Geachte heer Wiersema,

De Medisch Ethische Toetsingscommissie VU medisch centrum (bevoegd tot oordelen op grond van art. 2.2.a WMO) oordeelt positief over de uitvoering van het onderzoek met titel:

**ACTION-1: ACT guided heparinization during open abdominal aortic aneurysm repair, a randomised trial.**

Verrichter: Dijklander ziekenhuis (Hoorn en Purmerend)
Type onderzoek: Observationeel onderzoek (zonder invasieve metingen)
Subtype onderzoek: Onderzoek met een geneesmiddel

De goedkeuring van het protocol is gebaseerd op de documenten die in bijlage 1 zijn opgenomen.

Wij wijzen u erop dat **alle** onderzoekers die betrokken zijn bij de uitvoering van de studie (ook de onderzoekers in de deelnemende instellingen) op de hoogte moeten zijn van de laatste aanpassingen in het onderzoeksprotocol en eventuele appendices. Hiervan moet schriftelijk bewijs aanwezig zijn bij de onderzoeksdocumentatie.

- **Geen bezwaar Bevoegde Instantie (BI)**
  Het onderzoek mag pas van start gaan wanneer u van de BI (CCMO) een schriftelijke verklaring van geen bezwaar heeft ontvangen.
- **Toestemming raad van bestuur VUmc**
  Volledigheidshalve maken wij u erop attent dat het onderzoek pas mag worden uitgevoerd nadat u schriftelijk toestemming heeft gekregen van de raad van bestuur van VUmc.
Deelnemende centra
De commissie heeft de in bijlage 1 vermelde onderzoeksverklaring(en) bekeken. Zij heeft geconstateerd dat is voldaan aan de voorwaarden in artikel 3 onderdeel e en k van de WMO.

De goedkeuring betreft de uitvoering in:

| Onderzoekscentra | Lokale hoofdonderzoeker |
|------------------|-------------------------|
| Academisch Medisch Centrum | M.J.W. Koelemay |
| VU medisch centrum | J.D. Blankensteijn |
| Dijklander Ziekenhuis | V. Jongkind |
| Rijnstate ziekenhuis (loc. Arnhem) | M.P.J. Reijnen |
| Isala Klinieken | M. Pierie |
| Medisch Spectrum Twente | E. Willigendael |
| Alrijnse Ziekenhuis locatie Leiderdorp | R. Hoencamp |
| Maassstad Ziekenhuis Rotterdam | B. Fioole |
| Leids Universitair Medisch Centrum | J. van Schaik |
| Amphia ziekenhuis | L. van der Laan |
| Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis | J. Heyligers |
| Groene Hart Ziekenhuis | P.M. Schlejen |
| Catharina ziekenhuis | J.A.W. Teijink |
| St Antonius ziekenhuis (Nieuwegein) | R.H.J. Kropman |

Het bestuur of directie van deze instelling(en) dient toestemming te geven voor de uitvoering van het onderzoek in de eigen instelling. Pas na het verkrijgen van deze toestemming kan het onderzoek in het desbetreffende centrum starten.

Indien het onderzoek ook in een of meerdere Nederlandse instellingen dan bovengenoemd zal worden uitgevoerd, dient de coördinator van het onderzoek hiervoor een onderzoeksverklaring in te dienen, op grond waarvan de METc VUmc een nader oordeel zal uitspreken over de participatie van die instellingen.

Vergadering en documenten
Op 18/12/2019 is het onderzoeks dossier compleet verklaard en bij de METc VUmc in behandeling genomen. Het onderzoeks dossier - gebaseerd op de documenten die in bijlage 1 zijn vermeld - is besproken in de vergadering van 09/01/2020. De samenstelling van de commissieleden is in bijlage 2 opgenomen.

Motivering
De commissie is van oordeel dat het onderzoek voldoet aan het bepaalde in de van toepassing zijnde weten regelgeving, met name de WMO en, voor zover relevant, het ICH/GCP richtsnoer.
Naar de mening van de commissie betreft het ingediende onderzoek een geneesmiddelenonderzoek zoals bedoeld in artikel 1, eerste lid onder n, van de WMO. Tevens is artikel 13a van de WMO van toepassing en is voldaan aan alle in artikel 13d van de WMO genoemde aanvullende voorwaarden.

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

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

Verzekeringen
De METc VUmc heeft vastgesteld dat op correcte wijze uitvoering is gegeven aan de verzekeringsplicht zoals bepaald in artikel 7, eerste lid, van de WMO, zoals uitgewerkt in het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen 2015 (Besluit van 24 november 2014). Naar het oordeel van de commissie gaat het onderzoek gepaard met risico.

Het onderzoek valt onder de proefpersonenverzekering van Centramed.

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

Voorwaarden en verplichtingen
De METc VUmc wijst u op de voorwaarden en verplichtingen die in bijlage 3 zijn vermeld. De commissie heeft de bevoegdheid haar positieve oordeel in te trekken als vaststaat dat de uitvoering van het onderzoek ernstig tekort schiet.

Het voorliggend oordeel verliest zijn geldigheid indien de start van het onderzoek (inclusie van de eerste proefpersoon) niet binnen twee jaar nadat dit besluit is genomen heeft plaatsgevonden.

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

Met vriendelijke groet,
namens de Medisch Ethische Toetsingscommissie,

[Signature]

prof. dr. J.A.M. van der Post, voorzitter

[Signature]

Mevr. D.I. Schouten, MSc, secretaris
Bijlage 1: Documentenlijst
Bijlage 2: Samenstelling METc VUmc
Bijlage 3: Voorwaarden en verplichtingen
Bijlage 4: IRB approval

c.c.: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek te Den Haag (CCMO) - digitaal uploaden
c.c.: L.C. Roosendaal / l.c.roosendaal@westfriesgasthuis.nl
c.c.: S. van Rossum / s.vanrossum@westfriesgasthuis.nl
| Sectie | Onderwerp                                      | Versie                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| A1     | aanbiedingsbrief                              | lijst met aanwezige documenten                                         |
| A1     | aanbiedingsbrief                              | METc VUmc d.d. 10-12-2019                                              |
| A1     | aanbiedingsbrief                              | RVB VUmc d.d. 17-1-2020                                               |
| A1     | commentaar METc                               | d.d. 10-1-2020                                                         |
| A1     | commentaar METc                               | d.d. 6-2-2020                                                          |
| A1     | commentaar METc                               | PIF d.d. 10-1-2020                                                    |
| A1     | reactie op commentaar METc                    | d.d. 10-2-2020                                                        |
| A1     | reactie op commentaar METc                    | d.d. 20-1-2020                                                        |
| A2     | machtiging van de verrichter                  | RVB Dijklander Ziekenhuis t.b.v. A.M. Wiersema d.d. 20-5-2019         |
| A3     | ontvangstbewijs EudraCT-nummer                | d.d. 29-8-2019                                                        |
| B1     | ABR-formulier                                  | versie 10 d.d. 10-2-2020                                              |
| B24    | risicoclassificatie                            | versie 2.0 d.d. 5-10-2019 (matig)                                     |
| B3     | EudraCT aanvraagformulier                      | getekend d.d. 10-2-2020                                               |
| C1     | onderzoeksprotocol                            | versie 10 d.d. 8-2-2020                                               |
| C1     | onderzoeksprotocol                            | versie 10 d.d. 8-2-2020 (TC)                                          |
| D21    | lijst relevante trials                         | Heparine versie 001 d.d. 5-10-2019                                    |
| D21    | SPC                                           | Heparine versie 001 d.d. 12-10-2019                                    |
| D21    | SPC                                           | Protaminehydrochloride d.d. 3-1-2019                                  |
| D4     | vergunningen/verklaring                       | CASTOR beveiligingsverklaring                                         |
| D4     | vergunningen/verklaring                       | CASTOR ISO 27001 d.d. 19-12-2017                                      |
| D4     | vergunningen/verklaring                       | CASTOR NEN 7510 d.d. 19-12-2017                                       |
| E12    | informatiebrief incl. toestemmingsverklaring | versie 4 d.d. 8-2-2020 (TC)                                           |
| F1     | vragenlijst                                   | CRF versie 445.81 d.d. 21-1-2020                                      |
| F1     | vragenlijst                                   | eCRF versie 445.81 d.d. 21-1-2020                                      |
| F1     | vragenlijst                                   | EQ-5D-5L versie 2019.002 d.d. 19-11-2019                              |
| F1     | vragenlijst                                   | iMTA MCQ versie 2020.003 d.d. 17-1-2020                               |
| F1     | vragenlijst                                   | iMTA PCQ versie 4 d.d. 6-2-2020                                       |
| F1     | vragenlijst                                   | iMTA PCQ versie 4 d.d. 6-2-2020 (TC)                                  |
| G1     | WMO proefpersonenverzekering                  | Centramed t.b.v. Dijklander Ziekenhuis d.d. januari 2020              |
| G2     | aansprakelijkheidsverzekering                 | Centramed t.b.v. AMC d.d. januari 2020                                |
| G2     | aansprakelijkheidsverzekering                 | Centramed t.b.v. Catharina Ziekenhuis d.d. januari 2019               |
| G2     | aansprakelijkheidsverzekering                 | Centramed t.b.v. Groene Hart Ziekenhuis d.d. januari 2018            |
| G2     | aansprakelijkheidsverzekering                 | Centramed t.b.v. LUMC d.d. januari 2019                               |
| G2     | aansprakelijkheidsverzekering                 | Centramed t.b.v. Sint Antonius Ziekenhuis d.d. januari 2019           |
| G2     | aansprakelijkheidsverzekering                 | Centramed t.b.v. VUmc d.d. januari 2019                              |
| G2     | aansprakelijkheidsverzekering                 | MediRisk t.b.v. Alrijne Ziekenhuis d.d. 20-11-2018                    |
G2 aansprakelijkheidsverzekering MediRisk t.b.v. Amphia Ziekenhuis d.d. 20-11-2018
G2 aansprakelijkheidsverzekering MediRisk t.b.v. Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis d.d. 20-11-2018
G2 aansprakelijkheidsverzekering MediRisk t.b.v. Maasstad Ziekenhuis d.d. 20-11-2018
G2 aansprakelijkheidsverzekering MediRisk t.b.v. Medisch Spectrum Twente d.d. 20-11-2018
G2 aansprakelijkheidsverzekering MediRisk t.b.v. Rijnstate Ziekenhuis d.d. 20-11-2018
G2 aansprakelijkheidsverzekering Van Lanschot Chabot t.b.v. Isala Klinieken d.d. 4-3-2019
H1 CV onafhankelijk deskundige M.H.J. Verhofstad d.d. 9-12-2019
I1 lijst deelnemende centra versie 002 d.d. 11-8-2019
I2 onderzoeksverklaring Alrijne Zorggroep t.b.v. R. Hoencamp d.d. 6-3-2019
I2 onderzoeksverklaring AMC t.b.v. M.J.W. Koelemay d.d. 1-10-2019
I2 onderzoeksverklaring Catherina Ziekenhuis t.b.v. J.A.W. Teijink d.d. 4-9-2019
I2 onderzoeksverklaring Dijklander t.b.v. V. Jongkind d.d. 5-410-2019
I2 onderzoeksverklaring Elisabeth-TweeSteden t.b.v. J.M.M. Heyligers d.d. 19-9-2019
I2 onderzoeksverklaring Groene Hart t.b.v. P.M. Schlelen d.d. 11-9-2019
I2 onderzoeksverklaring Isala t.b.v. M. Pierie d.d. 6-9-2019
I2 onderzoeksverklaring LUMC t.b.v. J. van Schaik d.d. 10-9-2019
I2 onderzoeksverklaring Maasstad t.b.v. B. Fioole d.d. 5-9-2019
I2 onderzoeksverklaring Medisch Spectrum Twente t.b.v. E. Willigendaal d.d. 4-9-2019
I2 onderzoeksverklaring Rijnstate t.b.v. M.M.P.J. Reijnen d.d. 29-8-2019
I2 onderzoeksverklaring Sint Antonius t.b.v. R.H.J. Kropman 10-10-2019
I2 onderzoeksverklaring Stichting Amphia t.b.v. L. van der Laan d.d. 30-8-2019
I2 onderzoeksverklaring VUmc t.b.v. J.D. Blankenstijn d.d. 5-9-2019
I31 CV hoofdonderzoeker A.M. Wiersema (Dijklander Ziekenhuis) d.d. 12-10-2019
I32 CV uitvoerend onderzoeker L. Roosendaal (Dijklander Ziekenhuis) d.d. 10-10-2019
I4 CV lokale onderzoeker B. Fioole (Maasstadziekenhuis) d.d. 4-9-2019
I4 CV lokale onderzoeker E. Willigendaal (Medisch Spectrum Twente)
I4 CV lokale onderzoeker J. Heyligers (Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis)
I4 CV lokale onderzoeker J. van Schaik (LUMC)
I4 CV lokale onderzoeker J.A.W. Teijink (Catharina Ziekenhuis) d.d. 25-2-2019
I4 CV lokale onderzoeker J.D. Blankenstijn (VUmc) d.d. 5-9-2019
I4 CV lokale onderzoeker L. van der Laan (Amphia Ziekenhuis)
I4 CV lokale onderzoeker M. Pierie (Isala Klinieken)
I4 CV lokale onderzoeker M.J.W. Koelemay (AMC)
I4 CV lokale onderzoeker M.P.J. Reijnen (Rijnstate Ziekenhuis) d.d. 27-8-2019
I4 CV lokale onderzoeker P.M. Schlelen (Groene Hart Ziekenhuis)
I4 CV lokale onderzoeker R.H.J. Kropman (Sint Antonius Ziekenhuis)
I4 CV lokale onderzoeker V. Jongkind (Dijklander Ziekenhuis) d.d. 18-8-2019
K1 beoordeling andere instantie indiening marginale toets Bl d.d.10-12-2019
K1 beoordeling andere instantie ZonMw subsidieaanvraag d.d. 5-12-2019
K3 onderzoekscontract CTA Dijklander Ziekenhuis, Rijnstate Ziekenhuis en M.M.P.J. Reijnen getekend d.d. 29-10-2019
K4 wetenschappelijke publicatie (sectie Doganer et al. 2019
K)
K5 DSMB_charter  versie 3.0 (TC)
versie 3.0 d.d. 17-1-2020
d.d. 11-10-2019
governance en samenstelling commissies en
projectgroepen versie 2 d.d. 15-10-2019
WMO/GCP certificaat Wiersema d.d. 20-1-2019
K5 DSMB_samenstelling
K6 overig sectie K
K6 overig sectie K
Bijlage 2: Samenstelling METc VUmc

| Naam                              | Titel                                                                 |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| dhr. prof. dr. J.A.M. van der Post| voorzitter, gynaecoloog                                              |
| dhr. dr. M.J.J. Finken            | vice-voorzitter, kinderarts                                          |
| dhr. dr. P.M. Bet                 | ziekenschapsapotheker-klinisch farmacoloog (plv.)                   |
| mevr. mr. L. Brakel               | jurist                                                               |
| mevr. dr. M.A. Bremmer            | psychiater                                                            |
| dhr. dr. J. Buter                 | internist-oncoloog                                                   |
| dhr. dr. B. Drukarch              | arts-farmacoloog                                                     |
| dhr. dr. ir. Ing. Th.J.C. Faes    | klinisch fysicus                                                     |
| dhr. dr. ing. M. Grimbergen       | klinisch fysicus (plv.)                                             |
| dhr. dr. E.G. Haarman             | kinderarts                                                           |
| dhr. dr. A.W.J. Hoksbergen        | chirurg (plv.)                                                       |
| dhr. dr. S. Idema                 | neurochirurg                                                         |
| dhr. dr. M.J.P.A. Janssens        | medisch ethicus                                                      |
| dhr. prof. dr. M. Klein           | neuropsycholoog                                                      |
| dhr. dr. M.D. Lagerweij           | tandarts                                                             |
| mevr. dr. J.H. van der Lee        | methodoloog (plv.)                                                   |
| mevr. dr. B.I. Lissenberg-Witte   | methodoloog (plv.)                                                   |
| mevr. dr. H. van Luijn            | medisch ethicus (plv.)                                               |
| mevr. L. Muter                    | proefpersonenlid (plv.)                                              |
| mevr. G. Nijman                   | proefpersonenlid                                                     |
| mevr. A. Rutte-Stiekema           | stralingsdeskundige (plv.)                                           |
| mevr. dr. C.B. Terwee             | methodoloog (plv.)                                                   |
| dhr. dr. ir. P. van de Ven        | methodoloog                                                          |
| dhr. ing. S.W. Vianen             | stralingsdeskundige                                                  |
| mevr. prof. dr. van der Vies      | biochemicus                                                          |
| mevr. mr. M. Wildenbeest           | jurist (plv.)                                                        |
| dhr. drs. A.J. Wilhelm            | ziekenschapsapotheker-klinisch farmacoloog                           |
Bijlage 3: Voorwaarden en verplichtingen

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

Onderzoekscontract
Een getekend exemplaar van de goedgekeurde versie van het onderzoekscontract moet vóórdat de studie zal starten ter kennisgeving bij de toetsingscommissie worden ingediend.

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

Amerdementen
Amendementen dienen ter beoordeling aan de METc VUmc te worden voorgelegd.

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

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

Veiligheidsrapportage
Eén jaar na datum van het oordeel, en ieder jaar daaropvolgend, dient bij geneesmiddelenonderzoek aan de METC een veiligheidsrapportage te worden gestuurd. De veiligheidsrapportage kan gecombineerd worden met de jaarlijkse voortgangsrapportage.

Melding SAE’s
SAE’s dienen aan de METc VUmc te worden gemeld.

Melding SUSARs
SUSARs dienen aan de METc VUmc te worden gemeld.

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

Melding (voortijdige) beëindiging en opschorting
(Voortijdige) beëindiging en opschorting van het onderzoek dient, met redenen omkleed, te worden gemeld aan de METc VUmc.
Eindrapportage
De METc VUmc dient op de hoogte te worden gebracht van de resultaten van het onderzoek middels een eindrapport.

Termijnen en overige uitleg ten aanzien van de indiening van de verschillende documenten aan de METc VUmc vindt u op de website (www.vumc.nl/afdelingen/METc/).
Dear Mr. Wiersema,

The Institutional Review Board of VU University Medical Center (hereafter: METc VUmc) in Amsterdam, competent to review in accordance with section 2.1a of the Medical Research Involving Human Subjects Act (WMO), gives approval for the study with the title:

**ACTION-1: ACT guided heparinization during open abdominal aortic aneurysm repair, a randomised trial.**

Initiator: Dijklander ziekenhuis (Hoorn en Purmerend)
Type of research: Observation research
Subtype: Research with a medicinal product

**Participating centers**
The approval concerns execution of the research protocol to be performed in the Netherlands in the following center(s):

- Research center
  - Academisch Medisch Centrum
  - VU medisch centrum
  - Dijklander Ziekenhuis
  - Rijnstate ziekenhuis (loc. Arnhem)
  - Isala Klinieken
  - Medisch Spectrum Twente
  - Alrijne Ziekenhuis locatie Leiderdorp
  - Maasstad Ziekenhuis Rotterdam

- Local Principal Investigator
  - M.J.W. Koelmaay
  - J.D. Blankensteijn
  - V. Jongkind
  - M.P.J. Reijnen
  - M. Piere
  - E. Willigendael
  - R. Hoencamp
  - B. Fioole
Committee meetings and documents
The research documents were discussed during the plenary meeting which took place on 01/09/2020. The approval is based on the following documents:

- the research protocol d.d. 02/08/2020 version 10
- written information and consent statement to be used d.d. 8-2-2020 version 4

With regard to the other documents approved, we refer to appendix 1 (bijlage 1) of the original decision in Dutch.

Motivation
The committee is of the opinion that the study is in compliance with all current legislation, in particular the WMO and, if relevant, the ICH/GCP.

The METc VUmc is registered with the US Office for Human Research Protections (OHRP) as IRB00002991. The FWA number assigned to VU University Medical Center is FWA00017598.