tekst in het medische dossier te komen tot een afweging over mogelijke diagnoses (een differentiaaldiagnose), compleet met uitleg over de verschillende opties. Het taalmodel ChatGPT presteerde ongeveer net zo goed als (ervaren) artsen, zonder dat voor deze toepassing een AI-systeem getraind hoefden te worden.

Op AI gebaseerde systemen presteren anno 2024 dus al behoorlijk goed in de analyse van diagnostische beelden en van de verslagen van het gesprek met de patiënt en het lichamelijk onderzoek. Van Ginneken verwacht dat rond 2030 AI-gebaseerde robots in staat zullen zijn om multimodale input (spraak, tekst, beelden, video en sensordata) te integreren, erop te reflecteren aan de hand van (online) kennis en output te leveren in de vorm van spraak, tekst en bewegingen. Kortom, de robots van de nabije toekomst zijn in principe in staat om een waardevolle bijdrage te leveren naast artsen, verpleegkundigen en andere zorgverleners van vlees en bloed. In sommige opzichten, bijvoorbeeld waar het gaat om beeldanalyse en diagnostiek, kunnen zij zelfs superieur zijn aan hun ademende collegae. Van Ginneken stelde dan ook de prikkelende vraag in hoeverre het ethisch is om bijvoorbeeld in de radiodiagnostiek géén gebruik te maken van een AI-systeem.

Toegang tot wetenschappelijke kennis

Psychiater prof. Christiaan Vinkers (Amsterdam UMC) presenteerde AI als mogelijke oplossing voor een ander modern probleem: de gigantische stapel wetenschappelijke publicaties, waaraan elk jaar 1 miljoen nieuwe artikelen worden toegevoegd. Zelfs voor superspecialisten is het onmogelijk om alles te lezen wat er op hun vakgebied verschijnt. Het maken van een kennissynthese als basis voor een richtlijn of een nieuw onderzoek kost dan ook erg veel tijd en energie. Patiënten of familieleden die kennis willen nemen van relevante vakliteratuur, worden bovendien afgeschrikt door de ontoegankelijke formulering van deze publicaties. Zij zoeken daardoor eerder kennis op online discussiefora, waar de kwaliteit van de informatie zeer wisselend is.

Vinkers liet zien dat AI-gebaseerde toepassingen zoals het programma EvidenceHunt, waarbij hij zelf betrokken is, aanzienlijk beter werkt dan PubMed in het filteren van relevante informatie. Het is zelfs in staat om in zeer korte tijd het grootste deel van de studies te vinden in de Cochrane reviews, die in een proces van vele maanden tot stand komen. Voor een eerste snelle verkenning of een literatuurstudie is AI dus nu al een zeer waardevol hulpmiddel. Dit zal in de toekomst alleen maar verbeteren. Vinkers is ook betrokken bij een project binnen de Nationale Wetenschapsagenda, dat gericht is op de preventie van stress. De hoop is dat AI burgers kan helpen om signalen van stress

bijtijds te herkennen en zo stressgerelateerde problematiek zoals burn-out en depressie te voorkomen.

Beperkingen

In de paneldiscussie kwamen ook de nadelen en beperkingen van AI aan de orde, mede aan de hand van vragen uit het publiek en kritische opmerkingen van panellid prof. Corrette Ploem (bijzonder hoogleraar Recht, zorgtechnologie en geneeskunde aan de Universiteit van Amsterdam en lid van de CCMO). Een bekend probleem van AI modellen is bijvoorbeeld dat deze niet altijd bruikbaar zijn buiten de context waarin zij getraind zijn. Een model dat heel goed in staat is om röntgenfoto's in ziekenhuis A te beoordelen, is niet zonder toetsingsprocedure inzetbaar in ziekenhuis B. Als het systeem getraind is op dermatologische afwijkingen van mensen met een witte huid, is het vaak minder goed in staat om zulke afwijkingen te beoordelen bij mensen met een getinte huid. Regelgeving voor AI, met name in de zorg, zou moeten eisen dat het systeem zelf 'ziet' dat de data die het krijgt aangeboden afwijken van het soort data waarmee het getraind is. De kwaliteit van de data waarmee het systeem getraind is, is verder natuurlijk bepalend voor de kwaliteit van de uitkomsten.

Privacy en kostenbesparing

Ondanks het enthousiasme van de twee inleidende sprekers gebeurt er in de dagelijkse praktijk nog niet zo heel veel met AI-gebaseerde expertsystemen. Zowel de radiologische systemen die Van Ginneken beschreef, als predictiemodellen in andere vakgebieden zoals de psychiatrie spelen nog nauwelijks een rol in de zorg. Ziekenhuizen en maatschappen van specialisten investeren blijkbaar niet graag in systemen die de zorg goedkoper zouden kunnen maken. En dat is logisch, want ze hebben geen enkele *incentive* om dat te doen, stelde Van Ginneken vast.

Privacy is een ander punt van aandacht. Niemand weet zeker wat aanbieders van taalmodellen zoals ChatGPT doen met de data die de gebruiker uploadt. Het is dus nu nog niet mogelijk om op ChatGPT gebaseerde systemen in te zetten in de zorg en standaard zorgdata te uploaden. Dit probleem zal waarschijnlijk in de nabije toekomst worden opgelost, maar verdient wel aandacht. Ploem vroeg daarnaast aandacht voor de bredere context waarin AI wordt ingezet en wat de kosten zijn voor de samenleving en het klimaat. Daarover is op dit moment nog niet veel te zeggen, maar het zijn wel belangrijke punten van aandacht. AI kost (veel) rekenkracht en dus energie. De impact van deze technologie op maatschappij en zorgpraktijk is ook moeilijk te voorspellen. Sommige mensen zullen blij zijn als zij dankzij AI meer tijd overhouden voor hun naasten, hun tuintje of dat goede boek, anderen maken zich zorgen over het verlies aan zingeving en sociaaleconomische status als computers en robots hun baan overnemen.

Verantwoordelijkheid

Ploem ging uitgebreid in op de aansprakelijkheidsaspecten van AI-technologie. Net als bij andere hulpmiddelen en ondersteunend personeel zal het in principe de arts zijn die verantwoordelijk blijft voor beslissingen die op grond van AI genomen worden. Daar zijn echter grenzen aan, als de arts redelijkerwijs meent te kunnen vertrouwen op een apparaat, kan de verantwoordelijkheid bij de leverancier komen te liggen. Zodra besluitvormingssystemen een grotere rol krijgen, zullen zij op dezelfde manier beoordeeld moeten worden als geneesmiddelen en medische apparatuur. Ploem vond het belangrijk dat daarbij gelet wordt op zowel onderbehandeling als nodeloze medicalisering ten gevolge van geautomatiseerde besluitvorming. In de levendige discussie werd duidelijk dat ook deze innovatieve technologie kansen biedt voor verbetering van de zorg, maar ook ethische, juridische en andere vragen oproept die niet allemaal op een vrijdagmiddag te beantwoorden zijn.

'Zodra besluitvormingssystemen een grotere rol krijgen, zullen zij op dezelfde manier beoordeeld moeten worden als geneesmiddelen en medische apparatuur.'

Bijlage II: Commissie en bureau

In dit deel van het jaarverslag vindt u de ontwikkelingen en mutaties van de commissie, het bureau en de waarnemers van VWS. De huidige samenstelling van de commissie, het bureau en de huidige waarnemers van VWS vindt u op de webpagina Organisatie.

Commissie in 2024

Beëindiging

Van onderstaande commissieleden is het lidmaatschap beëindigd in 2024:

Naam	Functie	Expertise	Datum aanvang lidmaatschap	Datum beëindiging lidmaatschap
Prof. dr. ir. J.H.L.M. (Hans) van Bokhoven	Fundamenteel wetenschapper	moleculaire neurogenetica	01-05-2012	01-05-2024

Benoeming

De volgende leden zijn in 2024 benoemd als lid van de commissie:

Naam	Functie	Expertise	Datum aanvang lidmaatschap
Dr. T.J. (Thijs) Giezen	ziekenhuisapotheker	Farmacie	01-02-2024
Dr. J.Y. (Jolande) Vis	Deskundige medische hulpmiddelen voor in-vitro diagnostica	Klinische chemie	01-12-2024

Herbenoeming

Onderstaande commissieleden zijn herbenoemd in 2024:

Naam	Functie	Expertise	Datum aanvang lidmaatschap	Datum herbenoeming
Prof. dr. J.G. Anske van der Bom	Methodoloog	Klinische epidemiologie	01-01-2020	01-1-2024
Prof. dr. J.J. (Jan) van Bussbach	Gedragswetenschapper	Medische psychologie	01-02-2020	01-02-2024
Prof. dr. J.G.W. (Jos) Kosterink	Klinisch farmacoloog	Ziekenhuisfarmacie/ klinische farmacie	01-09-2016	01-09-2024
Prof. dr. C.N.L. (Chris) Olivers	Gedragswetenschapper	Experimentele en toegepaste psychologie	01-01-2020	01-1-2024

Prof. dr. Ir. R.M. (Ruud) Verdaasdonk	Deskundige medische hulpmiddelen	Health technology implementation	01-02-2020	01-02-2024
Prof. dr. H. (Hester) Vermeulen	Verplegingswetenschapper	Verplegingswetenschap	01-02-2016	01-02-2024

Bureau van de CCMO in 2024

In onderstaande tabellen vindt u voor de afgelopen drie jaar de personeelsmutaties van het bureau van de CCMO in gesaldeerde fte en absolute aantallen. Dit betreft vast personeel; uitzendkrachten, gedetacheerden en overige externe inhuur zijn hier niet in meegenomen.

Aantal fte

	2022	2023	2024
Aantal fte per 01-01	29,1	34,6	47,85
Aantal fte per 31-12	34,6	47,85	66,2
Mutatie in %	19%	38,3%	38,3%

Aantal medewerkers

	2022	2023	2024
Aantal medewerkers per 01-01	32	38	52
Aantal medewerkers per 31-12	38	52	71
Mutatie in %	19%	36,8%	36,5%

Bijlage III: Overzicht van door de CCMO beoordeelde protocollen

Legenda en toelichting

Dossiernummers die starten met “NL” zijn dossiers die onder de WMO beoordeeld zijn. Sinds 31 januari 2023 is de CTR van kracht voor geneesmiddelenonderzoek; dossiernummers die starten met een jaartal zijn onder de CTR beoordeeld.

Beoordelingsrol Nederland:

RMS	Reporting Member State
MSC	Member State Concerned
RMS-nat	RMS nationaal
RMS-multi	RMS multinationalaal
MSC-multi	MSC multinationalaal

Extra toelichting: de RMS is de lidstaat die de beoordeling van de studie coördineert, eventueel met andere deelnemende lidstaten in het geval van een multinationale studie; MSC lidstaten zijn landen, anders dan de RMS, die ook deelnemen aan de studie.

Categorieën CCMO-studies:

1. Onderzoek met gentherapie, GGO's, oligonucleotiden en overige middelen die het functioneren van erfelijk materiaal beïnvloeden
2. Celtherapie onderzoek
3. Ongeregistreerd profylactisch vaccin onderzoek
4. Onderzoek met zwangere en/of borstvoeding-gevende vrouwen
5. Onderzoek met geslachtcellen en/of embryo's
6. Minderjarig en wilsonbekwaam niet-therapeutisch onderzoek
7. Overig CCMO-onderzoek (bijv. onderzoek met levende micro-organismen of fagentherapie)
8. Onderzoek met niet-geregistreerde medische hulpmiddelen en/of *in vitro* diagnostica

Bijlage IIIa: Onderzoeksprotocollen beoordeeld door de CCMO met een positief besluit

Dossiernummer	Beoordelingsrol Nederland	Studietitel	Categorie
2022-500306-17-00	MSC-multi	A multi-center, randomized, active controlled clinical trial to evaluate the efficacy and safety of OTL-203 in subjects with mucopolysaccharidosis type I, Hurler syndrome (MPS-IH) compared to standard of care with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT)	1,2
2022-500747-21-00	RMS-multi	Long-term Extension Study for Participants with Geographic Atrophy (GA) Secondary to Age-related Macular Degeneration (AMD) in JNJ-81201887 Parent Clinical Studies	1
2022-501694-39-01	RMS-nat	A Prospective Study Comparing [18F]mFBG PET-CT to [123I]mIBG Scanning in Neuroblastoma	6
2022-502135-19-00	MSC-multi	A randomized double-blind, placebo-controlled, multicenter trial assessing the impact of lipoprotein(a) lowering with pelacarsen (TQJ230) on the progression of calcific aortic valve stenosis [Lp(a)FRONTIERS CAVS]	1
2022-502629-16-00	RMS-multi	A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Nipocalimab in Pregnancies at Risk for Severe Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn (HDFN).	4
2022-502910-10-00	MSC-multi	A Global, Phase 1/2, Open-label, Dose Optimization Study to Evaluate the Safety, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics of mRNA-3927 in Participants with Propionic Acidemia	1,6
2022-502963-39-00	MSC-multi	A Phase 1/2, adaptive, open-label, single ascending dose to multiple ascending dose study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of mRNA-3745 in participants with glycogen storage disease type 1a (GSD1a), followed by an open-label extension	1,6
2022-502972-22-00	MSC-multi	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of VE303 for Prevention of Recurrent Clostridioides difficile Infection: The RestoratiVE303 Study	1,3,7
2023-503281-23-00	RMS-multi	A seamless Phase I/II trial with an initial open-label dose escalation part and a subsequent randomised, double-blind, placebo-controlled expansion part to evaluate the safety, tolerability,	1

		and efficacy of a single dose of BI 3720931, an inhaled lentiviral vector gene therapy, in adult people with cystic fibrosis who are ineligible for CFTR modulators (Lenticlair™ 1)	
2023-503765-37-00	RMS-multi	An Extension Study Assessing the Long-term Safety and Efficacy of Etranacogene Dezaparvovec (CSL222) Previously Administered to Adult Male Subjects with Hemophilia B	1
2023-504909-37-00	RMS-multi	A clinical trial to evaluate the long-term safety and durability of efficacy of BI 3720931, an inhaled lentiviral vector gene therapy, after single dose administration in a previous clinical trial in people with cystic fibrosis rolled-over from a previous clinical trial with BI 3720931 (Lenticlair™-ON).	1,4
2023-505262-28-00	RMS-multi	A Phase 1 Trial of the Menin Inhibitor Ziftomenib in Combination with Chemotherapy for Children with Relapsed/Refractory KMT2A-rearranged, NUP98-rearranged, or NPM1-mutant Acute Leukemia	6
2023-505704-30-00	RMS-nat	A Phase 1b/2 Open-label Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Exploratory Efficacy Following ABBV-CLS-7262 Administration in Adult and Pediatric Subjects with Vanishing White Matter Disease	6
2023-506028-10-00	RMS-multi	A Phase 1/2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Single- and Multiple-dose Escalation Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of VX-670 in Adult Subjects with Myotonic Dystrophy Type 1	1
2023-506240-16-00	RMS-multi	A Phase 1/2, Open-label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics (PK) of Luveltamab Tazevibulin (STRO-002) in Infants and Children < 12 years of age with CBFA2T3::GLIS2 Acute Myeloid Leukemia (AML)	6
2023-506267-33-00	MSC-multi	A Phase 1b Multicenter, Open-label, Study of JNJ-90014496, an Autologous CD19/CD20 Bi-specific CAR-T Cell Therapy in Adult Participants with Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma	1,2
2023-506301-20-00	MSC-multi	A Multicenter, Open-label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Effect on Seizures and Behavioral Symptoms of Radiprodil in Patients with Tuberous Sclerosis Complex (TSC) or Focal Cortical Dysplasia (FCD)	6

		Type II.	
2023-506327-29-00	MSC-multi	A Phase 3 Randomized Double-blind Study of Adjuvant Pembrolizumab With or Without V940 in Participants With Resectable Stage II to IIIB (N2) NSCLC not Achieving pCR After Receiving Neoadjuvant Pembrolizumab With Platinum-based Doublet Chemotherapy (INTerpath-009)	1
2023-506348-17-00	MSC-multi	A single-arm, multi-center, open-label Phase II study to determine the safety and efficacy of MB-CART2019.1 in pediatric subjects with relapsed/refractory (r/r) mature B-cell neoplasms who have relapsed after one or more prior therapies, including subjects with primary refractory disease	1,2
2023-506394-35-02	RMS-nat	Phase Ia/b double-blind, placebo-controlled, dose escalating safety study of detoxified Shigella flexneri 2a Artificial Invasin Complex (InvaplexAR-Detox) vaccine formulated with and without dmlT adjuvant given intramuscularly to healthy adults in the Netherlands and Zambia	3
2023-506400-99-00	MSC-multi	Phase II randomized study evaluating a Pragmatic approach to Adoptive Cell Therapy (ACT) using an IL2 analog (ANV419) vs High dose IL2 after Tumor Infiltrating Lymphocytes (TIL) Therapy in patients with melanoma, NSCLC and cervical cancer. The PragmaTIL	2
2023-507178-41-00	RMS-multi	LIGHTBEAM-U01-Substudy 01A: A Phase 1/2 Substudy to Evaluate the Safety and Efficacy of Zilovetamab Vedotin in Pediatric and Young Adult Participants with Hematologic Malignancies or Solid Tumors.	1,6
2023-507311-35-00	RMS-multi	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Afamelanotide in Patients with Erythropoietic Protoporphyrin (EPP).	6
2023-507717-94-00	RMS-multi	A multicentre, intra-patient randomised controlled Phase III study to confirm the efficacy and safety of denovoSkin™, a bilayer engineered collagen-based skin graft composed of autologous fibroblasts and keratinocytes, for the treatment of patients with deep partial and full-thickness burns	2
2023-507763-18-01	RMS-nat	Progesterone for prEventing Preterm births in women with PlacEnta pRevia (PEPPER-trial)	4,5
2023-508139-29-00	MSC-multi	An Open-Label, Multicenter, First-in-Human, Phase 1 Dose Escalation and Multicohort Expansion Study of INBRX-109 in Subjects with Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors, Including Sarcomas.	6

2023-508157-15-01	RMS-nat	An Open Label Study to Evaluate the Safety and Immunogenicity of 2 Doses of 100µg BG505 SOSIP.664 gp140 Vaccine, Adjuvanted, given to a Population of Adults in Good General Health Who have Received 3 doses of 300µg BG505 SOSIP. GT 1.1 gp140 Vaccine, Adjuvanted	3
2023-508558-25-01	RMS-nat	D-Sense 2 - Immune intervention with proinsulin-peptide pulsed tolerogenic dendritic cells in type 1 diabetes A phase 1b safety and immunological effectivity study.	2
2023-509023-40-00	MSC-multi	A RANDOMIZED PHASE II, DOUBLE-BLIND, MULTICENTER STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF AUTOGENE CEVUMERAN PLUS NIVOLUMAB VERSUS NIVOLUMAB AS ADJUVANT THERAPY IN PATIENTS WITH HIGH-RISK MUSCLE-INVASIVE UROTHELIAL CARCINOMA	1
2023-509190-23-00	MSC-multi	J3L-MC-EZEF:A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Effect of Lepodisiran on the Reduction of Major Adverse Cardiovascular Events in Adults with Elevated Lipoprotein(a) who have Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease or Are at Risk for a First Cardiovascular Event – ACCLAIM-Lp(a)	1
2023-509256-34-00	RMS-multi	A Phase 1/2 Dose-Exploration and Dose-Expansion Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BEAM-302 in Adult Patients with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency (AATD)-Associated Lung Disease and/or Liver Disease	1
2023-509673-22-00	RMS-nat	Phase 1b study combining dinutuximab beta with induction chemotherapy regimens in patients with newly diagnosed high-risk neuroblastoma: SIOPEX-Pilot01	6
2023-509748-89-00	RMS-multi	A Phase 1/2a Dose-Escalating Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ARO-DUX4 in Adult Patients with Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy Type 1	1
2023-510150-17-00	MSC-multi	A Phase 2, adaptive, randomized, open-label, assessor-blinded active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of rapcabtagene autoleucl versus Standard of Care in patients suffering from systemic lupus erythematosus (SLE) with active, refractory lupus nephritis (LN).	1,2
2023-510173-34-00	RMS-multi	A long-term follow-up study for patients treated with Galapagos CAR T-cell therapies	2

2023-510196-59-00	MSC-multi	A Phase 3, open-label, randomized, controlled study to evaluate the immune response, safety and reactogenicity of RSVPreF3 OA investigational vaccine when co-administered with a COVID-19 mRNA vaccine (Omicron XBB.1.5) in adults aged 50 years and above.	1,3
2023-510219-20-00	MSC-multi	GSDIa Disease Monitoring Program	1,4
2023-510380-34-00	MSC-multi	A Phase II, multi-part, three-year, randomized, open-label, assessor-blinded, active-controlled, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of rapcabtagene autoleucl versus rituximab treatment in participants with severe refractory diffuse cutaneous systemic sclerosis	1,2
2023-510382-10-00	RMS-nat	Metformin for the prolongation of pregnancy in preterm preeclampsia: the PI-NL trial	4
2024-510581-17-00	RMS-multi	(ASK-CHF2-CS201) A Phase 2, adaptive, double-blinded, placebo-controlled, randomized, multicenter trial to evaluate the efficacy, safety and tolerability of intracoronary infusion of AB-1002 in adult subjects with New York Heart Association (NYHA) Class III heart failure and non-ischemic cardiomyopathy	1
2024-511184-28-00	RMS-multi	A Phase 2a, Randomized, Placebo-Controlled, Double Blind Multiple Ascending Dose Study in Patients with Cystic Fibrosis Carrying the 3849 +10 Kb C->T Mutation to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of SPL84	1
2024-511188-26-00	MSC-multi	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Anitocabtagene Autoleucl Versus Standard of Care Therapy in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	1,2
2024-511378-60-00	RMS-multi	A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Global Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intravenous AOC 1001 for the Treatment of Myotonic Dystrophy Type 1	1
2024-512169-15-00	RMS-multi	A Phase 1/2, Multicenter Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Biodistribution of RCT2100 with Single-Ascending Doses in Healthy Participants and Multiple-Ascending Doses and Proof-of-Concept in Participants with Cystic Fibrosis	1
2024-512651-20-00	RMS-multi	A Phase 2, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of RLYB212 in Pregnant Women at Higher Risk for	4

		HPA-1a Alloimmunization	
2024-512720-11-00	MSC-multi	A PIVOTAL, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND, MULTICENTER, INTERNATIONAL PHASE III CLINICAL TRIAL TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ALLO-APZ2-CVU ON WOUND HEALING OF THERAPY-RESISTANT NON-HEALING CHRONIC VENOUS ULCERS (CVU)	2
2024-513516-99-00	RMS-nat	(CoGa-Re) Durability of protection after single immunisation with genetically attenuated Plasmodium falciparum Δ mei2 (GA2) sporozoites – a follow-up, controlled human malaria rechallenge study	1,3,7
2024-514137-38-00	MSC-multi	A Phase 2, randomized, open-label, controlled study to evaluate the efficacy and safety of rapcabtagene autoleucel versus comparator in participants with severe refractory idiopathic inflammatory myopathies	1,2
2024-514871-17-00	RMS-nat	A DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, SINGLE AND MULTIPLE ASCENDING DOSE PHASE 1 STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETIC, AND PHARMACODYNAMIC PROFILE OF RES-010 IN HEALTHY, OVERWEIGHT, AND MODERATELY OBESE SUBJECTS	1
NL83125.000.23		Long-term follow-up of patients with spinal muscular atrophy Treated with OAV101 IT or OAV101 IV in Clinical Trials	1
NL83517.000.23		Moses II – Measuring Elecsys β -Amyloid (1-42) II and Phospho-Tau (181P) in CSF Samples supporting Phase 2 Clinical Trial of 247AD201 (BIIB080)	6
NL83678.000.24		A Pilot Study into the Use of Intraoperative Indocyanine Green Fluorescence Angiography in Young Infants & Neonates	6
NL84591.000.24		Short term variation analysis versus visual evaluation of cardiotocography in fetal growth restriction	4
NL84835.000.23		Utilization of the Navigate Anti-AAV9 Antibody Assay in Support of the Novartis' Clinical Studies: COAV101B12301 "STEER" and COAV101B12302 "STRENGTH"	1,8
NL85436.000.24		Validating and realising a clinically tested A-EMDR application for postpartum traumas	4
NL85463.000.24		Determination of the Claudin 6 Status Using the BioNTech Diagnostics CLAUDENTIFY® 6 IHC-Assay	1,8

		for the BNT142-01 study (Clinical Trial)	
NL85712.000.23		MASTER: A study on the effects of a parent training for toddlers with emotion dysregulation and an increased likelihood of developing ADHD	6
NL85997.000.24		Assessment of muscle properties in neuromuscular disorders: The muscle toolbox	6
NL86484.091.24		Optimizing parasite transmission to laboratory-reared mosquitoes following controlled human malaria infection with Plasmodium vivax asexual blood stage parasites in malaria-naïve healthy volunteers in the Netherlands	3
NL86724.000.24		Reference values for the Muscle Power Sprint Test (MPST) in children from the age of 5 up to and including 12 years	6
NL86996.000.24		A Multi-center, Clinical Performance Study for FNAIT Laboratory Screening Tests for RLYB212 Phase 2 Study (IPA2202)	4,8
NL87384.000.24		Is Rescue ICSI a useful tool in the routine IVF lab for patients undergoing total IVF fertilization failure?’	5
NL87518.000.24		Dietary protein provides building blocks for all human tissues: the metabolic fate of milk protein an explorative proof-of-principle study	6
2023-510063-35-00	MSC-multi	Phase 1/1b Study of the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Clinical Activity of RP-6306 Alone or in Combination with RP-3500 or Debio 0123 in Patients with Advanced Solid Tumors (MYTHIC Study)	6
2023-507220-23-00	MSC-multi	MAGNITUDE: A Phase 3, Multinational, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of NTLA-2001 in Participants with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy (ATTR-CM).	1
2023-507956-56-00	MSC-multi	Long-Term Follow-Up of Subjects Treated With NTLA-2002	1

Bijlage IIIb: Onderzoeksprotocollen beoordeeld door de CCMO zonder een besluit of met een negatief besluit

In 2024 zijn er tien studies waarvan de beoordeling wel gestart, maar niet afgerond, is. Meerdere oorzaken kunnen ten grondslag liggen aan teruggetrokken en niet-valide indieningen (technisch, inhoudelijk, sponsor-afhankelijk) en dit kan in iedere fase van het beoordelingsproces gebeuren. Niet-geautoriseerde studies hebben het volledige beoordelingstraject doorlopen en zijn met een negatief besluit afgerond.

Voor een deel van deze indieningen ontvangt de CCMO een herindiening, bij de CTR-studies herkenbaar door het volgnummer XXXX-XXXXXX-XX-01, die mogelijk wel weer positief beoordeeld is en in de tabel hierboven staat.

Niet-geautoriseerde studies

Dossiernummer	Beoordelingsrol Nederland	Studietitel	Categorie
2023-504307-88-00	MSC-multi	Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Nipocalimab in Reducing the Risk of Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia (FNAIT) in At-risk Pregnancies	5

Teruggetrokken of niet-valide studies

Dossiernummer	Beoordelingsrol Nederland	Studietitel	Categorie
2023-506273-36-00	MSC-multi	A Global Phase 3, Randomized, Open-label, Multi-center Trial Designed to Compare the Efficacy and Safety of Lisocabtagene Maraleucel vs Investigator's Choice Options (idelalisib + rituximab or bendamustine + rituximab) in Adult Participants with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL), Whose Disease Has Failed Treatment with Both BTKi and BCL2i Targeted Therapies (A Double Class Exposed Population)	1,2
2023-509816-27-00	RMS-nat	Sm-p80: Safety and Preliminary Efficacy of Sm-p80 + GLA-SE (SchistoShield®) Vaccine against Controlled Human Schistosome Infection in Healthy, Schistosoma-naïve Adults	3
2023-506394-35-01	RMS-nat	Phase Ia/b double-blind, placebo-controlled, dose escalating safety study of detoxified Shigella flexneri 2a Artificial Invasin Complex (InvaplexAR-Detox) vaccine formulated with and without dmLT adjuvant given intramuscularly to healthy adults in the Netherlands and Zambia	3
2023-508558-25-	RMS-nat	D-Sense 2 - Immune intervention with proinsulin-	2

00		peptide pulsed tolerogenic dendritic cells in type 1 diabetes A phase 1b safety and immunological effectivity study.	
2023-507477-18-00	MSC-multi	A Global Randomized Multicenter Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lisocabtagene Maraleucel (JCAR017/BMS-986387) to Standard of Care in Adults with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (TRANSFORM FL)	1,2

Colofon 2024

Redactie: Freek Bouricius / Louise Veltrop-Duits

Artikelen: Pieter van Megchelen

Infographics: AltijdZomer

Fotografie: Adobe Stock

Publicatiedatum: 13 maart 2025

Telefoon: 070 340 6700

E-mail: ccmo@ccmo.nl