



Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Inspectieonderzoek naar voortijdige beëindiging van de Drainage studie bij het Amsterdam UMC, locatie AMC

Gezond vertrouwen

Inhoud

Afkortingen en begrippen	4
Samenvatting	6
1 Inleiding	7
1.1 Aanleiding en belang	7
1.2 Onderzoeksvragen	8
1.3 Onderzoeksmethode en –periode	8
1.4 Toetsingskader	9
2 Resultaten inspectieonderzoek	11
2.1 Voortijdige beëindiging van een studie en de rol van de DSMB	11
2.1.1 De rol van de DSMB bij Drainage studie	11
2.1.2 Aanpassing van het AMC-beleid over het informeren van de METC over voortijdige beëindiging van een studie	13
2.2 Het informeren van de proefpersonen bij opschorting en voortijdige beëindiging	13
2.2.1 Informeren proefpersonen opschorten en voortijdig beëindigen Drainage studie	13
2.2.2 Aanpassing van AMC-beleid over het informeren van proefpersonen bij opschorten en voortijdige beëindiging van een studie	14
2.3 Het monitoren van een studie	15
2.3.1 Monitoring van de Drainage studie	15
2.3.2 Aanpassing van het monitoringbeleid van het AMC	15
2.4 Datamanagement in een studie	15
2.4.1 Datamanagement in de Drainage studie	16
2.4.2 Aanpassing van het AMC-beleid voor datamanagement	16
2.5 Tijdige opschorting van een studie	17
3 Conclusies	18
3.1 DSMB functioneerde volgens verwachting	18
3.2 Proefpersonen hadden eerder geïnformeerd moeten worden	18
3.3 Monitoring was voor de Drainage studie niet verplicht	19
3.4 Datamanagement onvoldoende adequaat	19
3.5 Drainage studie tijdig opgeschort	20
4 Handhaving	21
4.1 Maatregelen	21
4.1.1 Plan van aanpak	21
4.1.2 Overtredingen	21
4.2 Vervolgacties inspectie	21

Afkortingen en begrippen

AD	Algemeen Dagblad
AMC	Amsterdam Medisch Centrum
Bevinding	Een afwijking van wet- en regelgeving die een gevaar vormt of kan vormen voor de rechten, veiligheid en het welzijn van de proefpersonen en/of de kwaliteit en integriteit van de verkregen gegevens.
CCMO	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
CRF	Case report form: een gedrukt, optisch of elektronisch document dat ontworpen is om alle volgens het protocol vereiste informatie die per proefpersoon aan de verrichter moet worden gerapporteerd in vast te leggen.
datamanagement	Het onderhouden, actualiseren, beheren en beveiligen van data met als doel dat de aanwezige data compleet, betrouwbaar en op tijd beschikbaar zijn.
DSMB	Data Safety and Monitoring Board: een groep van deskundigen die de groeiende stroom van gegevens uit een lopende klinische trial op gezette tijden bestudeert om vervolgens advies te geven aan de hoofdonderzoeker over het al dan niet voortzetten of aanpassen van de studie.
EBD	Endoscopische biliaire drainage, een standaard techniek om gal uit de lever te verwijderen.
FAIR-beginselen	Findable, Accessible, Interoperable, Re-usable: vindbaar, toegankelijk, interoperabel en herbruikbaar
GCP	Good Clinical Practice (goede klinische praktijken)
IGJ	Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
intra-uteriene groeivertraging	Als een baby tijdens de zwangerschap in verhouding tot de zwangerschapsduur te klein is.
METC monitoring	Medisch-ethische toetsingscommissie Het bewaken van de voortgang van een klinisch onderzoek, en van de uitvoering, het vastleggen van de gegevens en de rapportage hiervan conform het protocol, procedures, GCP, en de relevante wettelijke vereisten.
neonaat	Een pasgeboren baby tot de leeftijd van dertig dagen of gedurende zijn verblijf op een neonatale afdeling.
neonatale sterfte	Overlijden onder pasgeboren baby's
NFU	Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra
perinatale sterfte	Overlijden van de ongeboren baby vanaf 22 weken zwangerschap, of als een baby in de eerste 7 dagen na de geboorte overlijdt.
perinatologisch centrum	Centrum waarin medische zorg wordt geleverd aan moeder en kind in de periode voor en direct na de geboorte.
persisterende pulmonale hypertensie	De longen van de baby worden niet gebruikt tijdens de zwangerschap. Zuurstof gaat via de navelstreng van de moeder naar de baby. Als de baby is geboren, moeten de longen van de baby het over nemen. De circulatie moet nu wel via de longen van de baby lopen. Bij baby's met persisterende pulmonale hypertensie vindt deze switch niet plaats. De circulatie loopt niet zoals het moet. Zuurstof gaat daardoor niet vanuit de longen naar de rest van het

	lichaam. Daardoor is er te weinig zuurstof in het lichaam en een slechte gaswisseling in de longen.
placebo	Een niet-werkzaam geneesmiddel
placentaire insufficiëntie	Moederkoek die minder goed werkt
PTBD	Percutane biliare drainage, een standaard techniek om gal uit de lever te verwijderen.
richtsnoer ICH-GCP	Een uniforme standaard voor de Europese Unie, Japan en de Verenigde Staten voor goede klinische praktijken.
sildenafil	Een geneesmiddel dat sommige bloedvaten verwijdt. Hierdoor kan het bloed er beter doorstromen. Het is beter bekend als geneesmiddel voor erectiestoornissen bij mannen.
vendor	Een persoon of organisatie die door de verrichter is gecontracteerd om een of meer van de verplichtingen van de verrichter met betrekking tot het onderzoek uit te voeren.
Verklaring van Helsinki	Een verklaring van de World Medical Association met ethische principes voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen.
verrichter	Een persoon of organisatie die de verantwoordelijkheid op zich neemt voor het starten, het beheren of de financiering van het wetenschappelijk onderzoek.
Wkkgz	Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg
WMO	Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen

Samenvatting

De Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) heeft onderzoek gedaan naar de organisatie en uitvoering van de Drainage studie in het Amsterdam UMC, locatie AMC (AMC). De Drainage studie was opgezet om te onderzoeken welke van twee bestaande gangbare methoden van galwegdrainage bij patiënten met een galwegtumor voorafgaand aan een buikoperatie de meest optimale techniek was. Deze studie was in 2016 eerder gestopt dan gepland vanwege een onverwacht hogere sterfte in een van de twee behandelgroepen. De IGJ heeft geen aanwijzingen gevonden dat de Drainage studie eerder gestopt hadden moeten worden.

Een commissie van onafhankelijk deskundigen hield tijdens de uitvoering van de studie de veiligheidsaspecten in de gaten. Naar het oordeel van de IGJ heeft deze commissie op basis van tussentijdse analyses van de studiegegevens de onderzoekers weloverwogen geadviseerd. Op het moment dat de commissie adviseerde om de studie te stoppen, hebben de onderzoekers dat ook gedaan.

De proefpersonen (en nabestaanden) in de Drainage studie zijn niet in 2016, toen de studie voortijdig stopte, maar pas in 2018 geïnformeerd over de hogere sterfte in een van de behandelgroepen. Dit is een overtreding van artikel 11, eerst lid onder b van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Het betreft een strafbaar feit. De IGJ heeft dus het Openbaar Ministerie hierover geconsulteerd. Het Openbaar Ministerie heeft hierop laten weten dat strafrechtelijke vervolging in dit geval geen meerwaarde meer kent. Tijdens het inspectiebezoek aan het AMC heeft de IGJ vastgesteld dat het AMC-beleid inmiddels is aangescherpt. Gezien deze reeds ingezette acties is de kans op herhaling ingeperkt.

De IGJ concludeert op basis van haar onderzoek in het kader van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen dat het AMC als verrichter verbeteringen moet doorvoeren op het gebied van monitoring en datamanagement van studies. Zowel monitoring als datamanagement zijn instrumenten voor de verrichter om zicht te hebben op de kwaliteit en veiligheid van studies. In de Drainage studie vond nauwelijks monitoring plaats en was het proces van datamanagement onvoldoende geborgd. Hierdoor had het AMC als verrichter onvoldoende zicht op de uitvoering van de studie op de onderzoekslocaties. De onderzoekers van het AMC hebben achteraf zelf veel data moeten controleren om de kwaliteit van de data te garanderen. Deze controles achteraf hebben niet geleid tot een andere conclusie in de publicatie over de Drainage studie uit augustus 2018.

Naar aanleiding van het inspectieonderzoek van de Drainage studie heeft het AMC op verzoek van de IGJ een plan van aanpak opgesteld. Het plan van aanpak bevat verbeteracties om herhaling van de geconstateerde bevindingen in de toekomst te voorkomen. De meeste preventieve acties hebben geleid tot aanpassing van bestaande procedures en werkwijzen. Het uitbreiden van het monitoringbeleid en auditbeleid zal ertoe bijdragen dat de raad van bestuur van het AMC als verrichter beter zicht heeft op de kwaliteit en veiligheid van het eigen onderzoek. De IGJ benadrukt dat er instellingsbreed voldoende aandacht moet zijn voor de daadwerkelijke implementatie en borging van deze verbeteracties. De IGJ zal toezien op de voortgang hiervan tijdens het reguliere toezicht.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding en belang

In maart 2018 verscheen in het Algemeen Dagblad (AD) een artikel dat in het Amsterdam UMC, locatie AMC (AMC) in 2016 een studie bij patiënten met galwegkanker voortijdig was beëindigd. De reden hiervoor was een onverwacht hogere sterfte in een van de twee behandelgroepen van de zogeheten Drainage studie.

Achtergrond Drainage studie

De Drainage studie was opgezet om te onderzoeken welke van twee bestaande gangbare methoden van galwegdrainage bij patiënten met een galwegtumor voorafgaand aan een buikoperatie de meest optimale techniek was. De patiënten werden in het kader van de studie gerandomiseerd tussen endoscopische biliaire drainage (EBD) en percutane biliaire drainage (PTBD). Patiënten die in aanmerking kwamen voor deelname aan de studie hadden obstructieve geelzucht ten gevolge van een bepaald subtype galwegkanker. Zij moesten een buikoperatie ondergaan ter verwijdering van de tumor. In het algemeen is de prognose van patiënten met galwegkanker slecht. De gedachte is dat door pre-operatieve galwegdrainage de conditie en de functie van het leverweefsel verbetert. Vanwege het uiterlijk zichtbare verschil in drainagetechniek wisten zowel proefpersonen als onderzoekers voor welke behandelgroep een proefpersoon geloot had. De studie werd uitgevoerd in het AMC en bij drie andere onderzoekslocaties. Het AMC was tevens de verrichter van de Drainage studie. De METC van het AMC heeft het initiële onderzoeksprotocol voor de Drainage studie op 2 september 2013 positief beoordeeld. De eerste proefpersoon is op 26 september 2013 geïnccludeerd in de Drainage studie. Het plan was om 106 proefpersonen in de Drainage studie te includeren. Deze proefpersonen werden tot 90 dagen na de buikoperatie gevolgd.

Het AD had onderzoek gedaan naar deze studie op basis van informatie uit het jaarverslag over 2016 van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO).

Het artikel in het AD was kritisch over een aantal aspecten:

- de interactie tussen onderzoekers en de oordelende medisch-ethische toetsingscommissie (METC),
- het feit dat de onverwachte hoge sterfte niet als calamiteit was gemeld bij de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ),
- het feit dat de resultaten pas twee jaar nadat de studie was stopgezet naar buiten kwamen.

Naar aanleiding van het artikel in het AD zijn vragen in de Tweede Kamer gesteld. De CCMO heeft vervolgens een onderzoek gedaan naar de voortijdige beëindiging van de Drainage studie en de rol van de oordelende medisch-ethische toetsingscommissie (METC). Hierover heeft de CCMO eind juli 2018 een rapport uitgebracht¹. In het rapport van de CCMO staat over de rol van de oordelende METC:

¹ <https://www.ccmo.nl/actueel/nieuws/2018/07/30/rapport-ccmo-over-toetsing-drainage-studie-door-metc-amc>

"De CCMO is tot de conclusie gekomen dat de METC AMC de beoordeling van het initiële onderzoeksdossier en de daaropvolgende amendementen adequaat en zorgvuldig heeft gedaan. Terecht heeft zij een actieve rol gespeeld bij de instelling van een data safety and 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."

In juli 2018 informeerde het AMC zelf de IGJ en de pers dat er opnieuw een van hun eigen studies voortijdig was beëindigd. In dit geval ging het om de zogenoemde Strider studie. De Strider studie was een multicenter gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studie. Aan de studie deden alle gespecialiseerde perinatologische centra in Nederland mee, waaronder het AMC. Het AMC was verrichter voor de Strider studie. Het doel van de Strider studie was om de effectiviteit van het geneesmiddel sildenafil, een bloedvatverwijder, versus placebo aan te tonen bij vrouwen met een zwangerschap die gecompliceerd werd door ernstige vroege intra-uteriene groeivertraging door placentaire insufficiëntie, met een hoge kans op perinatale sterfte van de neonaat. Er waren aanwijzingen dat sildenafil, mogelijk de functie van de placenta zou verbeteren. Er was tot op heden geen goede studie gedaan voor deze toepassing, terwijl het in de praktijk wel al werd toegepast. Op 19 juli 2018 heeft het AMC de Strider studie per direct gestopt. Dit vanwege onder meer het feit dat in de sildenafil groep meer persistente pulmonaire hypertensie voorkwam bij de levend geboren kinderen en vanwege de hogere neonatale sterfte in de sildenafil groep.

De IGJ heeft op basis van het artikel in het AD over de Drainage studie, het rapport van de CCMO en de informatie van het AMC over de Strider studie besloten om zelf onderzoek te doen naar het proces van voortijdige beëindiging van studies in het AMC.

1.2 Onderzoeksvragen

De IGJ heeft onderzoek gedaan naar het proces van voortijdige beëindiging van de Drainage studie en de Strider studie in het AMC. In dit rapport gaat de IGJ achtereenvolgens in op de volgende vragen:

- Heeft de data safety and monitoring board (DSMB) gefunctioneerd?
- Zijn de proefpersonen tijdig geïnformeerd?
- Zijn de studies adequaat gemonitord?
- Verliep de dataverzameling tijdig, volledig en correct (datamanagement)?
- Zijn de studies tijdig opgeschort?

Daarnaast heeft de IGJ onderzocht in hoeverre het beleid in het AMC bij voortijdige beëindiging van een studie aangepast is naar aanleiding van Drainage en Strider studie.

1.3 Onderzoeksmethode en -periode

Op 28 augustus 2018 kondigde de IGJ inspectiebezoeken bij het AMC aan naar aanleiding van de berichtgeving over de Drainage studie en de Strider studie. Ter voorbereiding vroeg de IGJ van beide studies documentatie op over de studieprotocollen, de ernstige ongewenste voorvallen, de uitgevoerde monitoring en de DSMB. Op 27 en 28 september 2018 heeft de IGJ bij het AMC gesprekken gevoerd met leden van de raad van bestuur, de afdelingshoofden, de onderzoekers, vertegenwoordigers van de beide DSMB's, monitors, medisch directeur en de QA

manager. Ook heeft de IGJ van beide studies de studiedocumentatie en medische dossiers van een aantal proefpersonen ingezien².

Van beide inspectiebezoeken heeft de IGJ de bevindingen separaat vastgelegd in concept-inspectierapporten. Deze heeft de IGJ voorgelegd aan de betrokkenen van het AMC met de mogelijkheid om te reageren op feitelijke onjuistheden. Tevens heeft het AMC voor beide inspectierapporten op verzoek van de IGJ een plan van aanpak opgesteld. Hierin gaf het AMC aan hoe de geconstateerde bevindingen (waar mogelijk) gecorrigeerd zijn en hoe de bevindingen voor toekomstige studies voorkomen kunnen worden. De vastgestelde inspectierapporten over beide studies zijn onder verwerking van de reactie van het AMC op feitelijke onjuistheden en met het aangeleverde plan van aanpak en de reactie van de IGJ hierop op 29 november 2018 aan het AMC verzonden.

Op grond van artikel 29 van de WMO mag de IGJ het verslag van de inspectie van klinisch geneesmiddelenonderzoek niet openbaar maken en alleen aan specifiek genoemde partijen ter beschikking stellen³. Dit is van toepassing op de Strider studie. In dit rapport gaat de IGJ dus alleen in op de bevindingen uit het inspectieonderzoek naar de Drainage studie en het plan van aanpak dat het AMC hiervoor heeft opgesteld.

1.4

Toetsingskader

De berichtgeving over de voortijdige beëindigingen is door de IGJ in behandeling genomen volgens het Uitvoeringsbesluit Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg. De wet- en regelgeving waaraan is getoetst, zijn de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) en het richtsnoer voor *Good Clinical Practice* (ICH-GCP).

De IGJ houdt op basis van de WMO toezicht op de uitvoering van medisch-wetenschappelijk onderzoek in Nederland. In het richtsnoer ICH-GCP, waar artikel 13b van de WMO aan refereert, staan ethische en wetenschappelijke kwaliteitseisen beschreven voor het ontwerpen, uitvoeren, registreren en rapporteren van onderzoeken met proefpersonen om ervoor te zorgen dat de rechten, de veiligheid en het welzijn van de proefpersonen worden beschermd. Het richtsnoer ICH-GCP is uiteraard van toepassing op WMO-plichtige studies met geneesmiddelen. Het richtsnoer biedt echter ook handvatten om de veiligheid en het welzijn van proefpersonen en de kwaliteit van onderzoeksgegevens van niet-geneesmiddelenonderzoek, zoals de Drainage studie, te borgen. Deze kwaliteitseisen zijn in overeenstemming met de principes die zijn neergelegd in de Verklaring van Helsinki.

Naast de kwaliteitseisen in wet- en regelgeving heeft de IGJ in haar onderzoek ook de kaders meegewogen zoals de Nederlandse Federatie van Universitair Medische

2 Voor de volledigheid geeft de IGJ hierbij aan dat de dossiers van enkele proefpersonen zijn ingezien, nadat de informed consent formulieren geverifieerd waren op toestemming tot inzage door IGJ. In de proefpersoneninformatie stond dat de IGJ inzage had in de dossiers.

3 Artikel 29 WMO:

- 1 Indien het betreft wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen wordt van de inspectie, bedoeld in artikel 28, eerste lid, een verslag opgesteld dat ter beschikking wordt gesteld aan degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht. Voor zover het verslag bijzondere categorieën van persoonsgegevens en persoonsgegevens van strafrechtelijke aard betreft, als bedoeld in paragraaf 3.1 onderscheidenlijk paragraaf 3.2 van de Uitvoeringswet Algemene verordening gegevensbescherming, blijft opname in het verslag daarvan achterwege, tenzij daardoor kennelijk geen inbreuk wordt gemaakt op de persoonlijke levenssfeer.
- 2 Het verslag wordt daarnaast op een met redenen omkleed verzoek en uitsluitend ter beschikking gesteld aan lidstaten van de Europese Unie, de centrale commissie, de commissie en aan het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling.

Centra (NFU) deze heeft opgesteld voor haar leden. Voor dit rapport zijn de volgende kaders relevant:

- Kwaliteitsborging mensgebonden onderzoek 2.0⁴,
- de Nederlandse gedragscode wetenschappelijke integriteit 2018⁵,
- Data4lifesciences⁶.

4 https://www.nfu.nl/img/pdf/NFU-12.6053_Kwaliteitsborging_mensgebonden_onderzoek_2.0.pdf

5 https://www.vsnu.nl/wetenschappelijke_integriteit.html

6 <https://data4lifesciences.nl/>

2 Resultaten inspectieonderzoek

Dit hoofdstuk beschrijft de resultaten van het inspectieonderzoek naar het proces van voortijdige beëindiging van de Drainage studie in het AMC per onderzoeksvraag.

2.1 Voortijdige beëindiging van een studie en de rol van de DSMB

In het NFU document "Kwaliteitsborging mensgebonden onderzoek 2.0"⁷ staat het volgende over de rol van de DSMB:

"Een DSMB kan een belangrijke aanvullende waarborg op veiligheid bieden voor mensgebonden onderzoek. Een DSMB is een groep van deskundigen die de groeiende stroom van gegevens uit een lopende klinische trial op gezette tijden bestudeert om vervolgens advies te geven aan de hoofdonderzoeker over het al dan niet voortzetten of aanpassen van de studie. Het instellen van een DSMB wordt voornamelijk ingegeven door veiligheidsaspecten in het betreffende onderzoek. De aandacht gaat daarbij primair uit naar het garanderen van de veiligheid van patiënten, en naar het bewaken van de inclusie en kwaliteit van de uitvoering van het onderzoek. Het gaat hierbij om de extra risico's die proefpersonen lopen bovenop de risico's die met het ondergaan van de standaardbehandeling samenhangen. Naast risicoaspecten spelen ook andere criteria mee die bepalend zijn voor het instellen van een DSMB, zoals de totale omvang, de snelheid van rekrutering en de looptijd van het onderzoek en de kwaliteit van de uitvoering van het onderzoek."

Het AMC volgt dit NFU document om te bepalen of onderzoekers voor een studie een DSMB moeten instellen. De vraag of er onafhankelijke veiligheidsbewaking plaatsvindt, staat vermeld op een AMC-specifieke bijlage die een onderdeel is van het indieningsdossier bij de METC. De METC beoordeelt de studie en of een DSMB nodig is. Waar nodig stemt de METC dit af met de onderzoekers van een studie.

2.1.1 De rol van de DSMB bij Drainage studie

Bij de start van de Drainage studie was door de onderzoekers geen DSMB ingesteld, omdat er twee algemeen geaccepteerde standaardbehandelingen met elkaar vergeleken werden. Wel hadden de onderzoekers, op verzoek van de METC, besloten om na inclusie van de helft van de proefpersonen een interim analyse te doen. De METC heeft de onderzoekers van het AMC naar aanleiding van de eerste voortgangsrapportage van 25 augustus 2014 geadviseerd om een DSMB in te stellen voor de Drainage studie. Uit de voortgangsrapportage bleek dat er in de PTBD groep vergeleken met de EBD groep meer proefpersonen waren die de studie niet tot het einde hadden afgemaakt. Het was voor de METC onduidelijk of hier een verklaring voor was.

De onderzoekers hebben het advies om een DSMB in te stellen opgevolgd. Het samenstellen van de DSMB en de eerste bijeenkomst van de DSMB heeft enige tijd geduurd. Het rapport van de CCMO gaat uitgebreid in op deze aspecten en de communicatie hierover met de METC. Tijdens de inspectie gaven de onderzoekers aan dat het voor hen niet direct duidelijk was dat de METC wilde dat er onmiddellijk een veiligheidsanalyse gedaan werd. Er was volgens hen sprake van miscommunicatie over wanneer de DSMB bijeen moest komen voor een eerste analyse.

⁷ https://www.nfu.nl/img/pdf/NFU-12.6053_Kwaliteitsborging_mensgebonden_onderzoek_2.0.pdf

In onderstaande tabel is per analysemoment het aantal pre- en postoperatieve sterfgevallen in de beide behandelgroepen weergegeven. De DSMB heeft de eerste veiligheidsanalyse beoordeeld op 16 juli 2015 na inclusie van 27 proefpersonen. Hoewel de sterfte in de PTBD-groep hoger was, was het advies toch dat de studie door kon gaan. De DSMB was van mening dat hier vanwege de kleine aantallen voorsnog geen consequenties aan verbonden konden worden. De tweede bijeenkomst van de DSMB vond plaats op 1 februari 2016 na inclusie van 40 analyseerbare proefpersonen. Op verzoek van de DSMB beoordeelde een commissie van experts of de zes postoperatieve sterfgevallen (EBD 1 versus PTBD 5, tabel) gerelateerd waren aan de toegewezen interventie. Deze commissie oordeelde dat in alle gevallen de sterfte door postoperatieve complicaties niet gerelateerd was aan de toegewezen interventie. In het DSMB rapport van 20 februari 2016 adviseerde de DSMB om de studie voort te zetten. De DSMB gaf aan dat alle sterfgevallen tussentijds gerapporteerd moesten worden tot aan de volgende interim analyse.

Tabel Pre- en postoperatieve sterfte in EBD en PTBD behandelgroep (aantal overleden proefpersonen / aantal analyseerbare proefpersonen)

	EBD pre-operatieve sterfte	EBD post-operatieve sterfte	PTBD pre-operatieve sterfte	PTBD post-operatieve sterfte	Totale sterfte
1 ^e DSMB analyse 16-7-2015	0 / 13	0 / 13	2 / 14	3 / 14	5 / 27
2 ^e DSMB analyse 1-2-2016	0 / 20	1 / 20	3 / 20	5 / 20	9 / 40
3 ^e DSMB analyse 13-6-2016	0 / 27	1 / 27	3 / 27	7 / 27	11 / 54
Drainage studie is opgeschort op 23 juni 2016.					
Analyse bijeenkomst 3-10-2016	0 / 27	2 / 27	3 / 27	8 / 27	13 / 54
Drainage studie is voortijdig beëindigd op 21 oktober 2016.					
Publicatie 16-8-2018	0 / 27	3 / 27	3 / 27	8 / 27	14 / 54

Tijdens de derde veiligheidsanalyse op 13 juni 2016 na inclusie van 54 proefpersonen (de geplande interim analyse na 50% inclusie) werd een significant verschil in sterfte tussen de EBD en PTBD groep geconstateerd (EBD 1 versus PTBD 10, tabel). De DSMB heeft in haar rapport van 23 juni 2016 de hoofdonderzoeker geadviseerd om de Drainage studie op te schorten. Volgens de DSMB kon hervatting van de inclusie alleen worden overwogen als er een corrigeerbare verklaring voor de oversterfte in de PTBD groep zou worden gevonden. De onderzoekers hebben het advies om de studie op te schorten overgenomen. De METC is hierover op 23 juni 2016 geïnformeerd. Tijdens een bijeenkomst op 3 oktober 2016 waarbij onderzoekers van alle onderzoekslocaties aanwezig waren, is er geen verklaring gevonden voor het verschil in sterfte tussen de twee behandelgroepen (aangepaste aantallen: EBD 2 versus PTBD 11, tabel). Tijdens deze bijeenkomst is besloten om de studie voortijdig te beëindigen. Dit is op 21 oktober 2016 aan de METC gemeld (18 kalenderdagen na het besluit om te stoppen). Tijdens de inspectie is niet duidelijk geworden op welk moment de raad van bestuur geïnformeerd is over de voortijdige beëindiging van de Drainage studie. De uiteindelijke resultaten van de

Drainage studie zijn op 16 augustus 2018 gepubliceerd in het wetenschappelijk tijdschrift 'Lancet Gastroenterology and Hepatology'⁸.

2.1.2 *Aanpassing van het AMC-beleid over het informeren van de METC over voortijdige beëindiging van een studie*

Qua procedures en beleid met betrekking tot voortijdige beëindiging van studies heeft het AMC aangegeven dat de werkwijze in 2018 tweemaal is aangepast. De eerste aanpassing volgde op de media-aandacht rondom de Drainage studie (zie verder paragraaf 2.2). De tweede aanpassing volgde na het inspectiebezoek aan het AMC in september 2018. In de procedure over voortijdige beëindiging wordt nu vermeld dat de onderzoeker dit binnen 15 kalenderdagen aan de METC en de raad van bestuur meldt (voorheen stond er 15 dagen). Daarnaast staat in de goedkeuringsbrief van de raad van bestuur voor de uitvoering van de studie binnen de instelling, dat de onderzoeker de raad van bestuur op de hoogte dient te houden over het verloop van de studie. Dit betekent onder andere dat de onderzoeker onmiddellijk de raad van bestuur en de METC moet informeren over een beslissing tot het opschorten van een studie. Daarnaast dient de onderzoeker de raad van bestuur en de METC binnen 15 kalenderdagen voortijdige beëindiging van een studie te melden.

2.2 **Het informeren van de proefpersonen bij opschorting en voortijdige beëindiging**

In de WMO staat een aantal verplichtingen geformuleerd voor de verrichter over het opschorten van een studie en het informeren van de METC en de proefpersonen bij opschorting en voortijdige beëindiging van een studie:

Artikel 10, vierde lid:

"Indien er tijdens het wetenschappelijk onderzoek gegronde redenen zijn om aan te nemen dat voortzetting van het wetenschappelijk onderzoek zou leiden tot onaanvaardbare risico's voor de proefpersoon, schort degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht de uitvoering van het onderzoek op tot een nader positief oordeel is verkregen van de ingevolge artikel 2, tweede lid, bevoegde commissie."

Artikel 10, vijfde lid:

"Onder opgave van redenen doet degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht aan de ingevolge artikel 2, tweede lid, bevoegde commissie:
a. onmiddellijk mededeling van een beslissing tot opschorting van het onderzoek;
b. binnen vijftien dagen mededeling van een beslissing tot voortijdige beëindiging van het onderzoek."

Artikel 11, eerste lid onder b:

"Degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert, draagt er zorg voor dat de proefpersoon tijdig wordt ingelicht over het verloop van het onderzoek, waaronder in ieder geval worden begrepen situaties als bedoeld in artikel 10, vierde lid."

2.2.1 *Informeren proefpersonen opschorten en voortijdig beëindigen Drainage studie*

Zoals eerder beschreven is de Drainage studie op 23 juni 2016 opgeschort en op 3 oktober voortijdig beëindigd. De onderzoekers hadden besloten om te wachten met het informeren van de proefpersonen. Dat was ook op 21 oktober 2016 gemeld aan

⁸ [https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253\(18\)30234-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253(18)30234-6/fulltext)

de METC. De METC heeft dat in een bericht van 24 oktober 2016 ter kennisgeving aangenomen.

Tijdens de inspectie vertelden de onderzoekers dat ze hadden gewacht met het informeren van proefpersonen over het opschorten en voortijdig stoppen van de Drainage studie, omdat ze geen verklaring hadden voor de oversterfte in de PTBD groep. Ze wilden geen onrust veroorzaken onder patiënten. De studie vergeleek namelijk twee standaardbehandelingen, die volgens de behandelrichtlijn beide in de praktijk worden toegepast. Met regelmaat vindt ook een cross-over plaats van EBD naar PTBD. De EBD behandeling is dus niet altijd een geschikt alternatief voor PTBD. Helemaal niet draineren is ook geen optie voor de patiënt. Pre-operatieve galwegdrainage wordt noodzakelijk geacht om de conditie en functie van het leverweefsel te verbeteren. Er is soms dus geen alternatief voor de PTBD behandeling.

Het onderzoeksteam was eind 2016 nog bezig met het analyseren van de studiedata en het zoeken naar een verklaring voor de studieresultaten. Begin 2018 zijn door het AD, naar aanleiding van het jaarverslag over 2016 van de CCMO, vragen gesteld over de voortijdige beëindiging van de Drainage studie. Het AD ging een artikel hierover publiceren. De onderzoekers hebben toen besloten om de proefpersonen of nabestaanden zelf te informeren vóór de publicatie van het artikel in het AD op 15 maart 2018. Ze hadden hier eigenlijk mee willen wachten tot de resultaten van het onderzoek geaccepteerd waren voor publicatie. De informatiebrief over de voortijdige beëindiging aan proefpersonen en nabestaanden was niet vooraf afgestemd met de METC. De proefpersonen zijn uiteindelijk ruim 1,5 jaar na opschorting en voortijdige beëindiging geïnformeerd. De onderzoekers gaven aan dat ze achteraf gezien beter de proefpersonen eerder hadden kunnen informeren over de opschorting en voortijdige beëindiging. Later hadden ze dan aanvullende informatie kunnen verstrekken, als er een mogelijke verklaring voor de studieresultaten gegeven zou kunnen worden.

Uiteindelijk hebben de onderzoekers geen duidelijke verklaring gevonden voor het verschil tussen beide behandelgroepen. Wel gaven de onderzoekers aan dat start met EBD en daarna indien nodig een cross-over naar PTBD een werkwijze is die op basis van de studieresultaten tegenwoordig de voorkeur heeft. Dit is iets wat de onderzoekers gaan inbrengen bij herziening van de behandelrichtlijn in 2019.

2.2.2 Aanpassing van AMC-beleid over het informeren van proefpersonen bij opschorten en voortijdige beëindiging van een studie

Het AMC heeft het beleid rond het informeren van proefpersonen over opschorting en voortijdige beëindiging van studies aangescherpt naar aanleiding van de media-aandacht over de Drainage studie in maart 2018. Proefpersonen horen hierover nu direct geïnformeerd te worden met de toezegging dat nadere informatie zal volgen na voltooiing van de analyses. Tijdens het inspectiebezoek aan het AMC van 27 en 28 september 2018 heeft de IGJ geconstateerd dat dit beleid in praktijk is gebracht.

De raad van bestuur van het AMC gaf aan dat bij opschorting en voortijdige beëindiging van een studie tegenwoordig de betreffende onderzoekers op korte termijn een overleg moeten inplannen met onder andere de raad van bestuur. In dit overleg maken de betrokkenen afspraken over onder andere het proces van het informeren van de proefpersonen. Tijdens de inspectie was dit nog niet formeel in een instellingsbrede procedure verwerkt.

2.3 Het monitoren van een studie

In het NFU document "Kwaliteitsborging mensgebonden onderzoek 2.0" staat het volgende over het doel van monitoring van studies:

"Monitoring is een essentieel instrument voor de kwaliteitsborging in mensgebonden onderzoek. Het doel van monitoring is meerledig (ICH-GCP richtlijn (2005/28 EG)). Het dient om te controleren of de rechten en het welzijn van de proefpersonen worden beschermd, zoals controle op de aanwezigheid van informed consent verklaringen en op de gehanteerde in- en exclusiecriteria. Het dient tevens om te controleren of de gegevens uit het onderzoek die worden gerapporteerd juist en volledig verifieerbaar zijn in de brondocumenten. Het derde doel is om te controleren of de uitvoering van het onderzoek in overeenstemming is met het/de op dat moment goedgekeurde protocol/amendement(en), met GCP en met de relevante wettelijke vereisten."

Het NFU document adviseert om de intensiteit van de monitoring af te stemmen op de mate van risico om zo doelmatig mogelijk te werken. De idee hierachter is dat als de kans op schade voor de proefpersoon toeneemt, deze mag verwachten dat de onderzoeker meer maatregelen neemt om de risico's te monitoren. In het NFU document staan in een tabel richtlijnen voor monitoring in relatie tot het ingeschatte risico van de studie⁹.

2.3.1 Monitoring van de Drainage studie

Voor de Drainage studie heeft het AMC als verrichter geen monitoring laten uitvoeren. Tijdens de start van de studie hoefden studies met verwaarloosbaar of matig risico conform het AMC-beleid, waarbij geen sprake was van onderzoek met geneesmiddelen of medische hulpmiddelen, niet gemonitord te worden. De onderzoekers van de Drainage studie hadden deze kwalificatie aangegeven op de AMC-specifieke bijlage die een onderdeel is van het indieningsdossier bij de METC. Op een van de andere onderzoekslocaties heeft wel monitoring plaatsgevonden, omdat dit het beleid was van die onderzoekslocatie.

2.3.2 Aanpassing van het monitoringbeleid van het AMC

In het AMC werden geneesmiddelenstudies (ongeacht het risico), studies met medische hulpmiddelen (ongeacht het risico) en hoog risico studies gemonitord. Vanaf januari 2019 zal het AMC als verrichter alle studies die onder de WMO vallen, dus ook de overige WMO-plichtige studies met verwaarloosbaar of matig risico, (laten) monitoren. De mate van risico van een studie bepaalt de frequentie en intensiteit van de monitoring.

2.4 Datamanagement in een studie

In de Nederlandse gedragscode wetenschappelijke integriteit 2018¹⁰, die de NFU onderschrijft, staan een aantal algemene zorgplichten van de instelling over databeheer:

Verzorg een onderzoeksinfrastructuur waarin goed databeheer de regel is en wordt gefaciliteerd.

- *Zorg dat data, softwarecodes, protocollen, onderzoeksmateriaal en bijbehorende meta-data zoveel als mogelijk duurzaam bewaard kunnen worden.*

⁹ https://www.nfu.nl/img/pdf/NFU-12_6053_Kwaliteitsborging_mensgebonden_onderzoek_2.0.pdf, pagina's 17-19
¹⁰ https://www.vsnul.nl/wetenschappelijke_integriteit.html. Tijdens de uitvoering van de Drainage studie gold een eerdere versie van deze gedragscode namelijk de Code Wetenschapsbeoefening 2004 (versie 2014).

- *Zorg dat alle data, softwarecodes en onderzoeksmaterialen, al dan niet gepubliceerd, worden beheerd en gedurende een voor de discipline(s) en methodologie passende periode veilig worden bewaard.*
- *Zorg dat data, in navolging van de FAIR-beginselen (Findable, Accessible, Interoperable, Re-usable), zoveel als mogelijk openbaar en toegankelijk zijn en voor zover noodzakelijk vertrouwelijk blijven.*
- *Zorg dat inzichtelijk is hoe toegang tot data, softwarecodes en onderzoeksmateriaal kan worden verkregen.*

Naast de verplichtingen van de instelling dient de onderzoeker ervoor zorgen dat de gegevens in de case report forms (CRF's) en in alle vereiste rapporten nauwkeurig, volledig, leesbaar en tijdig aan de verrichter worden gerapporteerd¹¹.

2.4.1 *Datamanagement in de Drainage studie*

Voor de Drainage studie werden studiegegevens op een papieren CRF verzameld door lokale datamanagers. In het protocol stond beschreven dat het invullen van een bezoek op het papieren CRF binnen vier weken na het bezoek of de contactdatum moest gebeuren. In de praktijk bleek dat het invullen van het papieren CRF niet altijd tijdig was gebeurd. De centrale datamanagers ontvingen de papieren CRF's en waren verantwoordelijk voor het invoeren van de gegevens in het datamanagement systeem. Het AMC had de taken op het gebied van lokaal en centraal datamanagement uitbesteed bij externe partijen. Dit kwam omdat de subsidieverstrekker een overeenkomst met deze externe partijen had ten aanzien van datamanagement. In de subsidieaanvraag lag besloten dat datamanagement door deze partijen zou worden uitgevoerd. Er was geen contract tussen het AMC en deze organisaties die verantwoordelijk waren voor lokaal en centraal datamanagement. Hierin zouden onder andere afspraken moeten worden vastgelegd over het eigendom van de studiedata, de papieren CRF's en de archivering. Ook had het AMC niet gecontroleerd of de database die gebruikt werd voor de Drainage studie voldeed aan de voorwaarden van een datamanagement systeem. Het gaat dan onder andere om de volgende controles: of het een gevalideerd systeem was, welke tests hadden plaatsgevonden bij het bouwen van de database voor de Drainage studie, welke taken de centrale datamanagers hadden met betrekking tot het opschonen van de data, en op tests of het omzetten van data in de database naar analysebestanden goed verliep. Hierdoor hebben de analyses lang geduurd. De onderzoekers hebben alle data nagelopen om de kwaliteit van de data te garanderen. Van deze controles door het AMC ontbrak documentatie in het studiedossier.

2.4.2 *Aanpassing van het AMC-beleid voor datamanagement*

Het AMC gaf aan dat vanaf 2015 een duidelijk beleid is beschreven in een *quality manual*, waarin onder andere staat dat met alle externe partijen contracten moeten worden afgesloten. Dit beleid is continue in ontwikkeling, met onder andere aanscherping van het auditbeleid, met name op het gebied van *vendor audits*.

Het AMC heeft een interne procedure met bijbehorend format over datamanagement. Deze procedure is verplicht gesteld voor studies waar het AMC verrichter van is. Controles op de ingevoerde data en correctie van studiedata zijn ook onderdeel van deze procedure. Verder staan er voorwaarden in beschreven waar onderzoekers zich aan moeten houden, als een externe partij de dataverwerking doet.

¹¹ ICH-GCP 4.9.1: The investigator should ensure the accuracy, completeness, legibility, and timeliness of the data reported to the sponsor in the CRFs and in all required reports.

Het AMC gaf aan dat vanaf 2019, in het kader van het *vendor management programma*, op basis van risico *vendor audits* zullen worden uitgevoerd. Hierbij zullen auditbezoeken plaatsvinden bij externe partijen die betrokken zijn bij het uitvoeren van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen waar het AMC verrichter van is, zoals voor monitoring en voor datamanagement.

Via de NFU werkt het AMC mee aan de realisatie van een geïntegreerde onderzoeksdata-infrastructuur in, voor, door en tussen de umc's en hun partners. Dit programma heet Data4lifesciences¹².

2.5 Tijdsige opschorting van een studie

Door de verplichte toetsing van het protocol aan wettelijke normen over ethische en wetenschappelijke aanvaardbaarheid voorafgaand aan de start van een studie door een METC, wordt voorzien in de bescherming van de proefpersoon. Het doel van een studie is bijvoorbeeld om antwoord te krijgen op de vraag welke behandeling beter werkt of om vast te stellen of een nieuwe behandeling werkt en niet te veel bijwerkingen geeft. In een studie kan het zijn dat de ene behandeling beter werkt (of minder complicaties oplevert) dan de andere. In zo'n geval is een afweging nodig of een studie wel of niet voortijdig moet stoppen. Doe je dit te vroeg, dan kan er sprake zijn van toeval en kan een bepaalde behandeling ten onrechte als nadelig worden bestempeld. Doe je dit te laat, dan kan er sprake zijn van het onnodig blootstellen van proefpersonen aan een ineffectieve of ongunstige onderzoeksbehandeling. In dat laatste geval kan mogelijk sprake zijn van een calamiteit. Het is de rol van de DSMB om hierover de onderzoekers weloverwogen te adviseren.

Een calamiteit is in de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz) omschreven als een niet-beoogde of onverwachte gebeurtenis, die betrekking heeft op de kwaliteit van de zorg en die tot de dood van een cliënt of een ernstig schadelijk gevolg voor een cliënt heeft geleid. Bij een calamiteit is er dus een verband tussen een tekortkoming in de (organisatie van de) zorg en dood of ernstig schadelijk gevolg voor een cliënt. Indien er tijdens de uitvoering van een studie besloten wordt om een studie voortijdig te beëindigen vanwege een verschil in de behandelgroepen met betrekking tot veiligheid of effectiviteit, dan hoeft er geen sprake te zijn van een calamiteit zoals omschreven in de wet.

In het kader van de Drainage studie gaat het dan met name om de vraag of het ongunstige beloop van deze studie eerder had moeten leiden tot het besluit om de studie op te schorten. In dat geval zouden minder proefpersonen zijn blootgesteld aan de PTBD behandeling. Zoals beschreven in paragraaf 2.1.1 is de Drainage studie gestopt op het moment dat de DSMB een significant verschil tussen de twee gangbare drainage methoden vaststelde.

¹² <https://data4lifesciences.nl/>

3 Conclusies

Dit hoofdstuk beschrijft de conclusies van het inspectieonderzoek naar het proces van voortijdige beëindiging van de Drainage studie in het AMC per onderzoeksvraag. De algemene conclusie op grond van de observaties en bevindingen uit het inspectieonderzoek is dat de organisatie en uitvoering van de Drainage studie op een aantal onderdelen niet volledig in lijn was met de WMO en het richtsnoer ICH-GCP. Sinds de voortijdige beëindiging van de Drainage studie in oktober 2016 is het AMC-beleid ten aanzien van WMO-plichtig onderzoek aangescherpt.

De eerste onderzoeksvraag luidde:

- Heeft de DSMB van de Drainage studie gefunctioneerd?

3.1 DSMB functioneerde volgens verwachting

Het instellen van de DSMB voor de Drainage studie gebeurde op verzoek van de METC. Dit heeft enige tijd geduurd, omdat het voor de onderzoekers in eerste instantie niet duidelijk was dat de METC per direct een veiligheidsanalyse van een DSMB verwachtte. De DSMB van de Drainage studie heeft op basis van de derde veiligheidsanalyse geadviseerd de studie op te schorten, omdat de DSMB een significant verschil in sterfte tussen de EBD en PTBD groep had geconstateerd. Dit advies is overgenomen door de onderzoekers en de onderzoekers hebben de METC hierover dezelfde dag geïnformeerd. De IGJ oordeelt dat de adviezen van de DSMB aan de onderzoekers voldoende onderbouwd zijn. Na de eerste veiligheidsanalyse waren de aantallen nog te klein om toeval uit te sluiten. Na de tweede veiligheidsanalyse vroeg de DSMB het oordeel van een commissie van experts om na te gaan in hoeverre de sterfte gerelateerd was aan de drainagetechniek. Aangezien die commissie geen relatie zag, adviseerde de DSMB om de studie voort te zetten. De DSMB verzocht wel om tussentijds over elk sterftegeval geïnformeerd te worden. Na de derde veiligheidsanalyse was het verschil in sterfte significant en is, op advies van de DSMB, de studie op 23 juni 2016 opgeschort.

Op 3 oktober 2016 is tijdens een bijeenkomst met de onderzoekers van alle deelnemende onderzoekslocaties besloten tot voortijdige beëindiging van de Drainage studie. De onderzoekers konden geen logische verklaring vinden voor het verschil in sterfte tussen de EBD en PTBD groep. De voortijdige beëindiging is op 21 oktober 2016 aan de METC gemeld (dit is na 18 kalenderdagen). Dit is een overtreding van artikel 10, vijfde lid onder b van de WMO. Dit artikel stelt dat een beslissing tot voortijdige beëindiging binnen vijftien dagen gemeld moet worden. Op basis van de Algemene termijnenwet zijn het kalenderdagen. Het melden aan de METC was dus drie kalenderdagen te laat gebeurd. De onderzoekers gaven aan dat ze uit waren gegaan van vijftien werkdagen en niet van vijftien kalenderdagen.

De tweede onderzoeksvraag luidde:

- Zijn de proefpersonen van de Drainage studie tijdig geïnformeerd?

3.2 Proefpersonen hadden eerder geïnformeerd moeten worden

In de WMO is bepaald dat proefpersonen tijdig moeten worden ingelicht over het verloop van het onderzoek. De informatieplicht over het verloop van het onderzoek omvat naast de voortijdige beëindiging in ieder geval ook de situatie van

opschorting van een studie als er gegronde redenen zijn om aan te nemen dat voortzetting van het onderzoek zou leiden tot onaanvaardbare risico's voor de proefpersoon. In de wet is geen expliciete termijn opgenomen maar wordt het begrip "tijdig" gehanteerd. Uit de wetsgeschiedenis¹³ volgt, dat het begrip tijdig afhankelijk is van de urgentie die met de in het specifieke geval relevante informatieplicht samenhangt. Het informeren ruim 1,5 jaar na het opschorten en daarna voortijdig beëindigen van de Drainage studie acht de IGJ niet tijdig. Dit is een overtreding van artikel 11, eerst lid onder b van de WMO. Tijdens het inspectiebezoek aan het AMC heeft de IGJ vastgesteld dat het AMC-beleid rond het informeren van proefpersonen over opschorting en voortijdige beëindiging van studies inmiddels is aangescherpt.

De derde onderzoeksvraag luidde:

- Is de Drainage studie adequaat gemonitord?

3.3

Monitoring was voor de Drainage studie niet verplicht

Er is geen wettelijke eis om niet-geneesmiddelenstudies (zoals de Drainage studie) te monitoren. De IGJ onderschrijft het NFU document "Kwaliteitsborging mensgebonden onderzoek 2.0" waarin staat dat monitoring een essentieel instrument is voor de kwaliteitsborging in mensgebonden onderzoek. Het richtsnoer ICH-GCP, dat wel verplicht is voor geneesmiddelenonderzoek, biedt ook handvatten om de veiligheid en het welzijn van proefpersonen en de kwaliteit van onderzoeksgegevens van niet-geneesmiddelenonderzoek te borgen. Het monitoren van studies is een instrument om als raad van bestuur zicht te hebben op de kwaliteit en veiligheid van het eigen onderzoek waar zij verantwoordelijk voor is. De IGJ vindt dat in het kader van de kwaliteitsborging de Drainage studie gemonitord had moeten worden.

De vierde onderzoeksvraag luidde:

- Verliep de dataverzameling voor de Drainage studie tijdig, volledig en correct (datamanagement)?

3.4

Datamanagement onvoldoende adequaat

Het AMC had een deel van het datamanagement uitbesteed aan externe partijen. Dit kwam omdat de subsidieverstrekker een overeenkomst met deze externe partijen had ten aanzien van datamanagement. In de subsidieaanvraag lag besloten dat datamanagement door deze partijen zou worden uitgevoerd. Naar het oordeel van de IGJ waren de verantwoordelijkheden daarbij onvoldoende uitgewerkt, belegd en vastgelegd. Dit is een risico voor de kwaliteit van de data. Het gevolg was dat de onderzoekers van het AMC met terugwerkende kracht zelf veel data moesten controleren om de kwaliteit van de data te garanderen. De conclusie over de sterfte in de behandelgroepen in de publicatie over de Drainage studie uit augustus 2018 kwam overeen met die ten tijde van de voortijdige beëindiging in 2016.

De IGJ concludeert op basis van de Drainage studie dat het AMC als verrichter verbeteringen moet doorvoeren op het gebied van lokaal en centraal datamanagement bij studies. Het AMC als verrichter was op dit punt tijdens de uitvoering van de studie onvoldoende 'in control'. Elke onderzoekslocatie dient ervan doordrongen te zijn dat studiedata nauwkeurig, volledig, leesbaar en tijdig beschikbaar moeten zijn voor de verrichter. Dit is belangrijk voor de verrichter om

¹³ Kamerstukken II 2013/14, 33646, 6, p. 11

tussentijds zicht te hebben op de voortgang van de studie, om tijdig controles op de data te kunnen doen en om te zorgen dat de DSMB voor de veiligheidsanalyses over volledige en correcte data beschikt.

De vijfde onderzoeksvraag luidde:

- Is de Drainage studie tijdig opgeschort?

3.5

Drainage studie tijdig opgeschort

De IGJ heeft geen aanwijzingen gevonden dat de Drainage studie eerder opgeschort en gestopt had moeten worden. Naar het oordeel van de IGJ was er in deze studie dan ook geen sprake van een calamiteit in die zin dat langer dan nodig proefpersonen geïncludeerd en behandeld zijn in studieverband.

4 Handhaving

4.1 Maatregelen

4.1.1 *Plan van aanpak*

Naar aanleiding van de inspectie van de Drainage studie heeft het AMC, op verzoek van de IGJ, een plan van aanpak opgesteld. Het plan van aanpak bevatte preventieve acties om herhaling van de bevindingen zoals deze tijdens de inspectie zijn geconstateerd, in de toekomst bij alle studies in het AMC te voorkomen. De meeste preventieve acties behelsden aanpassing van bestaande procedures en werkwijzen. In hoofdstuk 2 bij de tweede sub-paragraaf van elk onderwerp is de (voorgenomen) aanpassing van het AMC-beleid beschreven. In de reactie op het plan van aanpak heeft de IGJ benadrukt dat er instellingsbreed voldoende aandacht moet zijn voor de daadwerkelijke implementatie en borging van deze acties. Het uitbreiden van het monitoringbeleid en auditbeleid zal ertoe bijdragen dat de raad van bestuur van het AMC beter zicht heeft op de kwaliteit van het onderzoek dat onder de WMO valt en waar het AMC verrichter van is. Dit helpt de raad van bestuur om 'in control' te zijn.

4.1.2 *Overtredingen*

Bij de inspectie van de Drainage studie zijn twee overtredingen van de WMO geconstateerd. Het drie dagen te laat melden van de voortijdige beëindiging van de Drainage studie aan de METC (WMO artikel 10, vijfde lid onder b) en het niet tijdig informeren van proefpersonen over het opschorten en de voortijdige beëindiging van de Drainage studie (WMO artikel 11, eerste lid onder b). Deze overtredingen zijn in de wet aangeduid als strafbare overtredingen. De IGJ heeft dus het Openbaar Ministerie hierover geconsulteerd. Het Openbaar Ministerie heeft geoordeeld dat, uit de van de IGJ ontvangen informatie, niet is gebleken dat het stopzetten van de studie geleid heeft tot extra gezondheidsrisico's voor de deelnemende proefpersonen. Het AMC heeft toegezegd de procedure waarin informatie staat over voortijdige beëindiging van een studie aan te passen en hierin informatie op te nemen over het tijdig informeren van proefpersonen. Mede hierdoor is het Openbaar Ministerie overtuigd geraakt dat de kans op herhaling is ingeperkt en dat strafrechtelijke vervolging geen meerwaarde meer kent.

4.2 Vervolgacties inspectie

De IGJ vertrouwt erop dat het AMC de preventieve acties voldoende implementeert en borgt. De IGJ zal in het toezicht de ontwikkelingen met betrekking tot WMO-plichtig onderzoek in het AMC volgen. De conclusies uit dit inspectieonderzoek en de voortgang van de implementatie en borging van de preventieve acties zal daarbij extra aandacht krijgen.

www.igj.nl