



Centrale

Commissie

Mensgebonden

Onderzoek

**Rapport over de toetsing van de DRAINAGE studie
door de Medisch Ethische Toetsingscommissie van
het Academisch Medisch Centrum Amsterdam.**

Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO), Den Haag
Juli 2018

Indeling

Verklaring gebruikte afkortingen en begrippen

Samenvatting

1. Inleiding
 - 1.1 Verhoogde sterfte DRAINAGE studie
 - 1.2 CCMO als toezichhouder en taakafbakening met IGJ
 - 1.3 Aanpak CCMO onderzoek
 - 1.4 Taken en verantwoordelijkheden in het kader van klinisch wetenschappelijk onderzoek
 - 1.5 Wettelijk kader

2. Toetsing Drainage studie door METC AMC
 - 2.1 Feitelijke beschrijving
 - 2.2 Bevindingen CCMO en analyse

3. Conclusies en aanbevelingen

Verklaring gebruikte afkortingen en begrippen

Amendement	Wijziging van het onderzoeksdossier nadat het oorspronkelijke dossier is goedgekeurd. De oordelende METC toetst de wijzigingen en geeft een formeel besluit af (goed-/afkeuren).
CCMO	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek; de taken van de CCMO volgen uit de WMO en betreffen oa het erkennen van METC's, het beoordelen van de geschiktheid van kandidaatleden voor een erkende METC, het toezicht op de erkende METC's, het registreren van de METC besluiten met bijbehorende onderzoeksgegevens van al het WMO-plichtig onderzoek en het opstellen van bindende richtlijnen ten aanzien van de werkzaamheden van de erkende METC's.
DB	Dagelijks bestuur
DSMB	Data and Safety Monitoring Board; commissie van onafhankelijke deskundigen die aangesteld wordt door de opdrachtgever (verrichter) met als doel tussentijds de ernstig ongewenste voorvallen en bijwerkingen tijdens een klinisch studie te beoordelen en de opdrachtgever (verrichter) te adviseren over het opschorten en/of voortijdig beëindigen van een onderzoek al dan niet op grond van vooraf vastgestelde stopcriteria.
EBD	Endoscopische biliare drainage: drainage via mond/slok darm/maag/twaalfvingerige darm
IGJ	Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd in oprichting
METC	Medisch Ethische Toetsingscommissie
PTBD	Percutane transhepatische biliare drainage: drainage middels punctie via buikhuid en lever
Randomisatie	Het op basis van toeval verdelen van de proefpersonen in verschillende behandelgroepen
SAE	<i>Serious Adverse Event</i> ; ernstig ongewenst voorval
SAR	<i>Serious Adverse Reaction</i> ; ernstig ongewenste bijwerking
<i>Steering Committee</i>	Stuurgroep of adviesgroep, ingesteld door de opdrachtgever (verrichter) van het onderzoek en die verantwoordelijk is voor supervisie op de uitvoering van het onderzoek en beslissingen kan nemen.
WMO	Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen (http://wetten.overheid.nl/BWBR0009408/2017-03-01)

Samenvatting

In haar jaarverslag van 2016 heeft de CCMO voor het eerst verslag gedaan van alle ernstige ongewenste voorvallen die zich in dat jaar hebben voorgedaan tijdens medisch-wetenschappelijk onderzoek dat valt onder de reikwijdte van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Een van deze studies betrof een onderzoek van het Academisch Medisch Centrum Amsterdam (AMC) waarbij twee gangbare methoden voor galwegdrainage bij patiënten met een galwegtumor met elkaar werden vergeleken. Deze studie was voortijdig beëindigd vanwege onverwachte oversterfte in één van de behandelgroepen. Het onderzoek is beoordeeld door de medisch-ethische toetsingscommissie (METC) van het AMC.

Naar aanleiding van het jaarverslag van de CCMO publiceerde het Algemeen Dagblad (AD) in maart 2018 verscheidene artikelen over dit onderzoek. Over deze artikelen zijn tevens Kamervragen gesteld aan de minister van VWS. Conform haar wettelijke taakstelling heeft de CCMO onderzocht of de METC AMC haar toetsingstaak ten aanzien van deze studie naar behoren heeft uitgevoerd.

De CCMO is tot de conclusie gekomen dat de METC AMC het initiële onderzoeksdossier en de daarop volgende amendementen adequaat en zorgvuldig heeft beoordeeld. Terecht heeft zij een actieve rol gespeeld bij de instelling van een veiligheidscommissie (Data Safety Monitoring Board; DSMB) voor deze studie. De METC AMC had de voortijdige beëindiging van deze studie moeten melden bij de CCMO en moeten reflecteren op haar eigen beoordelingsproces. Verder had de METC AMC ervoor zorg moet dragen dat de proefpersonen tijdig en op een adequate wijze over de voortijdige beëindiging van het onderzoek werden geïnformeerd. Daarbij had de mogelijkheid van een gefaseerde informatievoorziening overwogen moeten worden.

De CCMO doet de volgende aanbevelingen:

1. De METC moet een werkwijze hebben waarin geregeld is dat studies die voortijdig beëindigd worden binnen zeven dagen nadat de METC daar kennis van heeft genomen worden gemeld bij de CCMO onder vermelding van de reden van de voortijdige beëindiging.
2. Indien een studie wordt opgeschort of voortijdig wordt beëindigd vanwege onaanvaardbare risico's voor de proefpersoon, dient de METC in een commissievergadering te reflecteren op haar rol in het gehele beoordelingsproces.
3. Bij opschorting en/of voortijdige beëindiging van een onderzoek dient de METC erop toe te zien dat de proefpersonen hierover op een adequate wijze worden geïnformeerd.

1. Inleiding

1.1. Verhoogde sterfte DRAINAGE studie

Op 31 januari 2018 neemt een journalist van het Algemeen Dagblad contact met de CCMO op naar aanleiding van de rapportage van ernstige ongewenste voorvallen (*Serious Adverse Events*, SAE) in het CCMO-jaarverslag 2016. Hij stelt vragen over het totale aantal meldingen, de aard en de ernst ervan, over een tiental specifieke meldingen waarvan de indiener heeft aangegeven dat er gevolgen waren voor de deelnemers aan het onderzoek en over de wijzigingen, de opschorting of de stopzetting van het onderzoek naar aanleiding van het tiental meldingen. Eén van de meldingen betrof een SAE-melding in de DRAINAGE-studie (met registratienummer NL42118.018.13). Op 14 februari 2018 ontving de journalist antwoord op zijn vragen. Op 28 februari 2018 kreeg de CCMO een reeks aanvullende vragen van de journalist waarin hij om meer details van alle tien meldingen vroeg. Op dinsdag 6 maart 2018 heeft de CCMO geantwoord op zijn aanvullende vragen. Op 7 maart 2018 vernam de CCMO van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd in oprichting (hierna te noemen IGJ) dat de journalist hen vragen heeft gesteld over de DRAINAGE-studie. Na contact met de Medisch Ethische Toetsingscommissie van het AMC Amsterdam (METC AMC) die het onderzoek heeft beoordeeld blijkt dat de Raad van Bestuur van het AMC ook benaderd is door de journalist. Uit het gesprek met de METC AMC wordt duidelijk dat de deelnemers aan het onderzoek niet tijdig zijn geïnformeerd over de voortijdige beëindiging van deze studie vanwege een verhoogde sterfte in één van de behandelgroepen. De CCMO besluit op 7 maart 2018 het dossier op te vragen bij de METC AMC om zich een beeld te kunnen vormen over het verloop van het beoordelingsproces. Op 14 maart 2018 verschijnt een artikel in het Algemeen Dagblad waarin het verschil in sterfgevallen tussen de twee behandelgroepen (11 versus 3 – van de 27 behandelde patiënten per groep) wordt beschreven. Op 16 maart 2018 worden er Kamervragen¹ gesteld. In zijn reactie meldt de minister dat de CCMO een nadere analyse is gestart en dat hij het rapport van de CCMO afwacht.

De CCMO heeft zich in deze analyse, conform haar wettelijke taakstelling, gericht op de vraag of de METC AMC ten aanzien van de DRAINAGE-studie (dossiernummer NL42118.018.13) haar toetsingstaak naar behoren heeft uitgevoerd. In dit rapport wordt verslag gedaan van de bevindingen van deze analyse.

1.2. CCMO als toezichthouder

Ingevolge artikel 24 van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) heeft de CCMO een toezichthoudende taak ten aanzien van het functioneren van de door haar erkende METC's. Daarnaast kent de WMO in artikel 28 een algemene toezichthoudende rol toe aan de IGJ. Tussen beide toezichthouders is in 2005 een afbakening afgesproken van hun respectievelijke rol bij het houden van toezicht. Kort gezegd komt deze afbakening erop neer dat de CCMO toezicht houdt op het functioneren van de door haar erkende METC's en de IGJ op de uitvoering van het onderzoek in de praktijk.

Bij de DRAINAGE-studie heeft de CCMO onderzocht hoe de METC AMC het onderzoek initieel heeft beoordeeld, wat geleid heeft tot een positief primair besluit, en hoe zij invulling heeft gegeven aan haar rol na de start van de studie tot en met het moment dat de

¹ 2018Z04833 (<https://zoek.officielebekendmakingen.nl/kv-tk-2018Z04833.html>) en 2018Z04845 (<https://zoek.officielebekendmakingen.nl/kv-tk-2018Z04845.html>)

resultaten van het onderzoek bij de METC ingediend zijn door de opdrachtgever (verrichter) van het onderzoek.

1.3. Aanpak CCMO onderzoek

De CCMO heeft op 7 maart 2018 de METC AMC verzocht om toezending van het volledige onderzoeks dossier, inclusief de notulen van de vergaderingen van de METC AMC waarin het dossier is besproken. Op 14 maart 2018 ontving de CCMO het onderzoeks dossier. Tijdens de CCMO-vergadering van 12 april 2018 is het onderzoeks dossier besproken. Naar aanleiding van deze bespreking heeft de CCMO de METC AMC op 1 mei 2018 een brief gestuurd met een aantal vragen en bevindingen, met het verzoek hierop te reageren. Op 22 mei 2018 heeft de CCMO de reactie van de METC AMC ontvangen, die is besproken in de CCMO vergadering van 14 juni 2018. Hierna heeft de CCMO haar rapport opgesteld.

1.4. Taken en verantwoordelijkheden in het kader van klinisch wetenschappelijk onderzoek

Bij het opzetten, uitvoeren en toetsen van WMO-plichtig klinisch onderzoek zijn diverse partijen betrokken. Voor de onderhavige analyse is het van belang de verschillende taken en verantwoordelijkheden van deze partijen kort te schetsen. De opdrachtgever (de verrichter) van het onderzoek is verantwoordelijk voor het verkrijgen van een positief oordeel over het onderzoeksprotocol van één erkende METC. Tevens dient de verrichter alle ernstige ongewenste voorvallen, met uitzondering van die ernstige ongewenste voorvallen waarover volgens het onderzoeksprotocol geen rapportage is vereist, te melden aan de METC die het onderzoek heeft beoordeeld.

Men spreekt van een ernstig ongewenst voorval wanneer bij een deelnemer aan een wetenschappelijk onderzoek, 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 proefpersoon overlijdt of als bij een nazaat van een deelnemer een aangeboren afwijking of misvorming optreedt. Een voorval dat zich zou hebben kunnen ontwikkelen tot een ernstig ongewenst voorval, maar dat als gevolg van ingrijpen zich niet heeft verwezenlijkt, moet ook als ernstig ongewenst voorval worden gemeld. Belangrijk hierbij is dat het voorval geen verband hoeft te houden met het onderzoek. Een auto-ongeluk van iemand die aan een onderzoek meedoet, en die daarvoor in het ziekenhuis wordt opgenomen, wordt bijvoorbeeld ook als een ernstig ongewenst voorval geteld als dit geen duidelijk verband heeft met de studie. 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 aandachtsstoornissen veroorzaakt. Het rapporteren van alle ernstige ongewenste voorvallen is dus bedoeld als breed vangnet om zo goed mogelijk de vinger aan de pols te kunnen houden tijdens het onderzoek. Het gevolg hiervan is wel dat er een groot aantal meldingen wordt gedaan, waarvan de meeste geen verband houden met het onderzoek, maar wel met de aandoening waar het onderzoek op gericht is. Ernstige ongewenste voorvallen die wel verband houden met de onderzochte behandeling, worden ernstige bijwerkingen (*Serious Adverse Reactions – SAR*) genoemd. Omdat vaak niet onmiddellijk duidelijk is of een ernstige gebeurtenis ook wordt veroorzaakt door de onderzochte behandeling, moeten alle ernstige ongewenste voorvallen altijd worden

geregistreerd door de uitvoerder en vervolgens door de verrichter worden gemeld bij de oordelende commissie (METC of CCMO). 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 door de oordelende commissie worden goedgekeurd. Alle andere meldingen van ernstige ongewenste voorvallen worden bekeken door de oordelende commissie, die vervolgens bepaalt of het onderzoek kan doorgaan of dat het onderzoek opgeschort of beëindigd moet worden.

De CCMO brengt sinds 2016 verslag uit van het aantal opgetreden ernstige ongewenste voorvallen in haar jaarverslag.

Indien er tijdens de uitvoering van het wetenschappelijk onderzoek gegronde redenen zijn om aan te nemen dat voortzetting van het onderzoek zou leiden tot onaanvaardbare risico's voor de proefpersoon, heeft de opdrachtgever (verrichter) de verantwoordelijkheid om de uitvoering van het onderzoek op te schorten totdat een nader positief oordeel van de METC over het onderzoek is verkregen. De beslissing tot opschorting dient onmiddellijk onder opgave van redenen aan de oordelende METC te worden gemeld door de opdrachtgever. Indien het onderzoek voortijdig wordt beëindigd dient de opdrachtgever hiervan de METC binnen 15 dagen, onder opgave van redenen, op de hoogte te brengen. De METC heeft de verplichting om de mededeling van voortijdige beëindiging binnen 7 dagen te melden aan de CCMO.

Daarnaast kent de WMO taken en verantwoordelijkheden toe aan de onderzoeker (uitvoerder) van het onderzoek. Hij is onder andere verantwoordelijk voor het onmiddellijk rapporteren van alle ernstig ongewenste voorvallen aan de verrichter (m.u.v. van die voorvallen waarover volgens het onderzoeksprotocol geen onmiddellijke rapportage is vereist). De onderzoeker is ook verantwoordelijk voor het tijdig informeren van de proefpersonen over het verloop van het onderzoek, waaronder in ieder geval de situatie waarin de uitvoering van het onderzoek wordt opgeschort vanwege onaanvaardbare risico's voor de proefpersoon.

Bij ieder onderzoek kan het voorkomen dat de bijwerkingen onverwacht sterk zijn. In dat geval kan voortzetting van het onderzoek onacceptabel zijn, omdat de deelnemers dan aan van te voren niet verwachte risico's blootgesteld worden en de risico-baten balans van het onderzoek negatief uitvalt. Wanneer een behandeling aanleiding kan geven tot het doen toenemen van ernstige en onomkeerbare effecten zoals sterfte, is het monitoren en beoordelen van de effecten tijdens de uitvoering van de studie van belang. Een dergelijke tussentijdse beoordeling (interim analyse) wordt in de regel niet door de onderzoekers verricht, om beïnvloeding van de rest van het onderzoek te voorkomen. Veelal wordt daarvoor een kleine onafhankelijke commissie (Data and Safety Monitoring Board; DSMB) ingesteld die de gegevens op vooraf vastgestelde momenten beoordeelt. Een belangrijk probleem is dat als er bij een bepaalde steekproef voortdurend naar de effecten wordt gekeken, er gemakkelijk gereageerd kan worden op door het toeval veroorzaakte schijnbaar grote effecten. Als er bijvoorbeeld kort na het begin van de studie (na de eerste tien van de 100 benodigde patiënten) twee patiënten zijn overleden in behandelgroep A en één in behandelgroep B zou de DSMB een verschil in mortaliteit van 100% waarnemen. Het zal

duidelijk zijn dat de schatting in dat geval uiterst onbetrouwbaar is en pas voldoende betrouwbaarheid heeft bij een groter aantal onderzochte deelnemers of completeren van de studie. De beslissing om te stoppen wegens extra risico moet dus weloverwogen worden genomen. Daarvoor is, wanneer een tussentijdse analyse is voorzien, in het onderzoeksprotocol een statistische paragraaf opgenomen met een zogenaamde stopregel, waarin a priori vastgesteld wordt wanneer een onderzoek voortijdig gestopt wordt. Overigens behoudt de DMSB het recht bij onverwachte observaties ongeprotocolleerde beëindiging te adviseren.

1.5. Wettelijk kader

Op het opzetten, uitvoeren en toetsen van klinisch onderzoek zijn verscheidene regelingen van toepassing. Hier wordt volstaan met een korte opsomming van de meest relevante regelgeving. Het wettelijk kader wordt gevormd door de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) van 26 februari 1998, de Algemene wet bestuursrecht (Awb), het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen van 23 juni 2003, de Regeling medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen van 17 juli 2015, de CCMO-richtlijn Externe Toetsing 2012 van 21 februari 2012, de CCMO-richtlijn Organisatie en werkwijze METC's van 7 februari 2014 en de CCMO-richtlijn Gebruik webportal ToetsingOnline van 26 oktober 2011.

Een WMO-plichtig onderzoek kan alleen uitgevoerd worden wanneer een door de CCMO erkende METC het onderzoeksdossier heeft goedgekeurd. De beoordeling geschiedt op de grondslag van de paragrafen 2 en 3 van de WMO, waarbij de oordelende METC in elk geval toetst aan de hand van de criteria uit artikel 3 van de WMO en controleert of de proefpersoon door de schriftelijke informatie juist zal worden geïnformeerd over het doel, de aard en de risico's van het onderzoek. Tevens controleert de oordelende METC of de opdrachtgever zorg heeft gedragen voor een deugdelijke verzekering voor alle proefpersonen in de studie. Voor ieder onderzoeksdossier geeft slechts één erkende METC een wettelijk oordeel. Dat is ook het geval bij een zogeheten multicenteronderzoek, te weten onderzoek dat in meer dan één centrum of ziekenhuis in Nederland wordt uitgevoerd. De wijze van toetsing van multicenteronderzoek is door de CCMO geregeld in de Richtlijn Externe Toetsing 2012.

In de DRAINAGE-studie werden twee gangbare methoden van galwegdrainage bij patiënten met een galwegtumor met elkaar vergeleken. De patiënten werden in het kader van het onderzoek willekeurig verdeeld (gerandomiseerd) over een groep met een galwegdrainage middels endoscopie of een groep met een galwegdrainage percutaan (via de huid). Daarmee werden de patiënten in het kader van de studie onderworpen aan (onderzoeks)handelingen, waardoor de studie onder de reikwijdte van de WMO valt.

De DRAINAGE studie is beoordeeld door de METC van het AMC. Deze METC is door de CCMO erkend en is daarmee bevoegd om als zelfstandig bestuursorgaan een bindend en onafhankelijk oordeel uit te spreken over onderzoeksdossiers die onder de reikwijdte vallen van de WMO.

2. Toetsing Drainage studie door METC AMC

2.1. Feitelijke beschrijving

Het onderzoek betrof een open gerandomiseerd multicenter onderzoek waarin twee algemeen geaccepteerde behandelingen met elkaar werden vergeleken bij patiënten met een perihilar cholangiocarcinoom. Deze tumor in de grote afvoergang(en) van de gal buiten de lever, leidt tot galstuwning waardoor de patiënten geelzucht ontwikkelen. Bij een operatieve resectie van een dergelijke tumor moet ook vaak een fors gedeelte van de lever worden verwijderd. De aanwezige galstuwning leidt tot een verminderde leverfunctie en tot leverschade, hetgeen het risico op complicaties bij deze operatie sterk verhoogt. Daarom wordt meestal besloten om voorafgaand aan de operatie de galafvoer te herstellen. Hiervoor worden twee algemeen geaccepteerde methoden toegepast:

- a. endoscopische biliaire drainage (= EBD) via mond/slokdarm/maag/twaalfvingerige darm;
- b. percutane transhepatische biliaire drainage (= PTBD) middels punctie via de buikhuid en lever.

Zowel de EBD als de PTBD zijn bedoeld om complicaties bij de operatie voor de tumor te verminderen. Echter, zoals elke ingreep kunnen zij zelf ook weer tot complicaties aanleiding geven. Aanleiding voor het onderzoek was een observationeel onderzoek waaruit bleek dat de PTBD-techniek minder complicaties gaf dan de EBD-techniek.

In het onderhavige onderzoek kregen alle proefpersonen in het kader van hun behandeling een galdrainage maar door loting werd bepaald of dit met de EBD-techniek of de PTBD-techniek plaats vond. De operatieve verwijdering van de tumor met de daarbij behorende diagnostiek en monitoring maakte ook deel uit van de standaardbehandeling. De extra belasting voor de proefpersoon was een echografie en vier kwaliteit-van-leven-vragenlijsten. Het doel en de verwachting van het onderzoek was om aan te tonen dat het aantal drainagegerelateerde complicaties lager was bij toepassing van de PTBD techniek.

Het onderzoek is bij de METC ingediend op 14 juni 2013 en besproken in de METC-vergadering van 11 juli 2013. De belangrijkste wijziging naar aanleiding van de discussie in de METC-vergadering betrof het toevoegen van een interim-analyse nadat de helft van het verwachte aantal proefpersonen was geïncludeerd. Daarnaast werden er in het protocol wijzigingen aangebracht ten aanzien van de werving van en de informatievoorziening aan de proefpersoon. De indiener is hiervan 18 juli 2013 op de hoogte gebracht en op 30 augustus 2013 werden de gewijzigde documenten bij de METC ingediend. De METC is akkoord gegaan met de wijzigingen en na een klein aantal aanpassingen in de informatiebrief voor de proefpersoon, is het onderzoek goedgekeurd op 2 september 2013 met als deelnemend centrum het AMC. Later zijn nog het UMC Groningen en Maastricht UMC toegevoegd als deelnemende centra (besluit METC AMC, d.d. 11 november 2013) gevolgd door deelname van het Erasmus MC (besluit METC AMC, d.d. 14 januari 2014). Op 12 februari 2014 is een amendement op het goedgekeurde onderzoeksprotocol ingediend. De studie werd in opzet niet gewijzigd. Op 5 maart 2014 heeft de METC AMC het amendement, na een aanpassing in de informatiebrief voor de proefpersoon, goedgekeurd.

De METC verzocht de indiener op 13 mei 2014 om de startdatum van het onderzoek door te geven. Dezelfde dag heeft de indiener laten weten dat het onderzoek reeds op 26 september 2013 van start was gegaan.

Op 25 augustus 2014 heeft de onderzoeker bij de METC AMC de jaarlijkse voortgangsrapportage ingediend. Daaruit bleek dat er 15 patiënten waren geïncludeerd

(allen in het AMC) waarvan 6 het onderzoek volledig hebben doorlopen (5 in EBD en 1 in PTBD-groep). Drie deelnemers in de PTBD-groep waren zelf voortijdig met het onderzoek gestopt, van wie er één is overleden. In de EBD-groep was op dat moment niemand voortijdig met het onderzoek gestopt. De onderzoekers meldden geen onvoorziene problemen die de voortgang van het onderzoek hebben belemmerd. Er hadden zich wel ernstige ongewenste voorvallen voorgedaan (cholangitis, cholecystitis, stent/drain dysfunctie, pancreatitis, perforatie, intra-abdominaal abces, myocardinfarct, bloeding) waarvan één sterfgeval. De voortgangsrapportage werd besproken in het dagelijks bestuur van de METC van 2 september 2014. De METC stelde voor om een DSMB in te stellen. Op 6 februari 2015 is een protocol amendement ingediend samen met de samenstelling en werkwijze van de DSMB en een aangepaste informatiebrief voor de proefpersoon. De DSMB was samengesteld uit drie onafhankelijke specialisten (chirurg, gastroenteroloog, biostatisticus). Na inclusie van 50% van het beoogde totale aantal proefpersonen zal een evaluatie plaatsvinden van de voortgang en de ernstige ongewenste voorvallen die zijn opgetreden. In het charter van de DSMB was opgenomen dat de DSMB de stuurgroep van het onderzoek (*steering committee*) informeert als de verdeling van de SAE's scheef is tussen de groepen, een behandelarm duidelijk geïndiceerd of gecontraïndiceerd is en als het aantal deelnemers dat de studie volledig doorloopt scheef is tussen de twee behandelarmen. Verder was bepaald dat het advies van de DSMB naar de opdrachtgever (verrichter) van het onderzoek gaat. Het advies gaat tevens naar de METC als de opdrachtgever afwijkt van het advies van de DSMB. In de vergadering van het dagelijks bestuur van de METC van 10 februari 2015 is de DSMB-charter besproken.

De METC AMC heeft op 19 februari 2015 aan de onderzoeker gevraagd om alvast een veiligheidsanalyse te doen met de op dat moment beschikbare data en de vergaderdata van de DSMB aan te passen indien nodig. Een herinnering volgde op 14 april 2015. Op 9 juni 2015 heeft de studietoördinator om uitstel gevraagd omdat de leden van de DSMB nog geen geschikt moment hadden kunnen vinden om samen te komen. Dit verzoek is besproken in de vergadering van het dagelijks bestuur van de METC op 16 juni 2015. De METC vond het onacceptabel dat de DSMB nog niet bijeen was geweest en heeft verzocht om een reactie op haar brief van 19 februari 2015 binnen 14 dagen. Op 18 juni 2015 liet de studietoördinator weten dat de DSMB op 16 juli 2015 bijeenkomt en doet tevens het verzoek om een extra termijn van twee weken uitstel. Op 2 juli 2015 is dit verzoek besproken in de commissievergadering. Voorgesteld werd om een gesprek te organiseren met de hoofdonderzoeker, de voorzitter en de algemeen secretaris van de METC en de waarschuwing te geven dat de METC overweegt de inclusie van patiënten in het onderzoek tijdelijk te stoppen.

Op 9 juli 2015 vond er een gesprek plaats tussen de voorzitter en de algemeen secretaris van de METC en de hoofdonderzoeker van het AMC. De voorzitter stelde hier het niet acceptabel te vinden dat de DSMB nog niet bij elkaar was geweest, omdat mogelijk de veiligheid van de proefpersonen in het geding was. Hij stelde voor om te overwegen de samenstelling van de DSMB te wijzigen. Verder stelde hij dat uiterlijk binnen 1 week nadat de DSMB op 16 juli bijeen is geweest er een veiligheidsrapportage moest zijn van de DSMB. De METC AMC heeft op 22 juli 2015 het gewijzigde DSMB-Charter en een rapport van de DSMB ontvangen. Het DSMB-rapport vermeldde dat er 27 patiënten waren geïncludeerd (EBD: 13 en PTBD: 14) van wie 23 in het AMC. Het totale aantal gescreende patiënten was 108. Veel patiënten waren niet includeerbaar omdat ze al een drainage-procedure hadden ondergaan. In de EBD-groep had 46% van de patiënten een SAE (of meer dan één), en in de PTBD-groep 71%. Pre-operative mortaliteit was 0 versus 2 patiënten, post-operatieve

mortaliteit was 0 versus 3, dus totaal 0 versus 5. De DSMB was van mening dat er nog geen conclusies uit de aantallen SAE's konden worden getrokken, maar achtte nauwlettend volgen van SAE's aangewezen. De DSMB deed een aantal aanbevelingen maar achtte het te vroeg om de studie op te schorten of te beëindigen.

De METC verzocht de onderzoeker om een overzicht te geven van de concrete stappen die zouden worden gezet om de aanbevelingen van de DSMB op te volgen. Op 26 augustus 2015 is het plan van aanpak aan de METC gestuurd. Alle ernstig ongewenste voorvallen waren geregistreerd en de voorvallen die hadden geleid tot overlijden zijn tevens in ToetsingOnline gerapporteerd. De DSMB ontving een uitgebreide rapportage. Op 10 september 2015 heeft de METC het plan van aanpak goedgekeurd. Op 17 september 2015 volgde een positief besluit over het amendement, het DSMB-charter en de deelname van UMC Utrecht.

Op 23 september 2015 is een amendement ingediend. Het betrof een wijziging van de taken van de DSMB, namelijk het expliciet benoemen van een analyse op mortaliteit, de inclusiesnelheid en het informeren van de stuurgroep als de inclusiesnelheid te laag zou blijken te zijn. Het dagelijks bestuur van de METC AMC heeft het amendement op 29 september 2015 goedgekeurd. Het nadere besluit volgde op 1 oktober 2015.

Op 22 februari 2016 is de tweede rapportage van de DSMB ingediend (na inclusie van 44 patiënten). Het aantal drainagegerelateerde SAE's bedroeg 80% in de EBD-groep t.o.v. 70% in de PTBD-groep. Pre-operatieve mortaliteit was 0 versus 3 patiënten. Volgens de DSMB waren de drie sterfgevallen gerelateerd aan de drainagemethode (de PTBD). Post-operatief was de mortaliteit 1 versus 5 patiënten. DSMB en onderzoeksteam zagen geen relatie tussen drainagemethode en post-operatieve mortaliteit. Ze boden geen verklaring voor de ongelijke verdeling tussen de twee groepen die tegengesteld was aan de verwachting en op dit moment dus nog op toeval kon berusten. De DSMB adviseerde om het onderzoek voor te zetten tot de geplande derde analyse. Die werd voorzien na inclusie van 53 patiënten. Alle sterfgevallen moesten tussentijds aan de DSMB gerapporteerd worden. DSMB-rapportage en advies werden besproken in de METC-vergadering van 1 maart 2016 en werden voor kennisgeving aangenomen.

Op 23 juni 2016 werd de derde DSMB-rapportage ingediend. Inmiddels waren er 54 patiënten geïncludeerd: 27 in de EBD- en 27 in de PTBD-groep. Het aantal drainage gerelateerde SAE's bedroegt 81% in de EBD-groep tov 78% in de PTBD-groep. Pre-operatieve mortaliteit was niet gewijzigd (0 versus 3 patiënten). De postoperatieve mortaliteit was toegenomen in de PTBD groep en nu ook significant verschillend (1 versus 7, $p = 0.015$). Totale mortaliteit (pre en post) was eveneens significant verschillend ($p = 0.005$). De DSMB was van mening dat het verschil in mortaliteit niet langer met voldoende waarschijnlijkheid aan het toeval kon worden toegeschreven en adviseerde de inclusie van nieuwe patiënten stop te zetten. Er was echter geen verklaring voor de onverwacht hoge sterfte en de ongelijke verdeling in sterfte tussen de groepen. Voortzetting van het onderzoek zou naar de mening van de METC overwogen kunnen worden als er een corrigeerbare oorzaak voor de oversterfte in de PTBD-groep kon worden aangewezen. Rapportage en advies werden besproken in de vergadering van het dagelijks bestuur van de METC op 29 juni 2016 en de bespreking werd doorgeschoven naar de plenaire commissievergadering van 7 juli 2016. De METC heeft de tijdelijke stopzetting van het onderzoek voor kennisgeving aangenomen.

Op 13 oktober 2016 heeft de METC de onderzoeker gevraagd naar de status van het

onderzoek. De onderzoeker heeft geantwoord dat het onderzoek uiteindelijk voortijdig is beëindigd op 3 oktober 2016. Een formulier 'Beëindiging onderzoek' is ingediend op 21 oktober 2016. In de bijlage is de procedure beschreven voor het informeren en het behandelen van proefpersonen die nog deelnamen aan het onderzoek ten tijde van het stopzetten van het onderzoek. Er waren op dat moment nog 8 patiënten in het onderzoek. Deze hadden allen al de drainage-procedure ondergaan. Van deze groep zijn nog twee patiënten overleden (1 in de PTBD-groep en 1 in de EBD-groep). Geen van de deelnemers werd geïnformeerd over de resultaten. De redenen hiervoor waren dat er geen nieuwe proefpersonen meer waren die de PTBD-procedure zouden ondergaan en dat er geen goede verklaring voor de onverwachte uitkomsten was. De METC heeft de formulieren voor kennisgeving aangenomen op 24 oktober 2016.

Op 6 maart 2018 heeft de METC de informatiebrieven ontvangen die eerder die week naar de patiënten en de nabestaanden zijn gestuurd over de voortijdige beëindiging van het onderzoek. De onderzoeker stelde gewacht te hebben met deze communicatie totdat alle data van het onderzoek geanalyseerd waren. De brieven waren getekend door de lokale hoofdonderzoeker per deelnemend centrum. In de brief werd verwezen naar een ingediende publicatie in een wetenschappelijk tijdschrift en naar het artikel in het Algemeen Dagblad.

De METC heeft de informatiebrieven besproken in de vergadering van het dagelijks bestuur op 14 maart 2018 en in de plenaire METC-vergadering van 15 maart 2018. De informatiebrieven waren al naar de deelnemers en de nabestaanden verstuurd voordat de METC haar oordeel daarover kon geven en werden door de METC voor kennisgeving aangenomen. Op 28 maart 2018 informeerde de METC de onderzoeker en wees hem op de verplichting dat alle teksten die naar deelnemers van het onderzoek gaan altijd eerst beoordeeld moeten worden door de oordelende METC. In geval van een urgente situatie kent de METC een versnelde beoordelingsprocedure.

2.2. Bevindingen CCMO en analyse

De bevindingen richten zich op de taken en verantwoordelijkheden van de METC. Dit betreft de primaire beoordeling van het onderzoeksdossier, de beoordeling van substantiële wijzigingen (amendementen), het beoordelen van de informatievoorziening aan de deelnemers van het onderzoek, het volgen en beoordelen (indien van toepassing) van de voortgang van het onderzoek, het toezien op een voldoende borging van de veiligheid van de proefpersoon en de integriteit van de data en het erop toezien dat de resultaten van het onderzoek na afsluiting van het onderzoek worden ingediend bij de METC.

De CCMO heeft in haar vergadering van 12 april 2018 het onderzoeksdossier en de beoordeling van het onderzoeksdossier door de METC AMC besproken. De METC AMC heeft op 1 mei 2018 de bevindingen van de CCMO ontvangen met het verzoek om op de inhoud van de bevindingen te reageren. Op 22 mei 2018 heeft de CCMO de reactie van de METC AMC ontvangen. De reactie is besproken in de CCMO vergadering van 14 juni 2018. De analyse en de bevindingen van de CCMO worden hieronder weergegeven:

- **Initiële beoordeling door de METC AMC**

De METC AMC heeft het onderzoek in haar vergadering van 11 juli 2013 besproken. De CCMO meent dat de METC AMC het onderzoek terecht heeft goedgekeurd. Het onderzoek

was naar de mening van de CCMO wetenschappelijk relevant en methodologisch juist. De afwegingen in de balans tussen risico's en belasting enerzijds en baten anderzijds die de METC AMC heeft gemaakt vindt de CCMO in het licht van de twee routinebehandelingen die met elkaar werden vergeleken en die al vele jaren staande praktijk zijn, zeer begrijpelijk. Door de randomisatie tussen EBD en PTBD zou het mogelijk kunnen zijn dat de ene behandeling minder routine was in het ene centrum dan in het andere centrum, maar daar was in het protocol voldoende rekening mee gehouden door in alle deelnemende centra voor beide type ingrepen een ervaren gastroenteroloog (voor de EBD techniek) of radioloog (voor de PTBD techniek) aan te wijzen die de coördinatie en supervisie van de ingreep voor zijn/haar rekening nam of de ingreep zelf verrichtte.

- **Beoordeling na start studie – amendementen, voortgangsrapportages en instellen DSMB**

Na de start van de studie en de eerste voortgangsrapportage deed de METC AMC het verzoek aan de indiener om een DSMB in te stellen vanwege het overlijden van één van de deelnemers in de PTBD-groep en het op het oog hoge aantal ernstige ongewenste voorvallen. De CCMO is van mening dat de METC AMC hier een goede beslissing heeft genomen. Zij heeft druk uitgeoefend om zo spoedig mogelijk een eerste analyse van de veiligheidsinformatie met de tot dan toe beschikbare gegevens te krijgen. Het heeft echter bijna een jaar geduurd voordat het DSMB-charter beschikbaar was en een eerste rapport van de DSMB beschikbaar was nadat de METC AMC hierom had gevraagd naar aanleiding van de eerste voortgangsrapportage. Dit alles had veel eerder beschikbaar moeten zijn, maar de CCMO meent dat dit de METC niet valt te verwijten: de onderzoekers hadden adequater op het verzoek van de METC moeten reageren.

De DSMB bestond uit een chirurg, een gastroenteroloog en een biostatisticus. De biostatisticus is één van de methodologen in de METC AMC en eveneens lid van het dagelijks bestuur van de METC AMC. De CCMO vroeg zich af in hoeverre de onafhankelijkheid van dit lid in de DSMB en METC voldoende geborgd is geweest. Een METC moet een DSMB kunnen aanspreken op zijn verantwoordelijkheden. Ten tijde van de initiële beoordeling was er nog geen DSMB en stelt de CCMO de dubbele rol van de methodoloog derhalve niet ter discussie. De METC AMC liet in haar reactie weten dat methodologen van hun commissie vaker in een DSMB zitting nemen. Tijdens vergaderingen van de commissie en het dagelijks bestuur is altijd een methodoloog aanwezig. Verder hebben de zaken die in een dagelijks bestuur worden besproken minder gewicht dan de zaken die door de voltallige commissie worden besproken waardoor er een andere afweging gemaakt kan worden met betrekking tot de aanwezigheid van bepaalde leden. De commissie van de METC AMC ziet erop toe of de methodoloog aanwezig kan blijven bij de bespreking van een bepaald onderzoeksprotocol en de methodoloog kan er ook zelf voor kiezen de discussie niet bij te wonen. Dit wordt in de notulen vastgelegd. Dit is ook gebeurd bij het onderhavige onderzoek. De betreffende methodoloog heeft de vergadering verlaten of is vervangen door een andere methodoloog met uitzondering van de vergadering van het dagelijks bestuur op 1 maart 2016. De procedure van de METC AMC is in lijn met de CCMO-richtlijn Werkwijze en organisatie van METC's en het reglement van de METC AMC. Hoewel de betrokkenheid in deze zich vooral richt op de betrokkenheid bij een onderzoeksprotocol kunnen belangenconflicten ook spelen bij de onafhankelijkheid van een DSMB. De METC

AMC heeft hier telkens een juiste afweging gemaakt. De CCMO ziet geen reden om de METC AMC te verzoeken deze werkwijze aan te passen.

Er zijn drie DSMB-rapportages met aanbevelingen en adviezen geweest. De CCMO meent dat deze adequaat zijn uitgevoerd en dat de adviezen van de DSMB verdedigbaar zijn. Mede gezien de verwachting, op basis van eerder onderzoek, dat de PTBD techniek gunstiger zou zijn. De CCMO is van mening dat de METC AMC de DSMB rapportages correct heeft afgehandeld.

- **Opschorten studie en voortijdige beëindiging studie**

Het onderzoek werd tijdelijk stopgezet op 13 juni 2016 en uiteindelijk definitief voortijdig beëindigd op 3 oktober 2016. De onderzoekers vonden dat de proefpersonen niet geïnformeerd hoefden te worden over de resultaten van het onderzoek omdat er geen nieuwe proefpersonen aan de percutane drainage blootgesteld zouden worden en men hen niet onnodig ongerust wilde maken. Daarnaast was er op het moment van stopzetten geen goede verklaring voor de onverwachte uitkomsten. De METC AMC heeft de voortijdige beëindiging en het niet informeren van proefpersonen voor kennisgeving aangenomen op 24 oktober 2016. Op grond van een mandaatregeling is deze beslissing door een secretaris van het secretariaat van de METC AMC genomen zonder dit eerst voor te leggen aan het dagelijks bestuur of de commissie. De METC AMC heeft inmiddels, naar aanleiding van de vragen van de CCMO, op dit punt haar werkwijze aangepast zodat alle voortijdige beëindigingen voortaan op een dagelijks bestuursvergadering of commissievergadering geagendeerd worden.

De METC AMC schrijft dat zij naar aanleiding van de recente ontwikkelingen (waaronder de gedachteswisseling met de CCMO) het verloop van de DRAINAGE-studie tijdens verschillende commissievergaderingen heeft besproken. Daar zijn geen notulen van gemaakt. De besprekingen hebben wel geresulteerd in een verandering van de invulling van de mandaatregeling zodat alle voortijdige beëindigingen geagendeerd worden op dagelijks bestuur- of commissievergadering, er zorgvuldiger wordt gelet op de informatieplicht van de onderzoeker aan de deelnemers van het onderzoek en de voortijdige beëindigingen worden gemeld aan de CCMO. De METC AMC schrijft tevens dat zij de casus ook heeft besproken op een gezamenlijke bijeenkomst met de METC VUmc op 20 april 2018. De CCMO is verheugd te constateren dat dit geleid heeft tot aanpassingen in de werkwijze. Echter, in algemene zin vindt de CCMO dat als een studie voortijdig wordt beëindigd vanwege ernstige onverwachte gebeurtenissen zoals oversterfte in één van de behandelgroepen, de METC direct moet reflecteren op haar rol in het gehele beoordelingstraject. Nagegaan had moeten worden wat goed was gegaan of mogelijk anders had gemoeten, om zodoende hier lering uit te trekken voor toekomstige beoordelingen.

- **Informatievoorziening aan de proefpersonen**

Op grond van artikel 11, lid 1 onder b van de WMO heeft de onderzoeker de plicht om de proefpersonen te informeren over het verloop van het onderzoek waaronder in ieder geval de situatie waarin een onderzoek wordt opgeschort vanwege onaanvaardbare risico's voor de proefpersoon. Het heeft tot 6 maart 2018 (1,5 jaar nadat het onderzoek voortijdig was beëindigd) geduurd voordat de proefpersonen geïnformeerd zijn. De CCMO vindt deze periode veel te lang.

De METC AMC heeft laten weten dat er al enige tijd was verstreken tussen de opschorting en het definitief voortijdig beëindigen van het onderzoek en dat de verwachting was dat veel deelnemers aan het onderzoek inmiddels zouden zijn overleden en het herinneren van hun familieleden aan deze nare periode bezwaren kende. Mede het gegeven dat er geen duidelijke verklaring was voor het gevonden resultaat heeft de METC AMC destijds doen besluiten geen verdere actie te ondernemen betreffende de informatievoorziening over de voortijdige beëindiging.

De CCMO erkent dat na de stopzetting van het onderzoek er weliswaar geen concrete risico's voor deelnemende patiënten meer waren, maar is van oordeel dat gezien de redenen van de voortijdige beëindiging informatie hierover ook van belang was voor eerdere deelnemers en de nabestaanden. Het was naar het oordeel van de CCMO beter geweest om niet te wachten op volledige opheldering over de mogelijke onderliggende oorzaken, die immers ook niet per se binnen afzienbare termijn verwacht werd. De informatievoorziening aan de proefpersonen c.q. nabestaanden had in twee fasen kunnen plaatsvinden; eerst over de stopzetting en later een vervolg met aanvullende informatie. De METC AMC had erop moeten toezien dat de proefpersonen c.q. nabestaanden tijdig werden geïnformeerd. Zij had niet akkoord moeten gaan met het niet informeren zoals voorgesteld door de onderzoekers op 21 oktober 2016. De METC AMC heeft in haar reactie laten weten zorgvuldiger te gaan letten op de informatieplicht aan de proefpersonen.

Een informatiebrief over de resultaten van het onderzoek is uiteindelijk begin maart 2018 door de onderzoekers van de deelnemende instellingen naar de deelnemers en hun nabestaanden gestuurd. Deze informatiebrief was in samenspraak met de afdeling voorlichting en de medische directie van het AMC opgesteld. De METC AMC heeft deze brieven op 6 maart 2018 ontvangen. Dit was nadat de brieven al waren uitgestuurd. De informatiebrieven zijn besproken in het dagelijks bestuur op 14 maart 2018 en in de commissievergadering van 15 maart 2018. Op 28 maart 2018 heeft de METC AMC de onderzoeker laten weten dat de informatiebrieven voor kennisgeving zijn aangenomen. Tevens heeft zij de onderzoeker op zijn verantwoordelijkheid gewezen dat alle schriftelijke informatie voor proefpersonen ter goedkeuring moet worden voorgelegd aan de METC. In geval er sprake is van een urgente veiligheidsmaatregel heeft de METC een versnelde beoordelingsprocedure.

De METC AMC heeft inmiddels bericht de gang van zaken te betreuren en heeft haar werkwijze aangepast.

3. Conclusies en aanbevelingen

De CCMO is tot de conclusie gekomen dat de METC AMC de beoordeling van het initiële onderzoeks dossier en de daarop volgende amendementen adequaat en zorgvuldig heeft gedaan. Terecht heeft zij een actieve rol gespeeld bij de instelling van een DSMB voor deze studie. De METC AMC had de voortijdige beëindiging van deze studie moeten melden bij de CCMO en moeten reflecteren op haar eigen beoordelingsproces. Verder had de METC AMC ervoor zorg moet dragen dat de proefpersonen tijdig en op een adequate wijze over de voortijdige beëindiging van het onderzoek werden geïnformeerd. Daarbij had de mogelijkheid van een gefaseerde informatievoorziening overwogen moeten worden.

De CCMO heeft de volgende aanbevelingen:

1. De METC moet een werkwijze hebben waarin geregeld is dat studies die voortijdig beëindigd worden binnen 7 dagen nadat de METC daar kennis van heeft genomen worden gemeld bij de CCMO onder vermelding van de reden van de voortijdige beëindiging.
2. Indien een studie wordt opgeschort of voortijdig wordt beëindigd vanwege onaanvaardbare risico's voor de proefpersoon dient de METC in een commissievergadering te reflecteren op haar rol in het gehele beoordelingsproces.
3. Bij opschorting en/of voortijdige beëindiging van een onderzoek dient de METC erop toe te zien dat de proefpersonen op een adequate wijze worden geïnformeerd.