

***Rapport over de toetsing van de CRISP-
studie door de medisch-ethische
toetsingscommissie van het Erasmus MC***

Inhoudsopgave

Verklaring gebruikte afkortingen en begrippen

Samenvatting

1. Inleiding

1.1 Overlijden deelnemer CRISP-studie

1.2 CCMO als toezichhouder en taakafbakening met IGJ

1.3 Aanpak onderzoek CCMO

1.4 Taken en verantwoordelijkheden in het kader van WMO-plichtig medisch-wetenschappelijk onderzoek

1.5 Wettelijk kader

2. Toetsing CRISP-studie door METC Erasmus MC

2.1 Feitelijke beschrijving

2.1.1. Studieopzet CRISP

2.1.2. Procedurele beschrijving van de afhandeling CRISP door de METC Erasmus MC

2.2 Bevindingen CCMO en analyse

2.2.1. Inhoudelijke bevindingen

2.2.2. Procedurele en administratieve bevindingen

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 Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) en betreffen onder andere het erkennen van medisch-ethische toetsingscommissie (METC's), het beoordelen van de geschiktheid van kandidaat-leden voor een erkende METC, het toezicht op de erkende METC's, het registreren van de METC-besluiten met bijbehorende onderzoeksgegevens van al het WMO-plichtige onderzoek en het opstellen van bindende richtlijnen ten aanzien van de werkzaamheden van de erkende METC's.
DB	Dagelijks bestuur van de METC.
DSMB	<i>Data and Safety Monitoring Board</i> ; commissie van onafhankelijke deskundigen die aangesteld wordt door de opdrachtgever (verrichter) van het onderzoek met als doel tussentijds de ernstig ongewenste voorvallen en bijwerkingen tijdens een klinische studie te beoordelen en de opdrachtgever (verrichter) te adviseren over het eventueel opschorten en/of voortijdig beëindigen van een onderzoek, al dan niet op grond van vooraf vastgestelde stopcriteria.
Geneesmiddelinteractie	Er is sprake van een geneesmiddelinteractie als de concentratie en/of het effect van het ene middel verandert vanwege de combinatie met een ander middel.
IB	<i>Investigator's Brochure</i> (IB): de IB is een samenvatting van de klinische en preklinische gegevens over het/de onderzoeksproduct(en), die van belang zijn voor de bestudering van het/de onderzoeksproduct(en) bij proefpersonen.
IC	<i>Informed Consent</i> : geïnformeerde toestemming. De proefpersoon dient toestemming te geven voor een medische behandeling of deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek.
IGJ	Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd.
IMPD	<i>Investigational Medicinal Product Dossier</i> (IMPD): In een IMPD staan gegevens over de kwaliteit, productie en controle van het geneesmiddel voor onderzoek. Dit betreft informatie over het actieve product, placebo en referentieproduct (indien van toepassing). Ook bevat het IMPD een samenvatting van de gegevens uit alle klinische en niet-klinische studies.
METC	Medisch-ethische toetsingscommissie.
METC Erasmus Medisch Centrum	Medisch-ethische toetsingscommissie van het Erasmus Medisch Centrum Rotterdam.
PD-geneesmiddelinteractie	<i>Pharmacodynamic</i> (PD) (in het Nederlands <i>farmacodynamische</i>) <i>geneesmiddelinteractie</i> . Er is sprake van een

	farmacodynamische interactie als het ene geneesmiddel de werking van het andere middel beïnvloedt, zonder verandering van de plasmaspiegels, waardoor de therapeutische effecten en/of bijwerkingen van het geneesmiddel (of beide middelen) toenemen of juist afnemen.
PIF	Proefpersonen-informatieformulier, schriftelijk formulier voor de proefpersoon waarop adequate informatie over de risico's, belasting en het doel van het medisch-wetenschappelijk onderzoek vermeld staan.
PK-geneesmiddelinteractie	<i>Pharmacokinetic (PK)</i> (in het Nederlands farmacokinetische) <i>geneesmiddelinteractie</i> . Dit kan optreden als het ene geneesmiddel de opname, verdeling, metabolisme en/of uitscheiding van een ander geneesmiddel beïnvloedt. Dit kan gevolgen hebben voor het therapeutisch effect en bijwerkingen van het geneesmiddel. Of en hoeverre dit laatste het geval is wordt onder andere bepaald door de therapeutische breedte van het middel.
SAE	<i>Serious Adverse Event</i> : ernstig ongewenst voorval.
SAR	<i>Serious Adverse Reaction</i> : ernstige bijwerking.
<i>Steering Committee</i>	Stuurgroep of adviesgroep, ingesteld door de opdrachtgever (verrichter) van het onderzoek. De <i>steering committee</i> is verantwoordelijk voor toezicht op de uitvoering van het onderzoek en kan beslissingen nemen.
SUSAR	<i>Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction</i> ; vermoeden van een onverwachte ernstige bijwerking, waarvan de aard, ernst en incidentie niet eerder zijn beschreven in de bijsluitertekst of de <i>Investigator's Brochure</i> van het geneesmiddel.
Uitvoerder	De onderzoeker is verantwoordelijk voor de uitvoering van het medisch-wetenschappelijk onderzoek op een onderzoekslocatie.
Verrichter	Een persoon, bedrijf, instelling of organisatie die de verantwoordelijkheid op zich neemt voor het starten, het beheer of de financiering van het wetenschappelijk onderzoek.
WMO	Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen (http://wetten.overheid.nl/BWBR0009408/2017-03-01).

Samenvatting

Achtergrond toezichtsactie

In januari 2019 is er een melding bij de CCMO binnengekomen naar aanleiding van het overlijden van een 14-jarige deelnemer aan de CRISP-studie (volledige titel: *A phase 1B of crizotinib in combination or as single agent in pediatric patients with ALK, ROS1 or MET positive malignancies* (NL55691.078.16)). In de melding zijn zorgen uitgesproken over de studieopzet van de CRISP-studie, misleidende informatie in het proefpersoneninformatieformulier (PIF) en het door de METC voor kennisgeving aannemen van het overlijden van een proefpersoon als een ernstig ongewenst voorval (Engels: *Serious Adverse Reaction*, SAE). De CCMO heeft naar aanleiding van de melding een toezichtsactie gestart naar de werkwijze van de medisch-ethische toetsingscommissie die de studie beoordeeld heeft: de METC Erasmus MC. In dit rapport wordt verslag gedaan van de bevindingen van de CCMO. De CCMO heeft zich in deze analyse, conform haar wettelijke taakstelling, gericht op de vraag of de METC Erasmus MC ten aanzien van de CRISP-studie haar toetsingstaak naar behoren heeft uitgevoerd. Het onderzoek van de CCMO heeft zich niet gericht op zaken die betrekking hebben op de uitvoering van het onderzoek, zoals de inclusie van deelnemers en het handelen van artsen en/of onderzoekers.

Studieopzet CRISP

De CRISP-studie is een fase-Ib-studie in kinderen met diverse vormen van kanker met een afwijking in de genen ALK, ROS of MET, voor wie geen standaardbehandeling meer is. Het hoofddoel van het onderzoek is het vinden van de beste dosis vinblastine in combinatie met crizotinib (stratum 1) of de beste dosis crizotinib in combinatie met temsirolimus (stratum 2), en het bestuderen van de veiligheid van monotherapie crizotinib in stratum 3. Daarnaast wordt onder meer onderzocht hoeveel patiënten positief reageren op de behandeling en wordt er gekeken naar de interactie tussen geneesmiddelen en de farmacokinetiek van de middelen. De studie is door de METC Erasmus MC goedgekeurd met als deelnemende centra het Prinses Máxima Centrum en het Erasmus Medisch Centrum. De uitvoering van de studie is tot op heden opgeschort.

Bevindingen

De CCMO heeft vastgesteld dat de METC Erasmus MC bevoegd is om de studie te beoordelen, omdat het een therapeutisch onderzoek bij minderjarige proefpersonen betreft. Bij de primaire beoordeling van de studie zijn in aanvang door de METC Erasmus MC adequate vragen gesteld over de combinatie van geneesmiddelen en mogelijke interactie tussen crizotinib en vinblastine, mogelijke toxiciteit en dosisbepaling. Het komt de CCMO echter voor dat in het vervolg daarop, zowel bij de onderzoekers als bij de METC, te weinig aandacht is geweest voor de mogelijkheid op versterking van naast farmacokinetische (PK) interacties ook mogelijke versterking van farmacodynamische (PD) effecten dan wel PD-interacties. Hierdoor hebben de betrokkenen mogelijk te weinig aandacht gehad voor de kans op versterking van bijwerkingen en de monitoring daarop. Tevens is er niet de juiste vertaling naar de PIF gemaakt waar het zwaartepunt had moeten liggen op het primaire doel van de studie, mogelijke bijwerkingen en monitoring hierop en niet op de beoogde effectiviteit. Het is waarschijnlijk dat de studie bij een kritischere toetsing ook zou zijn goedgekeurd, maar het is aannemelijk dat er dan een grotere waakzaamheid zou zijn geweest. Om te onderzoeken of er door de METC's die geneesmiddelenonderzoek beoordelen voldoende wordt getoetst op

de risico's van versterkte PD-effecten dan wel interacties bij combinaties van geneesmiddelen, zal de CCMO een gerichte toezichtsactie starten, waarin de CCMO steekproefsgewijs een aantal protocollen opvraagt bij METC's die geneesmiddelenonderzoek beoordelen.

Aanbevelingen

De CCMO komt tot de volgende aanbevelingen:

1. De METC dient in het geval van geneesmiddelcombinatiestudies te toetsen op de mogelijkheid van zowel PK-geneesmiddelinteracties als versterking van PD-effecten dan wel PD-geneesmiddelinteracties. De systematiek van de gestructureerde risicoanalyse, zoals voorgeschreven in het model onderzoeksprotocol H13, dient hierin gevolgd te worden. Mogelijke wisselwerking op zowel de PK als PD dienen duidelijk in het protocol beschreven te worden, inclusief monitoring om potentiële interacties vast te stellen en over te gaan tot dosisverlaging van één of meerdere middelen.
2. In vroege-fase geneesmiddelenonderzoek met ernstig zieke patiënten moet de METC er nadrukkelijk op letten dat er in de PIF geen ruimte is voor therapeutische misconceptie. Het doel van de studie moet duidelijk naar voren komen in de PIF, evenals interacties en bijwerkingen die te voorzien zijn.

1. Inleiding

1.1. Overlijden deelnemer CRISP-studie

Op 9 januari 2019 is er een melding binnengekomen bij de CCMO van een sterfgeval in de CRISP-studie (volledige titel: *A phase1B of crizotinib in combination or as single agent in pediatric patients with ALK, ROS1 or MET positive malignancies (NL55691.078.16)*). Het betreft een minderjarige proefpersoon die op 22 mei 2018 is gestart in stratum 1 (onderzoeksprotocol versie 27 maart 2017) en komen te overlijden op 8 juni 2018. Het onderzoek is op 3 november 2016 positief beoordeeld door de METC Erasmus MC in Rotterdam en werd uitgevoerd in het Prinses Máxima Centrum in Utrecht. Het Prinses Máxima Centrum heeft een onderzoek ingesteld waarover op 14 november 2018 een onderzoeksrapport is verschenen. In het rapport is vermeld dat de proefpersoon is overleden aan de gevolgen van een zeer ernstige neutropenie door een interactie tussen crizotinib en vinblastine, waarbij een opportunistische schimmelinfectie fataal is geworden. In de melding zijn zorgen geuit over het studieontwerp en het gebrek aan controle door de METC vanwege misleidende informatie in het proefpersoneninformatieformulier (PIF) en het door de METC voor kennisgeving aannemen van het overlijden van de proefpersoon als een ernstig ongewenst voorval (Engels: *Serious Adverse Event*, SAE).

De onderzoekers hebben op 5 september 2018 een calamiteitenmelding gedaan bij de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) naar aanleiding van het overlijden van de proefpersoon. Daarnaast is de inclusie van stratum 1 (behandelarm crizotinib + vinblastine) op 26 november 2018 door de opdrachtgever van het onderzoek opgeschort. Op 20 december 2018 hebben de onderzoekers een brief naar de METC Erasmus MC gestuurd met het verzoek voor een dosis de-escalatie in stratum 1. Op 18 februari 2019 is de inclusie van nieuwe patiënten in de gehele CRISP-studie door de METC Erasmus MC opgeschort, naar aanleiding van de lopende onderzoeken van de CCMO en de IGJ.

In dit rapport wordt verslag gedaan van de bevindingen van de CCMO. De CCMO heeft zich in deze analyse, conform haar wettelijke taakstelling, gericht op de vraag of de METC Erasmus MC ten aanzien van de CRISP-studie haar toetsingstaak naar behoren heeft uitgevoerd.

1.2. De CCMO als toezichthouder en taakafbakening met IGJ

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 in de praktijk van het door de METC's positief beoordeelde onderzoek.

Bij de CRISP-studie heeft de CCMO onderzocht hoe de METC Erasmus MC het onderzoek initieel heeft beoordeeld, wat geleid heeft tot een positief primair besluit, en hoe zij invulling heeft gegeven aan haar rol na de goedkeuring van de studie. Omdat de melding gaat over

een deelnemer uit stratum 1 richt het onderzoek van de CCMO zich met name op de beoordeling van dit onderdeel van de studie. Het onderzoek van de CCMO richt zich niet op zaken die betrekking hebben op de uitvoering van het onderzoek, zoals de inclusie van deelnemers en het handelen van artsen en /of onderzoekers.

1.3. Aanpak onderzoek CCMO

De CCMO heeft op 15 januari 2019 de METC Erasmus MC verzocht om toezending van het volledige onderzoeks dossier, inclusief de gevoerde correspondentie met de verrichter/uitvoerder, de adviezen van referenten of eventuele adviezen van externe adviseurs en overige relevante informatie. Daarnaast heeft de CCMO verzocht afschriften van de volledige notulen van de METC- en DB-vergaderingen te ontvangen waarin het betreffende onderzoeksprotocol is besproken. De METC Erasmus MC heeft op 31 januari 2019 alle stukken aangeleverd bij de CCMO.

Tijdens de CCMO-vergadering van 14 februari 2019 is het onderzoeks dossier besproken¹. Naar aanleiding van deze bespreking heeft de CCMO een conceptrapport opgesteld, die is voorgelegd aan de METC Erasmus MC ter correctie op feitelijke onjuistheden. Op 20 mei 2019 heeft de METC Erasmus MC het conceptrapport ontvangen. De METC Erasmus MC is in de gelegenheid gesteld om door de CCMO gehoord te worden. Zij heeft daar geen gebruik van gemaakt. Op 25 juni 2019 heeft de CCMO de reactie van de METC Erasmus MC ontvangen samen met de door de CCMO opgevraagde documenten. Na correctie van feitelijke onjuistheden heeft de CCMO haar rapport afgerond.

1.4. Taken en verantwoordelijkheden in het kader van WMO-plichtig medisch-wetenschappelijk onderzoek

Bij het opzetten, uitvoeren en toetsen van WMO-plichtig medisch-wetenschappelijk onderzoek zijn diverse partijen betrokken. Voor de onderhavige analyse is het van belang de verschillende taken en verantwoordelijkheden van deze partijen kort te schetsen en in te gaan op de voorwaarden waaronder medisch-wetenschappelijk onderzoek bij kinderen is toegestaan.

Verkrijgen positief oordeel klinische studie

De opdrachtgever (de verrichter) van het onderzoek is verantwoordelijk voor het verkrijgen van een positief oordeel over het onderzoeksprotocol van één erkende METC. Wetenschappelijk onderzoek met minderjarige² en wilsonbekwame volwassen proefpersonen is verboden, met twee uitzonderingen (het zogeheten 'nee-tenzij'-principe):

- 1) Wanneer er sprake is van therapeutisch onderzoek

¹ De CCMO heeft kennisgenomen van het onderzoeksrapport van het PMC en de reacties van de onderzoekers en de opstellers van het onderzoeksrapport. De inhoud van het rapport is voor zover relevant meegenomen in haar analyse. De CCMO zal niet inhoudelijk reageren op het onderzoeksrapport van het PMC

² Op 1 maart 2017 is de WMO gewijzigd t.a.v. onderzoek met minderjarige en wilsonbekwame proefpersonen, waaronder de voorwaarden van niet-therapeutisch onderzoek en de verlaging van de leeftijd waarop de proefpersoon meerderjarig is van 18 naar 16 jaar. Het CRISP-onderzoeksvoorstel is op 3 november 2016 positief beoordeeld waarbij deze nieuwe bepalingen nog niet van kracht waren. De deelnemer waarop deze melding betrekking heeft was ten tijde van het onderzoek jonger dan 16 jaar.

Therapeutisch onderzoek betreft onderzoek dat ten goede kan komen aan de proefpersoon. Oftewel dat “de reële mogelijkheid bestaat dat de gezondheid of het welzijn van de proefpersoon, door hem/haar aan dergelijk onderzoek te laten deelnemen, bevorderd wordt.” Een therapeutische studie zal in bijna alle gevallen ook handelingen bevatten waar de proefpersoon niet direct baat bij heeft.

2) Wanneer er sprake is van niet-therapeutisch groepsgebonden onderzoek

‘Groepsgebonden’ betekent dat zonder medewerking van de proefpersoon, uit de categorie waartoe de proefpersoon behoort, de studie niet kan worden uitgevoerd. Een voorbeeld hiervan is een studie naar een aandoening die enkel bij kinderen voorkomt, waardoor de studie alleen bij kinderen uitgevoerd kan worden. ‘Niet-therapeutisch’ betekent dat het onderzoek niet ten goede kan komen aan de proefpersoon zelf. De vigerende wetgeving was op het moment dat de CRISP-studie werd getoetst, dat er bij niet-therapeutisch onderzoek naast groepsgebondenheid ook sprake moest zijn van ten hoogste minimale belasting en een verwaarloosbaar risico voor de deelnemende proefpersonen.

Therapeutisch interventieonderzoek bij minderjarige proefpersonen kan door een erkende METC worden getoetst. Een erkende METC mag zelf beoordelen of een onderzoek therapeutisch is. Niet-therapeutisch interventieonderzoek bij minderjarige proefpersonen moet door de CCMO worden beoordeeld.

Geïnformeerde toestemming

Voor deelname van een proefpersoon aan medisch-wetenschappelijk onderzoek is geïnformeerde toestemming nodig. Kinderen vanaf 16 jaar worden in staat geacht zelf een redelijke waardering/afweging van hun belangen te kunnen maken en zij genieten de algemene bescherming van wilsbekwame volwassen proefpersonen. Kinderen tussen de 12 en 16 jaar geven, naast hun beide ouders/voogd, zelf schriftelijk toestemming voor deelname aan het onderzoek. Voor deze groep kinderen is een aparte proefpersooninformatiebrief en toestemmingsformulier wettelijk verplicht. Bij kinderen onder de 12 jaar is geen schriftelijke toestemming vereist van het kind, maar wel van de ouders. Wel moet een op de leeftijd toegesneden voorlichting over het onderzoek door een daartoe geschoold persoon worden gegeven.

De geïnformeerde toestemming bestaat uit schriftelijke en mondelinge informatie. Gedachtewisseling en het stellen van vragen horen ook bij het proces. Doel hiervan is de potentiële proefpersonen op zo’n manier te informeren dat zij een weloverwogen keuze kunnen maken om wel of niet mee te doen aan het onderzoek. Een belangrijk onderdeel van de informatieverstrekking is het proefpersonen-informatieformulier (PIF), waarin het toestemmingsformulier (*informed consent*, IC) is bijgevoegd. Een proefpersoon is pas officieel een deelnemer aan de studie als hij/zij, en zijn/haar beide ouders/voogd in het geval van een minderjarige persoon, de IC getekend hebben na toereikend geïnformeerd te zijn.

De PIF en de IC moeten aan bepaalde eisen voldoen. De METC toetst of de PIF volledig is, informatief is over het doel, de aard en duur van het onderzoek, de risico’s en belasting van het onderzoek, de rechten en plichten van de proefpersoon, en of het de proefpersonen in staat stelt een goede afweging te maken over deelname aan het onderzoek. Er wordt tevens

getoetst of het taalgebruik afgestemd is op de doelgroep, er niet te moeilijke termen (jargon) worden gebruikt en of de informatie niet misleidend is.

Melden van ernstige ongewenste voorvallen

De verrichter dient alle ernstige ongewenste voorvallen (SAE's), 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. Er kan sprake zijn van een ernstige bijwerking (Engels: *Serious Adverse Reaction*, SAR) als er een zekere mate van waarschijnlijkheid is dat het ernstige ongewenste ongeval een schadelijke en niet-gewenste reactie is op het onderzoeksgeneesmiddel. Als de ernstige bijwerking (SAR) onverwacht is, spreekt men van een vermoeden van een onverwachte ernstige bijwerking (Engels: *Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction*, SUSAR). In het geval van een SUSAR zijn de aard, ernst en incidentie van de ernstige bijwerking niet eerder beschreven in de productinformatie van het geneesmiddel. 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 binnen maximaal 7 dagen (in geval van overlijden of een levensbedreigend voorval) of 15 dagen (overige categorieën) door de verrichter worden gemeld bij de oordelende METC.

In het onderzoeksprotocol kunnen specifieke uitzonderingen op de meldingsplicht 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 METC worden goedgekeurd. Alle andere meldingen van ernstige ongewenste voorvallen worden bekeken door de oordelende METC, die vervolgens bepaalt of het onderzoek kan doorgaan of dat het onderzoek opgeschort of beëindigd moet worden.

Daarnaast kent de WMO taken en verantwoordelijkheden toe aan de onderzoeker (uitvoerder) van het onderzoek. Hij/zij is onder andere verantwoordelijk voor het onmiddellijk rapporteren van alle ernstig ongewenste voorvallen aan de verrichter (met uitzondering 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 deelnemers.

Opschorting van de studie

Indien er tijdens de uitvoering van het 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.

Ook de METC zelf heeft de bevoegdheid een door haar gegeven positief besluit over een onderzoeksprotocol in te trekken of op te schorten.

1.5 Wettelijk kader

Op het opzetten, uitvoeren en toetsen van medisch-wetenschappelijk 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, het Besluit wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen van 16 december 2005, 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 en 4 (in geval van onderzoek bij minderjarige en wilsonbekwame volwassen proefpersonen) van de WMO en controleert of de proefpersoon en diens wettelijke vertegenwoordiger door de schriftelijke informatie juist zullen 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 bindend 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.

2. Toetsing CRISP-studie door METC Erasmus MC

2.1. Feitelijke beschrijving

De CRISP-studie valt onder de reikwijdte van de WMO. Het betreft een therapeutisch interventieonderzoek dat door een erkende METC moet worden beoordeeld. De METC Erasmus MC 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. De METC Erasmus MC heeft op 3 november 2016 een positief besluit afgegeven over de CRISP-studie. Hieronder wordt de algemene studieopzet van de CRISP-studie beschreven. Daarnaast wordt de procedurele afhandeling van het onderzoeksdossier door de METC Erasmus MC beschreven.

2.1.1. Studieopzet CRISP

De CRISP-studie is een, open-label, niet-gerandomiseerde fase-Ib-studie bij kinderen en jongvolwassenen (leeftijd van 12 maanden tot 21 jaar) met grootcellig anaplastisch lymfoom (ALCL), neuroblastoom of rhabdomyosaroom of andere vormen van kanker, zoals inflammatoire myofibroblastische tumoren (IMT). De aandoeningen zijn positief voor een genverandering in ALK, ROS1 of MET. Bij de patiënten is er sprake van terugkeer van de ziekte of resistentie en is er geen standaardbehandeling meer. De studie vindt in meerdere behandelcentra in Nederland en in meerdere landen plaats.

Er zijn drie behandelgroepen (strata) gedefinieerd:

- 1) Stratum 1: Crizotinib 150 mg/m² (tweemaal daags oraal) + vinblastine in verschillende doseringen vanwege dosisescalatie (3,0 mg/m²; 4,5 mg/m²; 6,0 mg/m²) (wekelijks, IV), (ALK-positieve ALCL-patiënten met een recidief).
- 2) Stratum 2: Crizotinib in verschillende doseringen vanwege dosisescalatie (100 mg/m²; 150 mg/m²; 200 mg/m²; 280 mg/m²) (tweemaal daags, oraal) + temsirolimus 60 mg/m² (wekelijks, oraal), voor patiënten met ALK-positieve neuroblastoom of terugkerend rhabdomyosaroom.
- 3) Stratum 3: Crizotinib 280 mg/m² (tweemaal daags, oraal) monotherapie voor patiënten met ALK-, ROS- of MET-positieve tumoren, of patiënten zonder andere behandelopties, waaronder IMT-patiënten bij wie geen chirurgische ingreep mogelijk is.

Het hoofddoel van het onderzoek is het vinden van de beste dosis vinblastine in combinatie met crizotinib (stratum 1) of de beste dosis crizotinib in combinatie met temsirolimus (stratum 2), en het bestuderen van de veiligheid van monotherapie crizotinib in stratum 3. Daarnaast wordt onder meer onderzocht hoeveel patiënten positief reageren op de behandeling, de interactie tussen geneesmiddelen en de farmacokinetiek.

2.1.2. Procedurele beschrijving van de afhandeling CRISP door de METC Erasmus MC

Indiening protocol

Op 20 mei 2016 hebben de CRISP-onderzoekers een aanvraag bij de METC Erasmus MC ingediend voor de beoordeling van de studie. Het onderzoeksvoorstel was geagendeerd op de DB-vergadering van 25 mei 2016. De METC verzocht de onderzoekers vervolgens om het vermelden van het NL-nummer op de onderzoeksverklaring en om een getekend onderzoekscontract. Na ontvangst van de aanvullende documentatie op 10 juni 2016, werd het dossier in de METC-vergadering van 14 juni 2016 voor het eerst besproken.

Eerste commissievergadering en vraagbrief

Alle wettelijk verplichte disciplines waren aanwezig op de METC-vergadering van 14 juni 2016. Van de kinderarts was een schriftelijk advies aanwezig. In het advies stond vermeld dat het een complex maar goed doordacht protocol is, dat de belasting en risico's acceptabel zouden zijn gezien de ernst van de aandoening en dat er geen reguliere behandeling voorhanden zou zijn. Er werden vragen gesteld over stratum 3 (crizotinib monotherapie), omdat de kans op een effect minimaal zou kunnen zijn bij monotherapie, terwijl er voor de proefpersoon wel extra belasting en risico's zouden kunnen zijn. De ziekenhuisapotheker gaf in de vergadering aan dat het dossier niet volledig was omdat de juiste productinformatie ontbrak. De samenvatting van de kenmerken van het product (SmPC) was niet voldoende omdat crizotinib niet geregistreerd is voor gebruik bij kinderen. De productinformatie diende aangepast en opnieuw ingediend te worden. De commissie vroeg zich af of het onderzoek met een lastige inclusie, met meerdere aandoeningen en meerdere combinatiestudies wel allemaal in één protocol past. Zij heeft verder nog aanvullende vragen gesteld over onder andere de mogelijkheid van inclusie van volwassen patiënten, de standaardbehandeling voor deze kinderen, de dosering van vinblastine en crizotinib, de biopsie in prescreening, het monitoringplan en het ontbreken van een DSMB. Door de METC werden een aantal vragen gesteld over de geneesmiddelcombinatie. Er werd een vraag gesteld over de variatie van de dosering van vinblastine. Een andere vraag betrof een nadere uitleg over de interactie tussen crizotinib en de andere gebruikte middelen en in hoeverre het metabolisme via CYP3A4 en de andere enzymen een rol kan spelen. Tevens werd gevraagd in hoeverre dit toxisch zou kunnen zijn, of deze combinatie van middelen preklinisch getest is en in hoeverre er rekening gehouden zou worden met het metabolisme en de beïnvloeding daarvan. De vraagbrief van de METC aan de onderzoekers werd op 23 juni 2016 verstuurd. Er werd aangegeven om de rationale van het onderzoek en het verschil in risico's tussen de verschillende fases van het onderzoek beter te beschrijven in de PIF. Verder waren er geen vragen over de PIF in deze vraagbrief en was er afzonderlijk commentaar door de commissie op de PIF geleverd. Dit is gedaan voor drie ouder-PIF's en voor de drie verschillende strata. Daarnaast is de PIF voor jongvolwassenen, de PIF voor kinderen 12-17 jaar, de PIF prescreening kinderen en de PIF prescreening jongvolwassenen van stratum 1 bekeken. De commentaren op de PIF's betroffen voornamelijk tekstuele wijzigingen (spelling, niet goed lopen van zinnen, kop/titel toevoegen aan tabel), extra nadelen benoemen zoals extra tijd om naar afspraken te komen en het houden aan afspraken en het aanpassen van de tekst over anticonceptie bij jongens. Verder werd verzocht de meest voorkomende bijwerkingen van vinblastine in de PIF op te nemen en niet te verwijzen naar een dagboekje. Deze opmerkingen zijn alle gemaakt in de documenten zelf en in deze vorm doorgestuurd naar de onderzoekers.

Schriftelijke reactie onderzoekers vraagbrief naar aanleiding van eerste algemene commissievergadering

De onderzoekers hebben op 11 augustus 2016 gereageerd op de vraagbrief met een brief en aanvullende documentatie. De onderzoekers gingen in hun brief in op onder andere de specifieke vraag over de dosering vinblastine en de mogelijke interacties tussen crizotinib en de andere middelen. Het antwoord van de onderzoekers was dat ze verwachtten, vanwege een mogelijke PK-interactie, dat bij de combinatie vinblastine en crizotinib de concentraties van vinblastine zouden stijgen en dat ze daarom besloten hadden op 75% van de dosering te starten. Ze gaven aan dat als de veiligheid acceptabel zou zijn, ze voortaan de volledige dosering vinblastine zouden geven en verwezen naar pagina 28 in het protocol. Over de interactie van crizotinib met andere producten werd door de onderzoekers geantwoord dat dit op pagina 30 en 31 van het protocol staat. Deze pagina's in het protocol bevestigen de keuze om op 75% van de dosering vinblastine te starten vanwege een mogelijke kinetische interactie en dat verhoging van de dosering mogelijk is als het veilig is. De onderzoekers gaven aan dat als dit antwoord onvoldoende mocht zijn, ze graag zouden horen welke aanvullende informatie ontbrak.

Tweede commissievergadering en vraagbrief

De brief van de onderzoekers en de studieopzet van de CRISP-studie werden besproken in de METC-vergadering van 30 augustus 2016, waarbij ook alle verplichte disciplines aanwezig waren. De commissie gaf aan tevreden te zijn met de antwoorden van de onderzoekers in de brief en bediscussieerde vervolgens enkele punten van de studie. Er waren geen wijzigingen in de studieopzet aangebracht. In het protocol was beschreven dat er geen alternatieve standaardbehandeling voorhanden mag zijn in stratum 1 en 2. Er was een *steering committee* aangesteld voor het volgen van veiligheidsinformatie van stratum 1 en 2. De doseringen van vinblastine en temsirolimus waren 75% van de normale dosis om veiligheidsredenen. De ziekenhuisapotheker gaf aan dat er in de *Investigator's Brochure* (IB) van crizotinib niets staat over gebruik bij kinderen. Na deze voorbespreking voegden twee onderzoekers zich bij de vergadering. De onderzoekers bevestigden dat het een complex protocol is, maar gaven aan dat het om ziektes zou gaan waarin een vergelijkbaar *pathway* actief zou zijn. De METC vroeg zich af waarom de voorgestelde behandeling een verbetering zou zijn van de huidige standaardbehandeling en of bij kinderen en 18-plussers wel hetzelfde protocol toegepast zou mogen worden. De onderzoekers gaven aan dat de te onderzoeken maligniteiten zich op de kinderleeftijd openbaren. Wanneer patiënten uitbehandeld zouden zijn, zou dit protocol een aanvulling kunnen zijn voor de dan inmiddels volwassen patiënt. De ziekenhuisapotheker wilde weten waarom er geen informatie over onderzoek bij kinderen in de IB van crizotinib stond. De onderzoekers verklaarden dat Pfizer het middel heeft ontwikkeld voor longkanker en de ontwikkeling van het geneesmiddel voor gebruik bij kinderen heeft uitbesteed. Dit verklaarde waarom er geen informatie over kinderen in de IB staan. De METC gaf aan de publicatie over een onderzoek bij kinderen (uitgevoerd in de Verenigde Staten) te willen ontvangen. De onderzoekers gaven verder aan dat een *steering committee* beter de veiligheid zou kunnen volgen dan een DSMB die halfjaarlijks bij elkaar komt. De risico's zouden met name in de dosisescalatiestappen zitten en daarvoor zouden vaste regels gelden. Tot slot wilde de commissie dat in de PIF duidelijker werd beschreven dat de respons bij iedere deelnemer verschillend zou kunnen zijn. Er volgde een vraagbrief (d.d. 9 september 2016), waarin is aangegeven dat eerdere vragen uit de eerste vraagbrief en in de commissievergadering naar tevredenheid zijn beantwoord. Er werd in de vraagbrief nog

gevraagd naar het volledige onderzoekscontract, en de ontbrekende publicatie over het gebruik van crizotinib in kinderen. Tevens werd verzocht nog een aanpassing in de PIF te maken. De METC was tevreden over de verbeteringen in de kinder-PIF en had geen verdere vragen meer over mogelijke geneesmiddelinteracties. De beoordeling werd vervolgens door het DB verder afgehandeld.

Schriftelijke reactie onderzoekers vraagbrief naar aanleiding van tweede algemene commissievergadering

De reactie van de onderzoeker (d.d. 4 oktober 2016) met aanvullende documenten werd op 17 oktober 2016 door de METC ontvangen. Op 20 oktober 2016 werd een e-mail door de METC verstuurd met het verzoek voor nog een aantal aanpassingen in de PIF's te maken. De belangrijkste aanpassing die werd genoemd had betrekking op het vermelden dat het effect per patiënt kan verschillen. De gewijzigde PIF's (versies van 21 oktober 2016) werden samen met het getekende onderzoekscontract naar de METC gestuurd op 28 oktober 2016.

Positief besluit CRISP

Op 3 november 2016 volgde het positieve besluit van de METC voor de uitvoering van het onderzoek in het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam en het Prinses Máxima Centrum te Utrecht. Op 28 november 2016 stuurden de onderzoekers een ontvangstbevestiging en akkoord van de hoofdonderzoeker dat het onderzoek op de afdeling kinderoncologie van het Erasmus Medisch Centrum van start zou kunnen gaan.

De getekende handtekeningpagina van het onderzoeksprotocol werd op 7 december 2016 gestuurd. Deze werd op de DB-vergadering van 9 december 2016 voor kennisgeving aangenomen. De bevestiging hiervan werd door de METC op 25 januari 2017 verstuurd.

Beoordeling eerste amendement

Op 3 april 2017 werd het eerste amendement ingediend. Belangrijkste wijzigingen waren: aanpassing van de statistiek in verband met een wijziging in de methodiek, dosisaanpassingen in het protocol (versie 27 maart 2017) en aanpassing van de PIF's (versies 1 maart 2017) naar nieuwe leeftijdsgrens² en één PIF voor de prescreening (versie 6 januari 2017). Het nader positieve besluit was van 28 juni 2017. In het besluit stond dat het amendement is besproken in de DB-vergadering van 30 mei 2017. Een verslag van deze DB-vergadering ontbreekt in het dossier.

Eerste voortgangsrapportage

Op 24 november 2017 heeft de METC een voortgangsrapportage ontvangen. Het onderzoek was nog niet gestart vanwege problemen met de levering van de onderzoeksmedicatie. Volgens de onderzoeker kwam dit door een wijziging van de partij die de QP-release gaat doen. De voortgangsrapportage is door de METC besproken op de DB-vergadering van 19 december 2017. Het DB had geen vragen en ging akkoord met verlenging van het besluit. Er werd door de METC geen termijn gekoppeld aan de verlenging van de geldigheid van het besluit.

Toestemming raad van bestuur Prinses Máxima Centrum

Op 23 januari 2018 ontvangt de METC Erasmus MC de toestemming van de raad van bestuur van het Prinses Máxima Centrum voor kinderoncologie voor de uitvoering van het onderzoek in hun instelling (brief gedateerd 17 januari 2018).

Beoordeling tweede amendement

Op 28 maart 2018 heeft de METC amendement 2 ontvangen. Het amendement beschreef wijzigingen in het EudraCT-formulier en labels voor Torisel (temsirolimus). Op 17 april 2018 werd dit amendement besproken tijdens de DB-vergadering. Er werd advies aan de ziekenhuisapotheker gevraagd in verband met nazending van het IMPD. Het correcte EudraCT-formulier werd op 26 april 2018 nagestuurd. Het IMPD⁴ van Crizotinib (Xalkori) volgde op 31 mei 2018 ter aanvulling op amendement 2. Uit het advies van de ziekenhuisapotheker volgde dat dit de versie uit 2016 is, die al beoordeeld was. Het nader besluit over het EudraCT-formulier en de labels werd op 31 mei 2018 verstuurd. Het correcte EudraCT-formulier werd op 18 juni 2018 door de METC voor kennisgeving aangenomen.

Inclusie eerste patiënt

Op 23 mei 2018 werd de METC geïnformeerd dat de eerste proefpersoon op 22 mei 2018 was geïnccludeerd in stratum 1 van de CRISP-studie.

Melding Serious Adverse Events

Op 29 mei 2018 werd een eerste SAE (AE001.18.56691) gemeld van de eerste deelnemer in stratum 1, die 22 mei is gestart met de behandeling (crizotinib 150 mg/m²+ vinblastine 4.5 mg/m²). De SAE betrof misselijkheid en een ernstig gebrek aan eetlust. Het wekelijkse infuus met vinblastine was reeds toegediend. De behandeling met crizotinib werd op 1 juni 2018 stopgezet. Dezelfde dag werd ook melding gemaakt van neutropene koorts (AE002). Later volgde meldingen van leverfalen en refractaire shock (AE003). Op 13 juni 2018 werd een follow-upmelding ingediend (FU AE003) waarin stond dat de deelnemer was overleden op 8 juni 2018. Deze meldingen betroffen de proefpersoon over wie de melding bij de CCMO is binnengekomen. Daarna volgde nog een aantal follow-upmeldingen over de SAE's.

Op 16 juli 2018 volgde een SAE-melding van een andere deelnemer (AE006) die in stratum 2 was ingedeeld. Deze proefpersoon had een infectie met koorts en verlengde ziekenhuisopname. De deelname aan de studie was per direct stopgezet. Op 30 oktober 2018 is een vervolg op de melding verstuurd waarin is vermeld dat de patiënt op 10 oktober 2018 is overleden als gevolg van de ziekte.

Het secretariaat van de METC Erasmus MC heeft middels een aanbiedingsmail haar voorzitter attent gemaakt op de meldingen en daarbij vermeld dat de onderzoeker heeft aangegeven dat er geen gevolgen zouden zijn voor de veiligheid van de proefpersonen. Dit is rechtstreeks overgenomen uit de SAE-rapportage, waarin dit een vraag is die door de onderzoeker is beantwoord. De voorzitter van de METC heeft vervolgens de meldingen voor kennisgeving aangenomen. Dit is in ToetsingOnline geregistreerd.

Op 1 augustus 2018 werd een SUSAR-overzichtslijst ingediend, die voor kennisgeving is aangenomen door de METC. Dit betrof geen meldingen van deelnemers aan de CRISP-studie, maar meldingen van patiënten behandeld met crizotinib in andere studies.

Beoordeling amendement 3

Op 20 september 2018 ontving de METC amendement 3. Het amendement ging over het volgende: een wijziging in deelnemend centrum en onafhankelijk deskundige, wijziging protocol ten aanzien van statistiek dosisescalatie (versie 27 juni 2018), toxiciteit van de combinatie crizotinib met temsirolimus en met vinblastine, creatininebepaling en beenmergafname uit stratum 1 verwijderd; nieuwe versie van de productinformatie van crizotinib, wijziging EudraCT-formulier en ABR-formulier (versie 11 september 2018). Tevens waren er wijzigingen in PIF's (versies 6 september 2018). De lijst met overzicht van de deelnemende centra (versie 1.0, d.d. 6 september 2018) en het CV van de onafhankelijk deskundige (d.d. 9 juni 2018) zaten niet in het dossier dat de CCMO heeft ontvangen. Deze zijn later door de METC Erasmus MC nagestuurd. Het amendement werd besproken in de DB-vergadering van 27 september 2018. Het advies van de ziekenhuisapotheker met akkoord op amendement 3 is gedateerd 27 september 2018. Een nader besluit volgde op 11 oktober 2018.

Tweede voortgangsrapportage

Op 25 oktober 2018 heeft de METC een tweede voortgangsrapportage ontvangen. Hierin staan de twee patiënten vermeld die geïnccludeerd zijn geweest en voortijdig zijn gestopt vanwege bijwerkingen. Van beide patiënten is het overlijden gerapporteerd middels SAE-meldingen: Eén patiënt betreft de minderjarige proefpersoon uit stratum 1 over wie de melding is gemaakt bij de CCMO (zie tekst bij Melding Serious Adverse Events), de andere patiënt was gestopt vanwege tumorprogressie (en is later ook overleden). Deze patiënt was geïnccludeerd in stratum 2.

Adviesvraag METC dosis de-escalatie

Op 28 december 2018 heeft de METC een brief van de onderzoekers ontvangen met daarin een advies van de *steering committee*. Het advies betrof een voorstel voor dosis de-escalatie van crizotinib tot 3,0 mg/m² in stratum 1. Dit is naar aanleiding van het beloop van de minderjarige proefpersoon uit stratum 1, over wie de melding gaat. In deze brief werd het beloop van de SAE's bij deze proefpersoon beschreven. Ook werden de verschillende adviezen van de *steering committee* vermeld. Het laatste advies van de *steering committee*, d.d. 22 november 2018, bestond uit het voorstel voor een dosis de-escalatie. Er werd aangegeven dat de neutropenie erg vroeg is ontstaan bij de proefpersoon uit stratum 1 en dat een sterkere interactie tussen vinblastine en crizotinib dan voorzien niet met zekerheid uitgesloten kan worden. De onderzoekers hebben vervolgens stratum 1 per direct opgeschort in afwachting van het oordeel van de METC. Stratum 2 en 3 bleven open voor inclusie voor nieuwe patiënten. De exacte datum van het opschorten van de inclusie in stratum 1 is niet vermeld in de brief. Mogelijke aanpassingen in het protocol of de PIF op verzoek van de METC zouden volgen via een amendement.

Op 3 januari 2019 heeft de METC advies aan de ziekenhuisapotheker gevraagd over het voorstel van dosis de-escalatie in stratum 1. Het advies van ziekenhuisapotheker volgde op dezelfde dag met een akkoord op het voorstel. Op 8 januari 2019 volgde een bevestiging dat de METC akkoord is met het advies van de *steering committee*. In de brief stond dat het op

de DB-vergadering van 8 januari 2019³ is besproken, maar documentatie hiervan was niet aanwezig in het dossier.

Opschorting van de studie

Op 18 februari 2019 heeft de METC Erasmus MC de gehele CRISP-studie opgeschort vanwege de lopende onderzoeken van de CCMO en de IGJ naar het overlijden van de minderjarige proefpersoon. De METC Erasmus MC heeft de CCMO direct op de hoogte gebracht van het opschorten van de studie.

2.2. Bevindingen CCMO en analyse

De bevindingen richten zich op de taken en verantwoordelijkheden van de METC en zijn onderverdeeld in inhoudelijke bevindingen (2.2.1) en procedurele en administratieve bevindingen (2.2.2). De taken en verantwoordelijkheden van de METC betreffen de primaire beoordeling van het onderzoeksdossier, inclusief het beoordelen van de informatievoorziening aan de deelnemers van het onderzoek en de beoordeling van substantiële wijzigingen (amendementen). Daarnaast betreffen de taken en verantwoordelijkheden van de METC het volgen en beoordelen (indien van toepassing) van de voortgang van het onderzoek door middel van het registreren van de start- en einddatum van het onderzoek en het beoordelen van voortgangs- en eindrapportages. Tevens behoort het tot de taken van de METC toe te zien op een voldoende borging van de veiligheid van de proefpersoon tijdens de uitvoering van het onderzoek. Zij ontvangt hiertoe van de verrichter veiligheidsinformatie zoals SAE's, SUSAR's, aanpassingen van de productinformatie en de jaarlijkse veiligheidsrapportage.

De CCMO heeft in haar vergadering van 14 februari 2019 het onderzoeksdossier en de beoordeling van het onderzoeksdossier door de METC Erasmus MC besproken en gaat hieronder in op bovenstaande verantwoordelijkheden van de METC Erasmus MC.

2.2.1 Inhoudelijke bevindingen

Initiële beoordeling METC

De CCMO heeft een goed beeld kunnen krijgen van de beoordeling door de METC Erasmus MC dankzij de uitvoerige notulen en de goede beschrijving van de bespreking in de METC-vergaderingen. De CCMO heeft vastgesteld dat de METC Erasmus MC bevoegd is om het onderzoek te beoordelen, omdat het een therapeutisch onderzoek bij minderjarige proefpersonen betreft. Bij dit vroege-fase geneesmiddelenonderzoek mag op basis van de opzet van de studie en de beschikbare kennis over het werkingsmechanisme van de geneesmiddelen (van beide middelen apart werd al een effect verwacht), in redelijkheid worden verwacht dat er enige directe baat voor de deelnemers kan zijn, ook al vermeldt het protocol doelstellingen die niet therapeutisch van aard zijn (farmacokinetiek, dosisbepalingen, veiligheid). In geval van therapeutisch onderzoek is groepsgebondenheid geen wettelijke vereiste, maar de METC Erasmus MC merkt op dat het onderzoek daar ook aan voldoet omdat het alleen maligniteiten betreft die zich op de kindereleeftijd openbaren.

De CCMO volgt de METC Erasmus MC in haar afweging tussen het wetenschappelijke belang van deze studie, de ernst van de onderzochte aandoeningen en het niet voor handen zijn van onderbouwde behandelingen bij kinderen die niet reageren op de standaardtherapie.

³ De voorzitter van de METC Erasmus MC heeft later aangegeven dat de DB-vergadering heeft plaatsgevonden maar dat er geen schriftelijke verslaglegging is omdat hij de brief van 8 januari heeft gedictieerd.

Wat betreft de keuze voor de geneesmiddelen constateert de CCMO dat er geen uitgebreide rationale in het protocol is voor de combinatie van crizotinib en vinblastine. Echter, de CCMO volgt de redenering van de METC en de onderzoekers dat het zinvol is om de combinatie van beide middelen te onderzoeken. De reden hiervoor is dat vinblastine momenteel gegeven wordt bij patiënten voor wie er geen standaardbehandeling meer is, echter met een beperkte kans op respons, en dat de eerste gepubliceerde resultaten van crizotinib monotherapie bemoedigend zijn in deze patiëntenpopulatie. Een combinatie van beide middelen ligt hierbij voor de hand. De CCMO mist echter in het protocol een grondig verslag van de overwegingen met betrekking tot de risico's van de combinatie van crizotinib en vinblastine. In combinatiestudies dient in de analyse van de risico's rekening gehouden te worden met zowel PK- als PD-geneesmiddelinteracties. Derhalve had de CCMO in het protocol van de CRISP-studie een duidelijke afweging verwacht van de balans tussen doseringen met weinig bijwerkingen en minder werkzaamheid; en doses met een sterk anti-tumoreffect maar ook meer bijwerkingen. In hoofdstuk 13 van het onderzoeksprotocol, de gestructureerde risicoanalyse, is er door de onderzoekers kort aandacht voor de bijwerkingen van de geneesmiddelen afzonderlijk, met een focus op PK-interacties. Tevens wordt aangegeven dat er niets bekend is over de combinatie van de geneesmiddelen, maar dat er vanwege competitieve inhibitie van de geneesmiddelen mogelijk een hogere concentratie van vinblastine of temsirolimus zou kunnen zijn, wat aanleiding was voor dosisaanpassing van beide middelen. De CCMO is van mening dat er voldoende aandacht is geweest voor mogelijke PK-interacties en begrijpt, vanwege de te verwachten kinetische interactie met crizotinib als matige CYP3A-remmer, dat de METC het advies heeft gevolgd wat betreft de 25% dosisreductie van vinblastine.

De CCMO kan echter uit de verslaglegging van de METC Erasmus MC niet opmaken in hoeverre de PD-geneesmiddelinteractie aan bod is gekomen en waarom de METC Erasmus MC akkoord is gegaan met het antwoord van de onderzoekers op haar vragen over interacties tussen middelen, toxiciteit en de dosisbepaling. In haar vraagbrief verzocht de METC met reden om een nadere toelichting op het protocol. In hun antwoord verwees de onderzoeker feitelijk naar de uitleg die reeds in het protocol werd gegeven. Daarmee werd door de onderzoekers niet ingegaan op de vragen die de METC stelde over de mogelijke toxiciteit van de combinatie van beide middelen.

De onderzoekers zijn in de gestructureerde risicoanalyse (hoofdstuk 13 van het onderzoeksprotocol) daarmee vrijwel uitsluitend ingegaan op de verwachte PK-interacties tussen beide middelen, en niet op de mogelijke versterking van de bijwerkingen (PD-interactie). Indien deze niet relevant werden gevonden, had hoofdstuk 13 de mogelijkheid geboden om dit nader te beargumenteren. Bij het ontbreken van deze argumenten komt het de CCMO voor dat juist de mogelijkheid van wederzijdse beïnvloeding van de effecten van beide middelen nadere overweging door de onderzoekers en de METC had kunnen vergen. Beide middelen worden gecombineerd op grond van hun verwachte gezamenlijke anti-tumoreffecten. Daarbij zou niet alleen rekening moeten worden gehouden met een versterking van de therapeutische werking, maar tevens van gezamenlijke ongunstige effecten. Dit in het bijzonder vanwege de gelijkaardige (met name hematologische) bijwerkingen, die van beide middelen afzonderlijk reeds bekend waren. De nauwe therapeutische breedte van beide middelen zou daarbij de kans op ernstige bijwerkingen nog verder kunnen vergroten. In de documentatie is niet terug te vinden dat de mogelijkheid van een toename van hematologische

effecten een rol heeft gespeeld bij de overweging van de doseringen, terwijl een toename van vinblastineconcentraties als gevolg van de farmacokinetische interactie wel is meegewogen.

Het kan niet worden uitgesloten dat, doordat te weinig aandacht is besteed aan de mogelijkheid van versterking van de PD-effecten (dan wel het optreden van een PD-geneesmiddelinteractie) in het protocol, dit heeft geleid tot het onvoldoende belichten van (de monitoring op) mogelijke bijwerkingen, en waardoor ook niet de juiste vertaalslag is gemaakt naar de PIF. De monitoring en de proefpersoneninformatie worden hieronder verder uitgediept.

Monitoring

In het protocol zijn criteria opgenomen voor het stoppen met de therapie en wanneer dosisaanpassing plaats zou vinden. Deze criteria lijken in elk geval opgesteld te zijn rekening houdend met een mogelijke PK-interactie tussen de middelen, waarvoor plasmaconcentraties gemeten werden. De kans op versterking van de ongewenste PD-effecten werd echter niet in het protocol besproken, en er werden ook geen metingen beschreven die specifiek met dit doel werden verricht. De CCMO vraagt zich af of hierdoor wellicht onvoldoende nadruk is komen te liggen op de monitoring van mogelijke ongewenste versterking van de effecten. De CCMO realiseert zich dat bewaking van de toestand van de patiënt (aan de hand van het klinisch beeld en de laboratoriumbepalingen) tijdens de behandeling met chemotherapeutica behoort tot de dagelijkse praktijk. Hiermee zouden zich ontwikkelende complicaties feitelijk ook aan het licht moeten komen. Desondanks komt het de CCMO voor dat de aandacht voor zich ontwikkelende toxiciteit bij alle betrokken partijen vergroot had kunnen worden als er in het protocol specifiek aandacht was gegeven aan het risico op versterking van nadelige effecten. Daarbij hadden ook nadere handvatten geboden kunnen worden om over te gaan tot dosisverlaging/staken van één of van beide middelen op het moment van toxiciteit, zoals gebruikelijk is voor een *dose-finding* studie.

Proefpersonen informatie

Het valt de CCMO op dat de onderzoekers in het protocol en met name ook in de PIF's op sommige plekken de nadruk leggen op de mogelijke gunstige werking van de geneesmiddelencombinatie, en minder op het (primaire) doel van de studie. De CCMO vraagt zich af of er inhoudelijk gezien wel de juiste vertaalslag is gemaakt van het studieprotocol naar zowel de ouder- als de kinder-PIF. Vanwege de complexiteit van de studie, het voorkomen van mogelijke PK- en PD-interacties, zou er in de PIF naar verwachting duidelijk beschreven moeten zijn welke bijwerkingen verwacht zouden kunnen worden, dat de kans hierop toeneemt door de combinatie, en hoe hierop monitoring plaats zou vinden.

Voornamelijk de kinder-PIF schiet op bovenstaande punten te kort, wat de METC had moeten opmerken. Mogelijke interacties tussen beide geneesmiddelen wordt weliswaar genoemd in de kinder-PIF maar er wordt niet beschreven wat de verwachte effecten/bijwerkingen zouden kunnen zijn, dat deze door de combinatie kunnen verergeren, en hoe dit in de gaten wordt gehouden. Ook in de ouder-PIF ontbreekt het specifiek benoemen van versterking van de toxiciteit door de combinatie of PD-interactie, wat wellicht samenhangt met de aandacht van de onderzoekers die zich in het protocol met name richtten op PK-interacties. Verder staan er suggestieve teksten in de kinder-PIF, zoals "Crizotinib wordt al gebruikt als behandeling van volwassen patiënten met longkanker met een ALK-afwijking met veelbelovende resultaten".

Daarnaast wordt er een dubbele boodschap afgegeven waarin enerzijds benoemd wordt dat er weinig over “de werking en bijwerkingen van deze behandeling bij kinderen bekend is”, anderzijds “wel verwachten we dat vinblastine in combinatie met crizotinib een werkzame en veilige behandeling bij kinderen met ALCL en een ALK-verandering is.” Hierdoor ligt de nadruk in de kinder-PIF te veel op mogelijke effectiviteit en te weinig op het optreden van mogelijke interacties, bijwerkingen en de monitoring hierop, en op het primaire doel van de studie, namelijk het vinden van de beste dosis vinblastine in combinatie met crizotinib (stratum 1) of de beste dosis crizotinib in combinatie met temsirolimus (stratum 2), en het bestuderen van de veiligheid van monotherapie crizotinib in stratum 3.

Ook in de ouder-PIF ligt de nadruk te veel op effectiviteit, en hoewel hierin wel nadrukkelijker wordt gewezen op bijwerkingen en risico's dan in de kinder-PIF, wordt de mogelijkheid van versterking door de combinatie niet specifiek genoemd.

Het valt op dat de initiële commentaren van de METC op de PIF met name tekstueel van aard zijn en er enkele inhoudelijke vragen worden gesteld, die verspreid zijn over de verschillende versies van de PIF. Door de complexe studieopzet is het onvermijdelijk dat er vele verschillende versies van de PIF bestaan (verschillende strata en verschillende doelgroepen). Echter door het verspreiden van het commentaar over de verschillende versies is soms waardevol commentaar verloren gegaan. Een voorbeeld hiervan is een opmerking over het benoemen van de meest voorkomende bijwerkingen van vinblastine, in plaats van enkel te verwijzen naar het dagboekje. Deze opmerking stond in één van de PIF-varianten vermeld en werd verondersteld mee genomen te worden in andere versies. Deze opmerking is door de onderzoekers in later ingediende versies van de verschillende strata en doelgroepen niet overgenomen; zowel in de ouder- als de kinder-PIF in stratum 1 ontbreekt deze zinvolle aanpassing.

Uit de verslaglegging in het dossier valt niet op te maken of de voltallige commissie zich een oordeel heeft gevormd over de PIF. Het commentaar op de verschillende varianten van de PIF's is voornamelijk gegeven door één lid van de commissie. Voor sommige studies is dit begrijpelijk, maar omdat het hier gaat om een ingewikkelde studie in een kwetsbare patiëntenpopulatie, zou het beter zijn geweest als de PIF door de voltallige commissie op de inhoud beoordeeld zou zijn, met volledige aandacht per PIF per stratum en doelgroep.

SAE-meldingen

De METC heeft verschillende SAE-meldingen ontvangen over de proefpersoon over wie de melding bij de CCMO is binnengekomen. De METC heeft deze meldingen voor kennisgeving aangenomen. Omdat het om een ernstige onderliggende aandoening ging, met een ingrijpende behandeling, waarbij de complicaties die werden beschreven, inclusief het overlijden, helaas niet zeldzaam zijn, kan de CCMO zich dit voorstellen. Een eerste melding zal aanleiding zijn tot waakzaamheid, maar niet noodzakelijkerwijs tot ingrijpen. Het feit dat de nadruk van de studie niet zozeer lag op het monitoren van een toename van complicaties als gevolg van een mogelijke versterking van de effecten van de verschillende middelen dan wel een PD-interactie, heeft hierbij mogelijk een rol gespeeld. Daarnaast mag de METC bij de beoordeling van deze ernstige ongewenste voorvallen in belangrijke mate steunen op het oordeel van de *steering committee*, die speciaal is ingesteld om een onverwacht beloop zo snel mogelijk te constateren.

2.2.2 Procedurele en administratieve bevindingen

Verbeterpunten

De CCMO heeft een aantal verbeterpunten ten aanzien van de procedurele en administratieve afhandeling door de METC Erasmus MC:

- De afhandeling van ingediende stukken, die buiten de algemene commissievergadering plaatsvindt, is niet altijd terug te vinden in het METC-dossier. De verslaglegging en de afhandeling van deze stukken dient beter vastgelegd te worden, waarin aandacht is voor wanneer en met wie de stukken besproken zijn.
- De METC dient erop te letten dat de juiste data vermeld staan op de officiële stukken, aangezien niet alle stukken correct zijn gedateerd.
- De METC dient erop te letten dat alle documenten in de dossiers zijn terug te vinden, onder de juiste versie en datum.
- Het is niet duidelijk wie de voorbeoordeling doet en uiteindelijk akkoord geeft op SAE-meldingen binnen de METC Erasmus MC. Graag zou de CCMO meer inzicht krijgen in de procedure met betrekking tot de afhandeling van SAE's.

3. Conclusies en aanbevelingen

De CRISP-studie is een complexe studie bij kinderen met diverse maligniteiten positief voor een genafwijking in ALK, ROS of MET, voor wie geen standaardbehandeling meer is. Het betreft WMO-plichtig onderzoek in minderjarige proefpersonen, waar een therapeutisch effect wordt beoogd. Het primaire doel van de studie is het vinden van de beste dosis vinblastine in combinatie met crizotinib (stratum 1) of de beste dosis crizotinib in combinatie met temsirolimus (stratum 2) of het bestuderen van de veiligheid van monotherapie crizotinib (stratum 3). Vanwege de combinatie van geneesmiddelen is in het protocol geanticipeerd op theoretische PK-interacties, waarvoor een dosisverlaging is voorgesteld. In de gestructureerde risicoanalyse zou ook plaats zijn geweest voor het beschrijven van additionele of synergistische PD-effecten of interacties van de middelen, deze zijn echter niet in het protocol benoemd. Bij de primaire beoordeling van de studie zijn in aanvang door de METC Erasmus MC adequate vragen gesteld over de combinatie en mogelijke interactie tussen crizotinib en vinblastine, mogelijke toxiciteit en dosisbepaling. Het komt de CCMO echter voor dat in het vervolg daarop, zowel bij de onderzoekers als bij de METC, te weinig aandacht is geweest voor de mogelijkheid op versterking van de PD-effecten dan wel PD-interacties. Hierdoor hebben de betrokkenen mogelijk te weinig aandacht gehad voor de kans op versterking van bijwerkingen en de monitoring daarop. Tevens is er niet de juiste vertaling naar de PIF gemaakt, waar het zwaartepunt had moeten liggen op het primaire doel van de studie, mogelijke bijwerkingen en monitoring hierop en niet op de beoogde effectiviteit. Het is waarschijnlijk dat de studie bij een kritischere toetsing ook zou zijn goedgekeurd, maar het is aannemelijk dat er dan een grotere waakzaamheid zou zijn geweest. Om te onderzoeken of er door de METC's die geneesmiddelenonderzoek beoordelen voldoende wordt getoetst op de risico's van versterkte PD-effecten dan wel interacties bij combinaties van geneesmiddelen, zal de CCMO een gerichte toezichtactie starten, waarin de CCMO steekproefsgewijs een aantal protocollen opvraagt bij METC's die geneesmiddelenonderzoek beoordelen. In deze protocollen zal nadrukkelijk gekeken worden of er een voldoende uitgebreide gestructureerde

risicoanalyse aanwezig is in het protocol en of alle relevante onderdelen van de risicoanalyse meegewogen zijn in het oordeel van de METC.

De CCMO komt tot de volgende aanbevelingen:

1. De METC dient in het geval van geneesmiddelcombinatiestudies te toetsen op de mogelijkheid van zowel PK-geneesmiddelinteracties als versterking van PD-effecten dan wel PD-geneesmiddelinteracties. De systematiek van de gestructureerde risicoanalyse, zoals voorgeschreven in het model onderzoeksprotocol H13, dient hierin gevolgd te worden. Mogelijke wisselwerking op zowel de PK als PD dienen duidelijk in het protocol beschreven te worden, inclusief monitoring om potentiële interacties vast te stellen en over te gaan tot dosisverlaging van één of meerdere middelen.
2. In vroege-fase geneesmiddelenonderzoek met ernstig zieke patiënten moet de METC er nadrukkelijk op letten dat er in de PIF geen ruimte is voor therapeutische misconceptie. Het doel van de studie moet duidelijk naar voren komen in de PIF, evenals interacties en bijwerkingen die te voorzien zijn.