



Inspectie voor de Gezondheidszorg
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Inspectieonderzoek naar de uitvoering van de MAOTC studie bij GGZ Noord-Holland Noord

Vastgesteld rapport

Utrecht mei 2016

Meldingnummers:

1013835 / 1014854 / 1015193 / 1015586 / 1020224 /
1020891

Inhoud

Samenvatting 5

1 Inleiding 7

- 1.1 Aanleiding en belang 7
- 1.2 Onderzoeksvragen 7
- 1.3 Onderzoeksmethode en -periode 7
- 1.4 Toetsingskader 9

2 Resultaten inspectieonderzoek 11

- 2.1 Beschrijving gebeurtenis 11
- 2.2 De MAOTC studie 11
- 2.3 In hoeverre is de MAOTC studie uitgevoerd volgens het goedgekeurde protocol en geldende wet- en regelgeving? 12
 - 2.3.1 Organisatie, taken en verantwoordelijkheden 12
 - 2.3.2 Werving, screening en informed consent 14
 - 2.3.3 Beoordeling wilsbekwaamheid en betrokkenheid familie 17
 - 2.3.4 Levering, opslag en gebruik van de studiemedicatie 18
- 2.4 In hoeverre borgt de instelling als verrichter de kwaliteit en uitvoering van medisch-wetenschappelijk onderzoek? 20

3 Conclusies 23

- 3.1 Werving, screening en informed consentproces onvoldoende zorgvuldig 23
- 3.2 Wilsbekwaamheid tijdens inclusie niet te verifiëren 23
- 3.3 Studiespecifieke training, taken en verantwoordelijkheden onvoldoende adequaat 24
- 3.4 Kwaliteit en uitvoering van medisch-wetenschappelijk onderzoek is onvoldoende geborgd 24
- 3.5 Patiënt bepaalde of familie betrokken werd 25

4 Handhaving 27

- 4.1 Maatregel: Voorleggen van strafbaar feit aan Openbaar Ministerie 27
- 4.2 Plan van aanpak door de instelling 27
- 4.3 Vervolgacties inspectie 27

Bijlage 1 Overzicht van documenten 29

- Achtergrond 29
- Ontvangen documenten van de CCMO 29
- Opgevraagde documenten bij de instelling 29
- Opgevraagde documenten follow-up onderzoek 30
- Inspectiebezoek/ontvangen documenten tijdens inspectie 30
- Aangeleverde documenten door de klokkenluider 30
- Gespreksverslagen opgesteld door de inspectie 33
- Ontvangen reacties en documenten naar aanleiding van conceptrapport 33

Bijlage 2 Wettelijk kader 35

- Relevante artikelen uit de WMO 35
- Relevante artikelen uit ICH-GCP 36

Samenvatting

Op 10 maart 2015 heeft GGZ Noord-Holland Noord (hierna: de instelling) de Inspectie voor de Gezondheidszorg (hierna: de inspectie) in kennis gesteld van het rapport van het onafhankelijk onderzoek dat door hen was ingesteld naar aanleiding van een interne klokkenluidermelding. De klokkenluidermelding betrof vermoedens van misstanden over het ten onrechte includeren van niet-ambulante wilsonbekwame psychiatrische patiënten in het onderzoek "Memantine als additiewaardetherapie bij clozapine" (hierna: MAOTC studie; ABR.nr. NL34101.094.12), uitgevoerd door de instelling.

In verband met vermeende misstanden zocht de familie van een patiënt die in de MAOTC studie geïnccludeerd was contact met Zembla. Zembla had op 15 april 2015 een uitzending over psychiatrische patiënten die bij de instelling in Heiloo tegen de regels in zouden zijn geïnccludeerd in een geneesmiddelenonderzoek onder de titel 'Experimenteren met patiënten'.

De inspectie heeft onderzoek gedaan of bij de uitvoering van de MAOTC studie de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) is nageleefd. In de loop van het onderzoek hebben nog vijf andere betrokkenen gemeld bij de inspectie.

Uit het inspectieonderzoek blijkt dat de instelling bij de uitvoering van de MAOTC studie in strijd heeft gehandeld met artikel 2 van de WMO. De instelling heeft zich niet gehouden aan de inclusiecriteria uit het protocol waarvoor de METC een positief advies had afgegeven. Werving en screening van patiënten en het informed consentproces waren onvoldoende zorgvuldig beschreven en uitgevoerd. Dat gold met name voor de vraag welke patiënten de instelling als ambulant beschouwde en de vraag hoe de instelling vaststelde dat de patiënten in staat waren tot een redelijke waardering van hun belangen ter zake.

Daarnaast concludeert de inspectie dat de instelling tekort is geschoten als verrichter en uitvoerder om de kwaliteit en uitvoering van medisch-wetenschappelijk onderzoek te waarborgen. De inspectie heeft tekortkomingen gevonden op de aanwezigheid en naleving van procedures, op het gebied van training van personen die bij de uitvoering van de MAOTC studie betrokken zijn, naleving van het protocol, en op het gebied van toewijzing van verantwoordelijkheden en functies. Op basis van deze verschillende *non-compliances* met het richtsnoer voor *Good Clinical Practice* (ICH-GCP) concludeert de inspectie dat de instelling in strijd met artikel 13b van de WMO heeft gehandeld, omdat het wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen niet in overeenstemming met de beginselen van goede klinische praktijken is uitgevoerd.

Hiermee concludeert de inspectie dat tijdens de uitvoering van de MAOTC studie bij de instelling de artikelen 2 en 13b van de WMO zijn overtreden. Aangezien overtreding van deze artikelen strafbaar is, legt de inspectie de casus voor aan het Openbaar Ministerie. Daarnaast zal de inspectie toezien op de voortgang van de implementatie van verbeteracties die door de instelling zijn ingezet tijdens het reguliere toezicht.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding en belang

Op 10 maart 2015 heeft GGZ Noord-Holland Noord (hierna: de instelling) de Inspectie voor de Gezondheidszorg (hierna: de inspectie) in kennis gesteld over het rapport van het onafhankelijk onderzoek door externe deskundigen naar aanleiding van een interne klokkenluidermelding. De klokkenluidermelding betrof vermoedens van misstanden over het ten onrechte includeren van niet-ambulante wilsonbekwame psychiatrische patiënten in het onderzoek *Memantine Add-On Therapy to Clozapine* (hierna: MAOTC studie; ABR.nr. NL34101.094.12), uitgevoerd door de instelling.

In verband met vermeende misstanden zocht de familie van een psychiatrische patiënt die in de MAOTC studie geïncludeerd was contact met Zembla. Zembla had op 15 april 2015 een uitzending over psychiatrische patiënten die bij de instelling in Heiloo tegen de regels in geïncludeerd waren in geneesmiddelenonderzoek onder de titel 'Experimenteren met patiënten'.

De inspectie heeft onderzoek gedaan of bij de uitvoering van de MAOTC studie de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) is nageleefd. In dit rapport doet de inspectie verslag van de belangrijkste resultaten en conclusies van het onderzoek.

1.2 Onderzoeksvragen

De inspectie deed onderzoek om antwoord te krijgen op de volgende vragen:

- In hoeverre is de MAOTC studie uitgevoerd volgens het goedgekeurde protocol en geldende wet- en regelgeving?
Specifiek heeft de inspectie antwoord willen krijgen op de vraag of de inclusie van proefpersonen volgens het protocol heeft plaatsgevonden.
- In hoeverre borgt de instelling als verrichter en uitvoerder de kwaliteit en uitvoering van medisch-wetenschappelijk onderzoek?

1.3 Onderzoeksmethode en -periode

De oorspronkelijke melding door de instelling is bij de inspectie in behandeling genomen onder nummer IT 1013835. Na de uitzending van Zembla en de brief van de minister van VWS van 17 april 2015 meldden meerdere betrokkenen zich bij de inspectie. Een overzicht van de binnengekomen meldingen, brieven en acties door de inspectie staan hieronder in de tabel weergegeven:

Datum	Wat	Referentie
10 maart 2015	De instelling stuurt de inspectie de onafhankelijke onderzoeksrapportage.	IT 1013835
23 maart 2015	De CCMO informeert de inspectie dat de METC NH meewerkt aan een uitzending van Zembla, omdat de METC NH de toetsende commissie was van de MAOTC studie. Er zijn vermoedens van misstanden die de uitvoering van de MAOTC studie betreffen.	
15 april 2015	Zembla uitzending 'Experimenteren met	

	patiënten'.	
17 april 2015	Brief van de minister van VWS aan Tweede Kamer waarin staat dat de inspectie de melding onderzoekt.	Kst-25424-271
20 april 2015	De klokkenluider meldt bij de inspectie.	IT 1014854
23 april 2015	Ypsilon, vereniging van familieleden en betrokkenen van mensen met een verhoogde kwetsbaarheid voor psychose, schrijft de inspectie aan om enkele aandachtspunten mee te geven ten behoeve van het onderzoek.	IT 1015193
1 mei 2015	De familie van een psychiatrisch patiënt die in de MAOTC studie geïnccludeerd was, meldt via het Landelijk Meldpunt Zorg bij de inspectie.	IT 1015586
4 mei 2015	Inspectiebezoek bij de instelling op locatie Alkmaar en rondleiding op locatie Heiloo. De inspectie voert gesprekken met de leden van de raad van bestuur, de hoofdonderzoeker (tevens psychiater), de geneesheer directeur, en de verantwoordelijk manager bij de divisie maatschappelijke psychiatrie.	
19 mei 2015	Inspectiebezoek bij de instelling op locatie Alkmaar in verband met dossieronderzoek. De inspectie voert een gesprek met de directeur behandelenzaken van de divisie maatschappelijke psychiatrie (tevens psychiater) en een vervolgesprek met de hoofdonderzoeker.	
21 mei 2015	Gesprek tussen de klokkenluider, bijgestaan door een senior adviseur van het Adviespunt Klokkenluiders, en de inspectie.	
16 oktober 2015	Gesprek tussen de familie en de inspectie.	
Najaar 2015	Medewerker van de instelling meldt anoniem.	IT 1020224
Najaar 2015	Gesprek tussen medewerker van de instelling en de inspectie.	
20 oktober 2015	De familie van een tweede psychiatrische patiënt die in de MAOTC studie geïnccludeerd was, meldt via het Landelijk Meldpunt Zorg bij de inspectie.	IT 1020891
21 oktober 2015	De CCMO stuurt het afsluitend briefrapport over haar toezichtactie naar de METC NH in kopie naar de inspectie.	
29 oktober 2015	Brief van de minister van VWS aan Tweede Kamer over onder andere de voortgang van het onderzoek door de inspectie.	Kst-29963-14
9 december 2015	De familie van de patiënt die met Zembla contact had gezocht, stuurt een brief aan de inspectie en aan de Tweede Kamer. Hierin uit de familie haar zorg over de openheid in deze casus.	

18 december 2015	Telefoongesprek tussen de tweede familie en de inspectie.	
21 december 2015	De klokkenluider stuurt een brief aan de inspectie, de CCMO en de METC NH. Deze brief is het gevolg van de alinea in de brief van de minister van 29 oktober over de MAOTC follow-up studie.	
28 december 2015	De inspectie verzoekt aan de CCMO om een analyse of de MAOTC follow-up studie onder de reikwijdte van de WMO valt.	
26 januari 2016	De CCMO stuurt de inspectie haar advies beoordeling over de WMO-plichtigheid van de MAOTC follow-up studie.	

Met alle betrokkenen en melders, behalve met Ypsilon, heeft de inspectie gesprekken gevoerd. De inspectie heeft ieder gesprek vastgelegd in een gespreksverslag. De inspectie heeft de concept-gespreksverslagen voorgelegd aan de gesprekspartners met de mogelijkheid om schriftelijk te reageren op feitelijke onjuistheden. Hierna heeft de inspectie de verslagen vastgesteld.

Naast gesprekken heeft de inspectie tijdens de inspectiebezoeken aan de instelling de studiedocumentatie van de MAOTC studie, inclusief enkele patiëntendossiers¹ van proefpersonen, bekeken. Op verzoek van de inspectie heeft de instelling ook studiedocumentatie verstrekt. Daarnaast heeft de inspectie verschillende documenten opgevraagd en ontvangen van de instelling over de wijze waarop medisch-wetenschappelijk onderzoek georganiseerd is, over het stappenplan beoordeling wilsbekwaamheid, de procedure behandelplanbespreking, en familiebeleid (zie bijlage 1).

De inspectie heeft bovendien veel documenten ontvangen van de klokkenluider. Deze documenten gaan over het aanhangig maken van vermeende ernstige onvolkomenheden bij de uitvoering van de MAOTC studie en de gebeurtenissen die daarop volgden (zie bijlage 1). In deze documenten komen ook andere zaken naar voren, zoals de cultuur binnen de instelling en de wijze waarop de instelling is omgegaan met de klokkenluider. Deze zaken vallen buiten het bestek van de onderzoeksvragen van het inspectieonderzoek. Ook is de vraag gesteld waarom de inspectie de uitvoering van de MAOTC follow-up studie niet nader heeft onderzocht. Ook deze vraag valt buiten de *scope* van het inspectieonderzoek, want de MAOTC follow-up studie valt niet onder de reikwijdte van de WMO.

1.4

Toetsingskader

De melding(en) zijn door de inspectie in behandeling genomen volgens de toen geldende "Leidraad meldingen IGZ 2013". Deze leidraad is sinds 1 januari 2016 vervangen door het Uitvoeringsbesluit Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg. De wet- en regelgeving waartegen is getoetst, zijn de WMO en het richtsnoer voor *Good Clinical Practice* (ICH-GCP). Zie verder bijlage 2 voor het wettelijk kader.

Deze rapportage spitst zich toe op de onderzoeksvragen zoals in paragraaf 1.2 geformuleerd. Dit is geen volledig inspectieonderzoek over de wijze waarop bij de instelling medisch-wetenschappelijk onderzoek in het algemeen wordt uitgevoerd en ingebed is.

¹ Voor de volledigheid geeft de inspectie hierbij aan dat de dossiers van deze patiënten zijn ingezien, nadat de *informed consent* formulieren geverifieerd waren. In de patiënteninformatie stond dat de inspectie inzage had in de dossiers.

2 Resultaten inspectieonderzoek

Dit hoofdstuk beschrijft de resultaten van het inspectieonderzoek voor zover ze betrekking hebben op de onderzoeksvragen en bijdragen aan de conclusies.

2.1 Beschrijving gebeurtenis

Op 10 maart 2015 informeerde de instelling de inspectie dat zij naar aanleiding van een melding over vermoedens van misstanden bij de uitvoering van de MAOTC studie externe deskundigen hadden gevraagd om onderzoek te doen naar de uitvoering van de MAOTC studie. De instelling stuurde de rapportage van dit onafhankelijk onderzoek naar de inspectie en gaf daarbij aan dat zij de conclusies van het onderzoek over zouden nemen. De melding van de klokkenluider dateerde van 17 december 2014. Hierop volgde de opdrachtbrief (ongedateerd maar tussen 23-29 januari 2015) aan de externe deskundigen met als doel de raad van bestuur te informeren over de correcte wijze van uitvoering. Op basis hiervan zou de raad van bestuur een definitief standpunt innemen ten aanzien van de melding van de klokkenluider.

De conclusies in die rapportage van het onafhankelijk onderzoek in opdracht van de instelling waren:

- Het includeren van niet-ambulante patiënten was een afwijking van het onderzoeksprotocol (protocol violation). Het was daarom terecht dat de hoofdonderzoeker dit gemeld heeft bij de METC NH. Dat de klokkenluider op dit punt gelijk had, was inmiddels ook toegegeven door de raad van bestuur van de instelling.
- Op basis van het onderzoek was er onvoldoende bewijs dat de betreffende psychiatrische patiënt in 2013 wilsonbekwaam was ten aanzien van zijn beslissing en het geven van toestemming deel te nemen aan de MAOTC studie.
- De hoofdonderzoeker had diverse acties ondernomen om medewerkers en familie te informeren en betrekken bij de MAOTC studie. Met een nog intensievere informatieverstrekking aan betrokken medewerkers en het nog meer betrekken van familie had het onderzochte probleem misschien voorkomen kunnen worden.

2.2 De MAOTC studie

De *Memantine Add-On Therapy to Clozapine (MAOTC): A proof-of-concept study* (MAOTC studie) was een cross-over, placebogecontroleerd onderzoek naar de farmacologische werkzaamheid van memantine versus placebo als additietherapie bij gecontinueerde clozapine behandeling bij patiënten met therapieresistente schizofrenie (ABR nummer NL34101.094.12; EudraCT-nummer 2011-003466-33). Op 17 mei 2013 was er een positief oordeel afgegeven over het onderzoeksdossier (met protocol versie 2 van 25 maart 2013) door de medisch-ethische toesingscommissie Noord-Holland (METC NH). De instelling was zowel verrichter als (enige) uitvoerder van de MAOTC studie.

In de MAOTC studie werden 52 proefpersonen dubbel-blind gerandomiseerd voor memantine of placebo naast reguliere behandeling met clozapine. Alle proefpersonen ontvingen twaalf weken *random* de studiemedicatie. Na een *wash-out* fase van twee weken ontvingen alle proefpersonen vervolgens nog twaalf weken de andere studiemedicatie (*cross-over*). De totale studieduur was 26 weken. Aan het begin en einde van beide periodes van het gebruik van de studiemedicatie waren er meetmomenten (T0, T12, T14, en T26). De 52 proefpersonen waren onder

behandeling bij in totaal twaalf *Functional Assertive Community Treatment* (FACT) wijkteams van de instelling.

De 52 proefpersonen werden voor deelname gescreend tussen 29 juli en 16 december 2013 door de hoofdonderzoeker². *Informed consent* werd getekend in een vervolgsessie met de hoofdonderzoeker tussen 5 augustus en 17 december 2013. Voor het testen van de proefpersonen op de verschillende meetmomenten waren studentonderzoekers (studenten psychologie) ingehuurd. Het laatste meetmoment (T26) was tussen 11 maart en 5 augustus 2014.

2.3 In hoeverre is de MAOTC studie uitgevoerd volgens het goedgekeurde protocol en geldende wet- en regelgeving?

De vraag of de MAOTC studie is uitgevoerd volgens het goedgekeurde protocol spitste zich tijdens het inspectieonderzoek toe op drie terreinen die tijdens de uitvoering van een klinische studie voldoende geborgd moeten zijn. Dit zijn de organisatie van de studie, inclusief het vastleggen van taken en verantwoordelijkheden, de werving van proefpersonen voor de studie, inclusief screening en afname van het *informed consent*, en de levering, opslag en het gebruik van de studiemedicatie.

2.3.1 Organisatie, taken en verantwoordelijkheden

De instelling was verrichter van de MAOTC studie; de raad van bestuur had dus de eindverantwoordelijkheid. De raad van bestuur had deze taak gedelegeerd aan de geneesheer directeur. In de praktijk was de hoofdonderzoeker aanspreekpunt voor verrichtergerelateerde zaken.

De hoofdonderzoeker is verplicht om een actuele en complete lijst bij te houden van personen met relevante kwalificaties aan wie belangrijke taken en verplichtingen waren gedelegeerd (ICH-GCP Artikel 4.1.5). Er was voor de MAOTC studie een *delegation log* aanwezig "Authorization Form". Daarover merkte de inspectie het volgende op:

- Blijkens de naamgeving van de pdf-file was de laatste paraaf op dit formulier gezet op 27 augustus 2013.
- Dit formulier was niet voorzien van een versienummer.
- Er was niet zichtbaar of dit studiespecifieke formulier was afgeleid van een instellingsbreed *delegation log template* (zie ook paragraaf 2.4).
- Op het formulier was geen ruimte voor de hoofdonderzoeker om het log te autoriseren; niet per persoon, maar ook niet per pagina.
- In het totaal waren er, inclusief de hoofdonderzoeker, 13 personen aan wie taken en verantwoordelijkheden waren toebedeeld. Voor geen enkele persoon was er een stopdatum van de taak ingevuld, terwijl de inclusie en de behandelperiode van de studie waren gesloten.
- Op het formulier stonden 18 taken en verplichtingen gespecificeerd. Dit waren taken als uitvoerder en als verrichter. Ook de personen die de trainingen verzorgden van de verschillende instrumenten kwamen op het formulier voor, evenals de promotoren van de hoofdonderzoeker.

De hoofdonderzoeker is verplicht om te zorgen dat alle personen die meewerken aan het onderzoek voldoende geïnformeerd zijn over het protocol, de

² In reactie op het conceptrapport gaf de klokkenluider aan dat het eerste gesprek in het kader van de MAOTC studie tussen de hoofdonderzoeker en de patiënten van de woonbegeleiding op 6 mei 2013 heeft plaats gevonden. Dit bleek ook uit e-mails en rapportages die de inspectie heeft ontvangen. Deze gesprekken vonden plaats voordat het positief oordeel door de METC NH was afgegeven (op 17 mei 2013).

onderzoeksproducten en over hun verplichtingen en taken met betrekking tot het onderzoek (ICH-GCP Artikel 4.2.4). De inspectie deed de volgende observaties:

- Van de studentonderzoekers (de studenten psychologie) die de proefpersonen tijdens de studie hebben getest op de verschillende meetmomenten was voor de inspectie voldoende duidelijk dat zij getraind waren in het protocol. Dit bleek uit het feit dat deze studentonderzoekers en de trainers op het *Authorization Form* stonden, maar ook uit de notulen van overleggen die de inspectie heeft ingezien.
- Maar ook daarbuiten waren er medewerkers van de instelling betrokken bij de studie, die niet op het *Authorization Form* stonden.
- Er waren in de studiedocumentatie nergens aftekenlijsten/presentielijsten van studiespecifieke trainingen, of gerichte instructies over een specifiek onderdeel aangetroffen.
- Er stonden geen (personen uit de) FACT-wijkteams op het *Authorization Form*. Het protocol beschreef dat de proefpersonen via deze FACT-wijkteams gerecruteerd zouden worden. De inspectie heeft geen documenten aangetroffen waaruit blijkt dat de FACT-wijkteams getraind waren in het protocol en hun taak ten aanzien van het werven van proefpersonen³. Wel is er door de hoofdonderzoeker met de FACT-wijkteams e-mailwisseling geweest over de MAOTC studie.
- De feitelijke recrutering verliep via de behandelend psychiaters (van de FACT-wijkteams). De hoofdonderzoeker heeft verklaard dat zij tijdens besprekingen, zoals bij de academische werkplaats, het protocol, studieopzet, en taken van de behandelend psychiaters heeft besproken. Van deze bijeenkomsten waren geen notulen of aanwezigheidslijsten. Daarnaast is er door de hoofdonderzoeker met de behandelend psychiaters e-mailwisseling geweest over de MAOTC studie (zie verder paragraaf 2.3.2).
- Van de 52 geïnccludeerde proefpersonen woonden er 22 bij een verblijf van de instelling, waar zij 16- of 24-uurs zorg ontvingen (respectievelijk beschermd wonen of voortgezet verblijf; respectievelijk ZZP C of ZZP B indicatie; zie verder paragraaf 2.3.2). De overige 30 proefpersonen woonden zelfstandig.
- Medewerkers van de woonbegeleiding (voorzieningen voor 16- of 24-uurs zorg) waren niet vooraf geïnformeerd over de MAOTC studie. Daarnaast waren de medewerkers van de woonbegeleiding niet getraind om studiegerelateerde handelingen uit te voeren. De medewerkers van de woonbegeleiding ontvingen vanaf 17 april 2013 e-mails met instructie om te zorgen dat proefpersonen op een bepaalde dag en tijd aanwezig zouden zijn voor de meetmomenten.
- Aan het einde van de MAOTC studie zat, bij de e-mailherinnering om proefpersonen op een bepaalde dag en tijd te brengen voor het evaluatiegesprek, wel ook een uitnodiging aan naastbetrokkenen en aan de behandelend sociaal psychiatrisch verpleegkundige (SPV) of casemanager om ook aanwezig te zijn bij het gesprek.
- Bij de aflevering van de studiemedicatie (de wallets met memantine of placebo) zat een A4 met "Instructies medicatie afgifte Memantine Additie bij Clozapine". Hieruit bleek dat van de behandelend SPV of casemanager tijdens de gehele studie hulp werd gevraagd bij de verstrekking van de studiemedicatie (zie verder paragraaf 2.3.4).

³ In reactie op het conceptrapport gaf de instelling aan dat de hoofdonderzoeker tijdens verschillende bijeenkomsten waar ook medewerkers van de FACT teams aanwezig waren, presentaties had gehouden over het protocol en de studieopzet, en over de vorderende inclusie. Van deze bijeenkomsten zijn geen presentielijsten bijgehouden. De inspectie heeft deze presentaties ontvangen.

2.3.2 *Werving, screening en informed consent*

Volgens het protocol (versie 2 d.d. 25 maart 2013) kwamen voor de MAOTC studie ambulante patiënten in aanmerking die voldeden aan de criteria voor schizofrenie volgens de MINI-Plus met persisterende pathologie, ondanks adequate behandeling met clozapine gedurende minimaal zes maanden. Bovendien dienden de patiënten de informatie en procedures omtrent de studie te begrijpen en *informed consent* te geven. Patiënten waren in behandeling bij de langdurende zorg van de instelling. Een belangrijk exclusie criterium was "ernstig zieke patiënten (*global assessment of functioning* (GAF) ≤ 20), die niet wilsbekwaam zijn en geen *informed consent* kunnen geven op betrouwbare wijze".

De inspectie constateerde dat er tijdens de uitvoering van de MAOTC studie geen studiespecifieke procedure was voor het screenen en afnemen van *informed consent*. In het kader van het inspectieonderzoek was door de instelling een screenings- en *informed consent* procedure voor de MAOTC studie verstrekt. Deze was na de studie opgesteld door de hoofdonderzoeker voor het inspectieonderzoek, ongedateerd en niet voorzien van een versienummer. Er was ook geen algemene procedure van de instelling met daarin de stappen die tijdens screening en *informed consent* gevolgd moeten worden. De geneesheer directeur verklaarde aan de inspectie dat hiervoor gerefereerd werd aan landelijke richtlijnen. Hiermee doelde hij op het KNMG "Stappenplan bij beoordeling van wilsbekwaamheid".

Er was voor de MAOTC studie een screeningslijst "Checklist patiënteninclusie bij studie Memantine Additie bij Clozapine (MAC)" d.d. 15 mei 2013. Voorafgaand aan de screening van potentiële proefpersonen stuurde de hoofdonderzoeker deze screeningslijst en de proefpersoneninformatie naar de managers en psychiaters van de FACT-wijkteams. Iedere behandelend psychiater verschafte de hoofdonderzoeker een overzicht van potentiële proefpersonen. De behandelend psychiaters vulden deze screeningslijst niet in per patiënt; dat deed de hoofdonderzoeker tijdens de screeningsvisite. De screeningslijst bevatte alle inclusiecriteria die op het protocol en het ABR-formulier genoemd stonden. De screeningslijst bevatte echter niet alle exclusiecriteria uit het protocol. De items "bekende hypersensitiviteit voor memantine of ingrediënten van de tablet"⁴ en "ernstig zieke patiënten (GAF ≤ 20), die niet wilsbekwaam zijn en geen *informed consent* kunnen geven op betrouwbare wijze"⁵ konden niet op de screeningslijst aangevinkt worden.

2.3.2.1 Inclusie patiënten: klinisch versus ambulant

Ten aanzien van de vraag of de inclusie ambulant wonende proefpersonen betrof, deed de inspectie de volgende observaties:

- Het protocol (versie 2 d.d. 25 maart 2013) schreef voor dat uitsluitend ambulante patiënten ("*outpatients*") geïncludeerd konden worden.
- De directeur behandelzaken divisie maatschappelijke psychiatrie (tevens behandelend psychiater van een aantal in de studie geïncludeerde proefpersonen) heeft aan de inspectie het volgende verklaard (per brief d.d. 13 mei 2015):

Hij was vanaf het begin betrokken bij de opzet en uitvoer van de MAOTC studie. Vanaf 2011 had hij regelmatig met de hoofdonderzoeker overlegd over de opzet en uitvoering van de studie. In die overleggen voorafgaande aan de start van de MAOTC studie was reeds de inclusie van patiënten met een ZZP B indicatie besproken. Voordat de screening voor proefpersonen in mei 2013 plaatsvond,

4 In reactie op het conceptrapport gaf de instelling aan dat dit niet op de screeningslijst stond, omdat in de praktijk geen onderzoek plaatsvond bij patiënten die reeds memantine gebruikten.

5 In reactie op het conceptrapport gaf de instelling aan dat dit niet op de screeningslijst stond, omdat alle behandelend psychiaters middels verschillende referaten geïnformeerd waren over dit exclusie criterium. Deze groep patiënten is niet benaderd voor deelname, en kwam dus ook niet voor screening in aanmerking.

waren de directeur behandelzaken en de hoofdonderzoeker tot de conclusie gekomen dat patiënten met een ZZP B indicatie, die behandeld werden door een ambulante FACT-team, en die niet verbleven op een afdeling voor crisisopname (een intensieve behandelafdeling, een acute opname afdeling), als ambulante beschouwd konden worden.

- De inspectie heeft een afschrift van de e-mailcorrespondentie ontvangen tussen de hoofdonderzoeker en de promotor binnen de instelling van 19 juli 2013. In die correspondentie gaf de promotor aan dat de patiënten "in de zin van het onderzoek ambulante zijn", waarbij de promotor verwijst naar de gang van zaken bij een ander onderzoek. "Wij hebben wonen en behandelen sterk gescheiden"⁶. De hoofdonderzoeker gaf aan dat de directeur behandelzaken dat ook eerder had aangegeven, maar was er niet gerust op.
- Dit besluit dat patiënten, die 16- of 24-uurs zorg ontvingen bij een verblijf van de instelling (respectievelijk beschermd wonen of voortgezet verblijf; respectievelijk ZZP C of ZZP B indicatie), beschouwd werden als mogelijk te includeren proefpersonen voor de MAOTC studie, was niet voorafgaand aan de inclusie vastgelegd in de studiedocumentatie.
- Daarnaast is nergens uit gebleken dat dit besluit vóór aanvang van de studie was besproken (en vastgelegd) met de raad van bestuur van de instelling (de verrichter).
- De verschillende betrokkenen van de instelling hebben hun visie pas vastgelegd nadat de klokkenluider in de zomer van 2014 vragen was gaan stellen. De geneesheer directeur en de raad van bestuur verklaarden aan de inspectie dat de term "outpatient" uit het protocol een wijder begrip is dan "ambulante". Zij gaven verder aan dat in de beschrijving van de zorgpakketten ZZP B en ZZP C ambulante zorg wel apart genoemd wordt.
- Op 21 januari 2015 meldde de hoofdonderzoeker de afwijking van het protocol aan de METC NH. De hoofdonderzoeker gaf aan dat de Engelse term "outpatient" uit het protocol en het begrip "ambulante" uit de patiënteninformatie onvoldoende waren geoperationaliseerd in het protocol. De hoofdonderzoeker gaf verder aan hoe deze protocoldeviatie in publicaties omschreven zal worden. Bovendien verzocht de hoofdonderzoeker om het protocol alsnog te mogen aanpassen en stuurde daarvoor een derde versie van het protocol mee.
- De METC NH was niet eerder op de hoogte van de afwijkende definitie van het begrip "ambulante patiënt" gedurende de gehele uitvoer van de MAOTC studie.
- In de elektronische studiedocumentatie van de MAOTC studie trof de inspectie overzichten aan, opgesteld door de hoofdonderzoeker, waarbij de verblijfplaats van de proefpersonen was aangegeven ("Overzicht ambulante versus klinisch"), en waarbij voor de klinische proefpersonen de ZZP indicatie was aangegeven ("Overzicht inpatients"). Deze documenten waren niet voorzien van een datum, versienummer of paraaf. Ze waren geen bijlage bij een *Note to File form of Protocol Deviation/Violation form* dat wel geautoriseerd was.
- In deze overzichten gaf de hoofdonderzoeker zelf aan dat zowel ambulante als klinische patiënten geïnccludeerd waren: Van de 52 proefpersonen was in het "Overzicht ambulante versus klinisch" bij veertien geïnccludeerde patiënten aangegeven dat ze verbleven in een *sheltered home*, en bij acht *long-stay department*. Van deze acht proefpersonen hadden er tijdens de inclusie zes een ZZP B indicatie en twee een ZZP C indicatie. Van een van deze twee ZZP C patiënten (MAC04) bleek tijdens de inspectie dat hij ten onrechte op de lijst *long-stay department* stond, omdat hij al voor de screening was verhuisd naar een *sheltered home*.

⁶ In reactie op het conceptrapport gaf de klokkenluider aan dat voor patiënten die verbleven op de woonbegeleiding wonen en behandelen volgens haar niet gescheiden waren. De behandelend psychiater van het FACT-team hield spreekuur op de afdeling. De patiënten gingen hiervoor niet naar de locatie van het FACT-wijkteam.

2.3.2.2 Inclusie patiënten: wilsbekwaamheid

Ten aanzien van de vraag of de geïncludeerde proefpersonen allemaal wilsbekwaam waren, deed de inspectie de volgende observaties:

- Het protocol van de MAOTC studie sloot "ernstig zieke patiënten (GAF \leq 20), die niet wilsbekwaam zijn en geen *informed consent* kunnen geven op betrouwbare wijze" van deelname uit.
- Dit exclusiecriteria ontbrak op de screeningslijst⁷.
- Het KNMG "Stappenplan bij beoordeling van wilsbekwaamheid" maakt deel uit van het kwaliteitshandboek van de instelling.
- De directeur behandelingen heeft verklaard dat er geen specifiek instrument (lijst met criteria) is om wilsbekwaamheid vast te stellen (behalve dat het KNMG Stappenplan hierbij een handvat is). Alleen bij twijfels over de wilsbekwaamheid start het team actief een procedure als er een curator moet worden aangesteld. De directeur behandelingen heeft aangegeven dat er niet vaak twijfel is over de wilsbekwaamheid. De instelling gaat er normaal gesproken van uit dat een patiënt wilsbekwaam is. De instelling gaf aan dat de wilsbekwaamheid tijdens de jaarlijkse bespreking van het behandelplan getoetst wordt (zie verder paragraaf 2.3.3).
- De hoofdonderzoeker heeft verklaard dat de potentiële proefpersonen door het behandelend team als wilsbekwaam beoordeeld waren bij de jaarlijkse behandelplanbespreking.
- De proefpersonen namen geen medicatie in als verplichte voorwaarde van een voorlopige rechterlijke machtiging in het kader van de Wet bijzondere opnemingen in psychiatrische ziekenhuizen.
- De hoofdonderzoeker toetste tijdens de screenings- en *informed consent* gesprekken met de potentiële proefpersonen of zij de informatie over de MAOTC studie konden begrijpen en reproduceren, en of zij de voor- en nadelen konden benoemen van deelname aan de studie. Deze informatie werd niet op de screeningslijst genoteerd, maar wel in het elektronisch patiëntendossier (EPD).
- De screenings- en *informed consent* procedure, die na afloop van de MAOTC studie in het kader van het inspectieonderzoek door de hoofdonderzoeker was opgesteld, beschreef dat er werd verzocht of bij de afspraken de behandelend SPV, casemanager, dan wel woonbegeleiding kon aanschuiven⁸.

2.3.2.3 Inclusie patiënten: familiebetrokkenheid

Ten aanzien van de betrokkenheid van familie of naastbetrokkenen bij de besluitvorming, deed de inspectie de volgende observaties:

- De betrokkenheid van familie was niet een vereiste volgens het protocol.
- De hoofdonderzoeker gaf aan dat de potentiële proefpersonen gestimuleerd werden om deelname met familie en naastbetrokkenen te bespreken. Dit stond ook benoemd in de patiënteninformatie.
- De hoofdonderzoeker heeft verklaard dat tijdens de screenings- en *informed consent* gesprekken regelmatig naastbetrokkenen aanwezig waren.
- De hoofd- en studentonderzoekers hielden in een Excel-overzicht de voortgang van de MAOTC studie bij. Aanwezigheid van familie bij de screenings- en *informed consent* gesprekken stond hierin vermeld. In veel gevallen vonden de gesprekken alleen plaats met de patiënt (dus zonder aanwezigheid van familie).
- In dit Excel-overzicht stond dat bij 22 van de 52 patiënten familie betrokken was bij de besluitvorming over deelname aan de MAOTC studie.

⁷ In reactie op het conceptrapport gaf de instelling aan dat dit ontbrak op de screeningslijst, omdat deze groep patiënten niet benaderd is voor deelname, en dus ook niet voor screening in aanmerking kwam.

⁸ In reactie op het conceptrapport gaf de instelling aan dat bij de gesprekken over screening en *informed consent* een SPV of casemanager aanwezig was. De inspectie heeft hierover de achteraf opgestelde verklaringen ontvangen.

2.3.2.4 Dossierinzage

Bij drie van de acht patiënten⁹ die woonden bij een voortgezet verblijf van de instelling heeft de inspectie bekeken wat er vermeld stond in het EPD over aspecten die voor de MAOTC studie relevant waren:

- Op het tabblad evaluatie werd telkens melding gemaakt van de gesprekken die de hoofdonderzoeker met de proefpersoon had in het kader van de MAOTC studie. Ook het verdere vervolg van de afspraken voor de studie was hier te volgen.
- Bij alle gecontroleerde behandelplannen was aangevinkt dat de patiënt wilsbekwaam was ten aanzien van zijn behandelplan.
- Bij géén van de gecontroleerde behandelplannen en behandelplanbesprekingen die tijdens de uitvoering van de MAOTC studie plaatsvonden, stond iets vermeld over deelname van de patiënt aan de studie.
- De aanwezigheid van medewerkers van de instelling, familie of naaste betrokkenen stond soms genoteerd in het EPD. Soms stond er geen informatie over de aanwezigheid van anderen.

2.3.3

Beoordeling wilsbekwaamheid en betrokkenheid familie

De inspectie heeft tijdens het inspectiebezoek een kopie van de "Procedure behandelplanbespreking in het kader van evaluaties in een wijkteam" van de divisie langdurende psychiatrie ontvangen. Deze was vastgesteld op 1 juli 2011, en had als herzieningsdatum 1 juli 2013. Deze was geldig ten tijde van de inclusie van de proefpersonen van de MAOTC studie.

- Ten aanzien van de vraag of familie betrokken moest worden bij het opstellen of bespreken van een behandelplan, stond in de procedure dat dit kan. Het stond niet geformuleerd als verplichting.
- Met betrekking tot de vraag of de patiënt wilsbekwaam is ten aanzien van zijn behandelplan, was niets terug te vinden in de procedure. De procedure beschreef alleen "Als cliënt weigert, niet instemt met het behandelplan, dient de reden daarvoor te worden aangegeven op het behandelplan".
- Volgens de procedure en verklaring van de instelling zou een weigering ten aanzien van het behandelplan in het EPD terug te vinden zijn, doordat er dan bij het behandelplan niet was aangevinkt dat de patiënt wilsbekwaam was.
- De klokkenluider en de anonieme medewerker hebben hierover verklaard dat de medewerkers van de instelling feitelijk de opdracht hadden om ervoor te zorgen dat de patiënten tekenden. Het aanvinken in het EPD dat de patiënt wilsbekwaam was, was een formaliteit¹⁰.
- De klokkenluider gaf verder aan dat met het team onderling er wel over werd gesproken, dat zij moeite hadden met de betekenis die gegeven werd aan de ondertekening door de patiënt. Dit omdat bij patiënten met schizofrenie het inzicht in de ziekte vaak ontbreekt, waardoor het begrip wilsbekwaamheid raar is. Hun stelling was dat als je wilsbekwaam bent, dat je dan ook in staat moet zijn om "nee" te zeggen. Voor patiënten met schizofrenie zou dat heel moeilijk zijn.

De inspectie heeft tijdens het inspectiebezoek een kopie van de algemene notitie "Familiebeleid" van de instelling ontvangen. Deze was vastgesteld op 23 november 2012, had als herzieningsdatum 1 april 2014. Deze was dus geldig ten tijde van de inclusie van de proefpersonen van de MAOTC studie.

⁹ Voor de volledigheid geeft de inspectie hierbij aan dat de dossiers van deze patiënten zijn ingezien, nadat de *informed consent* formulieren geverifieerd waren. In de patiënteninformatie stond dat de inspectie inzage had in de dossiers.

¹⁰ In reactie op het conceptrapport gaf de instelling aan dat zij deze manier van handelen niet herkennen.

- De notitie beschrijft de wijze waarop medewerkers van de instelling omgaan met familie en naastbetrokkenen, en hoe zij betrokken (moeten) worden bij de behandeling van de patiënt.
- De "Modelregeling relatie GGZ-instelling – naastbetrokkenen"¹¹ vormde de leidraad voor de notitie "Familiebeleid".
- Het uitgangspunt is dat de patiënt zelf familie en naastbetrokkenen informeert. Medewerkers van de instelling kunnen de patiënt hierin stimuleren of ondersteunen, maar mogen die taak niet zonder instemming van de patiënt overnemen.
- Volgens tabel 2 van de notitie "Familiebeleid" viel "Medicatie" onder persoonsgebonden informatie die niet zonder toestemming met familie gedeeld mocht worden. Hierbij stond verder vermeld dat ook bij meerderjarige wilsonbekwame patiënten de patiënt zelf bepaalt of en in hoeverre familie wordt geïnformeerd. Een uitzondering hierop was indien er sprake was van een wettelijk vertegenwoordiger. In dat geval was de toestemming van de wettelijk vertegenwoordiger juist nodig.
- Tijdens de twee gesprekken van de inspectie met families van geïncludeerde proefpersonen bleek dat deze patiënten hun familie niet hadden geïnformeerd. Zij wisten niet dat hun familielid meedeed aan de MAOTC studie. Doordat zij niet geïnformeerd waren, werden zij extra ongerust toen zij hoorden dat er patiënten waren geïncludeerd die volgens het protocol mogelijk niet geïncludeerd hadden mogen worden¹².
- In de ogen van deze familieleden was hun familielid niet in staat "tot een redelijke waardering van hun belangen ter zake", zoals de WMO het omschrijft.

De CCMO-notitie "Onderzoek bij wilsonbekwame volwassenen" op de website van de CCMO beschrijft dat onderzoek dat de proefpersoon ten goede kan komen, uitgevoerd mag worden bij wilsonbekwame volwassenen¹³.

- De CCMO-notitie beschrijft dat wilsonbekwame volwassenen bijvoorbeeld mensen met een ernstige psychische ziekte zijn. "Dit zijn kwetsbare mensen. Zij kunnen zich vaak moeilijk of zelfs helemaal geen beeld vormen van het onderzoek. Ze kunnen vaak moeilijk of niet hun mening geven. Anderen moeten dat voor hen doen."
- De CCMO-notitie maakt verder duidelijk dat het in dit geval niet alleen hoeft te gaan om mensen waarbij een vertegenwoordiger door de rechter is benoemd. Om aan een studie deel te kunnen nemen kan ook familie van de proefpersoon toestemming geven voor deelname aan het onderzoek¹⁴.

2.3.4 *Levering, opslag en gebruik van de studiemedicatie*

Voor de MAOTC studie was er een overeenkomst tussen de instelling en de fabrikant van memantine, opgesteld op 10 december 2012. De overeenkomst betrof de levering van 125 wallets memantine 10 mg en 175 wallets placebo-memantine 10 mg ten behoeve van de uitvoering van de MAOTC studie. Deze studiemedicatie leverde het farmaceutisch bedrijf aan de afdeling Klinische Farmacologie en Apotheek van het VUmc.

11 Deze modelregeling uit 2003 is uitgegeven door GGZ Nederland, en is opgesteld samen met cliëntenorganisaties en familieorganisaties.

12 In reactie op het conceptrapport gaf de instelling aan dat zij alle betrokken familieleden benaderd hebben rondom de uitzending van Zembla. Er zijn bij de instelling geen meldingen gedaan van onvrede of klachten door betrokken families.

13 In reactie op het conceptrapport gaf de CCMO aan dat ook onderzoek dat niet ten goede kan komen aan wilsonbekwame volwassen proefpersonen is toegestaan onder voorwaarde dat het onderzoek groepsgebonden is, de risico's verwaarloosbaar en de bezwaren minimaal zijn (zie ook WMO artikel 4).

14 In reactie op het conceptrapport gaf de CCMO aan dat familie in volgorde van beschikbaarheid toestemming mag verlenen voor een wilsonbekwame volwassen proefpersoon. In volgorde zijn dat de wettelijk vertegenwoordiger, de schriftelijk gemachtigde, de partner of levensgezel, de ouders van de betrokkene, meerderjarige kinderen, of meerderjarige broers/zussen.

Er was een overeenkomst "Memantine MAOTC KFAEM" tussen de instelling en de afdeling Klinische Farmacologie en Apotheek van het Vumc, opgesteld op 4 september 2013. De overeenkomst betrof de taken en verantwoordelijkheden van het VUmc voor de bereiding, opslag en distributie van de studiemedicatie. Dit hield onder andere in het opstellen van de *Product Specification File*, het randomiseren en etiketteren, en de distributie.

Elke wallet bevatte 70 memantine of placebo tabletten; 56 tabletten in vier oranje kolommen en 14 tabletten in een groene kolom. Het etiket volgens de *Product Specification File*, opgesteld door de afdeling Klinische Farmacologie en Apotheek van het VUmc, bevatte alle informatie die aanwezig moest zijn op een label voor studiemedicatie, waaronder de naam en het telefoonnummer van de hoofdonderzoeker.

Bij de aflevering van de studiemedicatie (de wallets met memantine of placebo) zat, volgens de studiedocumentatie en de verklaring van de hoofdonderzoeker, een A4 met "Instructies medicatie afgifte Memantine Additie bij Clozapine", één voor week 1 t/m 12 en één voor week 13 t/m 26. Hieruit bleek dat van de behandelend SPV of casemanager tijdens de gehele studie hulp werd gevraagd bij de verstrekking van de studiemedicatie. Onderaan deze instructies stond de naam en het e-mailadres van de hoofdonderzoeker om contact mee op te nemen als er vragen waren. De instructies waren niet voorzien van een datum en versienummer. De Word-documenten die aan de inspectie waren aangeleverd waren 20 november 2013 voor het laatst gewijzigd.

De klokkenluider heeft over de aflevering en de instructies voor het gebruik van de studiemedicatie verklaard dat er veel onduidelijk was voor de woonbegeleiding. Tevens verklaarde de klokkenluider dat er achteraf gezien door de woonbegeleiding ook fouten waren gemaakt bij de studiemedicatie afgifte¹⁵. De levering van de normale standaardmedicatie, onder andere voor clozapine, geschiedde door de vaste apotheek van de instelling als baxtersysteem. De studiemedicatie werd in september 2013 meegebracht door de studentonderzoeker naar de woonbegeleiding voor alle geïncludeerde proefpersonen in één keer en voor de gehele studieperiode van 26 weken. De studiemedicatie was voorzien van het studienummer van de proefpersonen. Pas later zag het team dat elke wallet voorzien was van een plakstrip met daarop een naam en een week (maar geen datum).

De klokkenluider gaf verder aan dat de studentonderzoeker de studiemedicatie in eerste instantie aan de proefpersonen zelf wilde uitdelen. In overleg tussen de studentonderzoeker en medewerkers van de woonbegeleiding werd besloten dat de medewerkers de studiemedicatie zouden gaan uitdelen. De studiemedicatie werd opgeslagen in de medicatiekast op de afdeling. De klokkenluider heeft verklaard dat de medewerkers van de woonbegeleiding de instructies over het onderzoek onduidelijk vonden. Alle patiënten hadden een andere ingangsdatum voor de studiemedicatie. Dit stond wel aangegeven in het elektronisch voorschriftsysteem (EVS). De wallets gaven veel onduidelijkheid, bijvoorbeeld dat elke wallet reserve tabletten bevatte. Tevens ontbraken er aftekenlijsten voor de ter hand gestelde studiemedicatie. Volgens de klokkenluider had een medewerker van de woonbegeleiding uiteindelijk na enkele maanden (december 2013) contact gezocht met de studentonderzoeker, omdat er tabletten overbleven.

¹⁵ In reactie op het conceptrapport gaf de instelling aan dat indien er onduidelijkheden bestaan omtrent het verstrekken van medicatie, de medewerker hier ook een eigen professionele verantwoordelijkheid heeft c.f. het professioneel statuut.

2.4 In hoeverre borgt de instelling als verrichter de kwaliteit en uitvoering van medisch-wetenschappelijk onderzoek?

De verantwoordelijkheden van de verrichter in medisch-wetenschappelijk onderzoek zijn formeel in ICH-GCP vastgelegd. De praktische uitvoering hiervan hoort de verrichter schriftelijk vast te leggen in documenten zoals Standard Operating Procedures (SOP's), functieprofielen, onderzoeksprotocollen, onderzoekscontracten, en dergelijke. Tezamen is dit het kwaliteitssysteem. De verrichter draagt de verantwoordelijkheid erop toe te zien dat de SOP's worden nageleefd.

De instelling beschikt over een kwaliteitshandboek met procedures. Op het terrein van medisch-wetenschappelijk onderzoek was er het volgende geregeld:

- De instelling beschikte over een afdeling Onderzoek en Monitoring. Deze afdeling was onderdeel van de dienst Bevordering Kwaliteit Behandeling. Directeur van deze dienst was de geneesheer directeur.
- In het kwaliteitshandboek zat het document "Routing wetenschappelijk onderzoek de instelling", vastgesteld op 15 september 2010, opgesteld en geautoriseerd door de geneesheer directeur, met herzieningsdatum 1 juli 2014.
- In het kwaliteitshandboek zat het document "Richtlijnen voor WMO onderzoek in de instelling", vastgesteld op 6 november 2012, opgesteld door het hoofd van de afdeling Onderzoek en Monitoring en geautoriseerd door de geneesheer directeur, met herzieningsdatum 1 april 2015.
- In het kwaliteitshandboek zat tenslotte de "Notitie Innovatie en Onderzoek", vastgesteld op 9 juli 2014, opgesteld door de bestuursadviseur en het hoofd van de afdeling Onderzoek en Monitoring en geautoriseerd door de raad van bestuur, met herzieningsdatum 9 juli 2018.
- De afdeling Onderzoek en Monitoring had als taak om onderzoek te initiëren, op te zetten en te (doen) uitvoeren. Het hoofd van de afdeling Onderzoek en Monitoring adviseerde over voor te nemen onderzoek.
- Vanuit deze afdeling kwam het initiatief voor het oprichten van de academische werkplaats "Masters of FACT" (voorstel d.d. 26 oktober 2010). Het doel van de academische werkplaats was onderzoekslijnen ontwikkelen, en het bevorderen van publicaties en presentaties.

De instelling, als verrichter van de MAOTC studie, was verantwoordelijk voor het implementeren en onderhouden van systemen voor kwaliteitsborging en kwaliteitsbeheersing met behulp van schriftelijke procedures om ervoor te zorgen dat de MAOTC studie werd uitgevoerd in overeenstemming met het protocol en de relevante wettelijke vereisten (ICH-GCP Artikel 2.13 en 5.1.1).

Ten aanzien van de MAOTC studie deed de inspectie de volgende observaties:

- Uit de studiedocumentatie bleek dat voorafgaand en tijdens de uitvoering van de MAOTC studie een aantal keer contact was tussen het hoofd van de afdeling Onderzoek en Monitoring en de hoofdonderzoeker. Daarnaast heeft het hoofd van deze afdeling de MAOTC studie in december 2013 gemonitord. De noodzakelijke acties die de monitor beschreef in haar verslag zijn door de hoofdonderzoeker opgevolgd.
- Daarnaast gaf het monitorverslag aan wanneer het volgende monitorbezoek zou moeten plaatsvinden en dat er op kortere termijn een afspraak gemaakt moest worden voor controle op de medicatie-uitgifte. Voor zover de inspectie dit heeft kunnen controleren, was hier geen vervolg aan gegeven.
- Voor de elektronische verwerking van onderzoeksgegevens maakten de hoofd- en studentonderzoekers gebruik van Excel en SPSS. Deze softwareprogramma's zijn hiervoor ongeschikt, onder andere vanwege het ontbreken van een *audit*

*trail*¹⁶. Gezien de *scope* van het inspectieonderzoek, is de inspectie niet verder op dit aspect in gegaan.

¹⁶ Het richtsnoer ICH-GCP stelt in artikel 5.5.3(c) dat de verrichter ervoor moet zorgen dat de systemen zijn ontworpen om het veranderen van gegevens mogelijk te maken op een dusdanige wijze dat deze verandering van gegevens wordt gedocumenteerd en dat de oorspronkelijk ingevoerde gegevens niet worden gewist (het onderhouden van een audit-traject (*audit trail*), gegevenstraject (*data trail*), mutatietraject (*edit trail*)).

3 Conclusies

Dit hoofdstuk beschrijft de conclusies van het inspectieonderzoek per onderzoeksvraag.

De eerste onderzoeksvraag was:

- In hoeverre is de MAOTC studie uitgevoerd volgens het goedgekeurde protocol en geldende wet- en regelgeving?
Specifiek heeft de inspectie antwoord willen krijgen op de vraag of de inclusie van proefpersonen volgens het protocol heeft plaatsgevonden.

3.1 **Werving, screening en informed consentproces onvoldoende zorgvuldig**

Uit het inspectieonderzoek bleek dat de instelling bij de uitvoering van de MAOTC studie in strijd heeft gehandeld met artikel 2 van de WMO. De instelling heeft zich niet gehouden aan de inclusiecriteria uit het protocol waarvoor de METC NH een positief advies heeft afgegeven. Er waren in strijd met het protocol niet-ambulante patiënten geïnccludeerd in de MAOTC studie. Volgens de instelling was dit het gevolg van het vertalen van de Engelse term “*outpatients*” uit het protocol naar het begrip “ambulant” uit de patiënteninformatie. Voor de start van de MAOTC studie was niet vastgelegd dat de instelling de patiënten in de 16- of 24-uurs zorgverblijven als ambulant beschouwde en dat de instelling hen wilde includeren in de MAOTC studie. De onderzoeker heeft deze afwijking van het protocol na het einde van de MAOTC studie (op 21 januari 2015) gemeld aan de METC NH.

Een ander aspect waarbij in strijd met artikel 2 werd gehandeld was dat de hoofdonderzoeker al met de werving van patiënten voor de MAOTC studie was gestart, voordat er een positief oordeel van de METC NH was. Op 17 mei 2013 gaf de METC NH een positief oordeel over de MAOTC studie. De screening van de patiënten vond plaats vanaf 29 juli 2013. De eerste gesprekken over mogelijke inclusie in de MAOTC studie tussen de hoofdonderzoeker en een aantal patiënten van de woonbegeleiding vonden echter al op 6 mei 2013 plaats.

3.2 **Wilsbekwaamheid tijdens inclusie niet te verifiëren**

Vervolgens vereisten de inclusiecriteria dat de patiënten wilsbekwaam moesten zijn. Voor de MAOTC studie betekende dit dat vast moest staan dat de te includeren patiënten met schizofrenie in staat waren tot een redelijke waardering van hun belangen ter zake (Artikel 6 van de WMO). Schizofrenie is een zeer invaliderende psychiatrische aandoening. Van veel patiënten met schizofrenie is bekend dat ze slechts een partieel ziektebesef hebben.

Uit het inspectieonderzoek bleek dat er ten tijde van de MAOTC studie geen procedure voor werving, screening en afnemen van *informed consent* was.

Bovendien was de screeningslijst onvolledig. Het gevolg hiervan was dat tijdens het *informed consent* proces per patiënt onvoldoende was vastgelegd dat de patiënt in staat was tot een redelijke waardering van zijn/haar belang ter zake. Of de geïnccludeerde patiënten ten tijde van de MAOTC studie wilsbekwaam waren, kon dus niet tijdens het inspectieonderzoek geverifieerd worden.

Het uitgangspunt voor de instelling was dat patiënten wilsbekwaam waren. Daarbij was het KNMG “Stappenplan bij beoordeling van wilsbekwaamheid” een handvat om de wilsbekwaamheid te beoordelen. Dit stappenplan maakt deel uit van het kwaliteitshandboek van de instelling. Beoordeling van wilsbekwaamheid ten aanzien van het behandelplan is echter iets anders dan beoordeling of een patiënt in staat is tot een redelijke waardering van zijn belangen ter zake voor inclusie in een

medisch-wetenschappelijk onderzoek. Naar het oordeel van de inspectie waren de behandelend psychiaters voor de werving van patiënten in de MAOTC studie te veel van de veronderstelling uitgegaan dat patiënten wilsbekwaam waren ten aanzien van hun behandelplan. Dit kwam ondermeer naar voren uit het feit dat de behandelend psychiater de patiënt niet altijd persoonlijk kende.

Tijdens het inspectieonderzoek heeft de inspectie geen patiënten gesproken of getracht hun wilsbekwaamheid vast te stellen. Een dergelijk onderzoek zou nooit zekerheid gegeven kunnen hebben over de toestand van de patiënten ten tijde van de inclusie in 2013. Of artikel 6 van de WMO overtreden is, zou dus niet vast te stellen zijn. Wat wel vaststaat is dat er bij de werving en screening van de patiënten onvoldoende is vastgelegd over de toestand van de patiënten. Naar het oordeel van de inspectie zou het vanwege de kwetsbaarheid van de patiëntengroep te verkiezen zijn geweest als de instelling niet alleen de patiënten maar ook hun familie of naastbetrokkenen had geïnformeerd over de MAOTC studie, en ook van hen toestemming voor deelname van de patiënt zou hebben. Het uitgangspunt zou in dat geval dus zijn dat het onduidelijk is of de patiënten gedurende de hele studie in staat zouden zijn tot een redelijke waardering van hun belangen.

De tweede onderzoeksvraag luidde:

- In hoeverre borgt de instelling als verrichter en uitvoerder de kwaliteit en uitvoering van medisch-wetenschappelijk onderzoek?

3.3 **Studiespecifieke training, taken en verantwoordelijkheden onvoldoende adequaat**

De hoofdonderzoeker had niet alle voor de MAOTC studie relevante taken volledig en correct gedelegeerd op het *delegation log*. Verder bleek uit het inspectieonderzoek dat er meer medewerkers van de instelling studiegerelateerde handelingen moesten uitvoeren dan op het *delegation log* stonden. Het ging hierbij om behandelend psychiaters die betrokken waren bij de werving van de patiënten en om medewerkers van de FACT-teams en de woonbegeleiding die verantwoordelijk waren voor het verstrekken van de studiemedicatie.

De hoofdonderzoeker had binnen de instelling verschillende presentaties gehouden over de opzet en uitvoer van de MAOTC studie. Omdat er geen presentielijsten waren, kon de inspectie niet vaststellen of alle medewerkers die betrokken waren bij de MAOTC studie voldoende geïnformeerd waren over het protocol, de studiemedicatie, en hun verplichtingen en taken daarin. Gezien de onduidelijkheden en fouten die zich hebben voorgedaan bij de geïncludeerde patiënten die verbleven in het voortgezet verblijf in Heiloo, concludeert de inspectie dat in ieder geval voor de medewerkers van de woonbegeleiding geldt, dat zij onvoldoende getraind waren in het protocol. Het feit dat deze medewerkers in de dagelijkse praktijk ook medicatie verstrekken, en dus een eigen (professionele) verantwoordelijkheid hebben, ontslaat de verrichter niet van de verplichting om medewerkers te trainen op het protocol.

Dit waren *non-compliances* met ICH-GCP 2.8, 4.1.5 en 4.2.4.

3.4 **Kwaliteit en uitvoering van medisch-wetenschappelijk onderzoek is onvoldoende geborgd**

Het systeem om de kwaliteit van medisch-wetenschappelijk onderzoek door de instelling te borgen is onvoldoende. De inspectie heeft tekortkomingen gevonden op de aanwezigheid en naleving van procedures, op het gebied van training van personen die bij de uitvoering van de MAOTC studie betrokken zijn, naleving van het protocol, en op het gebied van toewijzing van verantwoordelijkheden en functies.

Gemaakte afspraken ten aanzien van monitoring van de MAOTC studie zijn niet nagekomen, of in ieder geval waren wijzigingen van de afspraken niet vastgelegd. Ten slotte was er instellingsbreed onvoldoende kwaliteitsborging gezien het feit dat (op één na) alle geautoriseerde documenten verlopen waren. Dit waren *non-compliances* met ICH-GCP 2.13 en 5.1.1. Op basis van de verschillende *non-compliances* met ICH-GCP concludeert de inspectie dat de instelling in strijd met artikel 13b van de WMO heeft gehandeld, omdat het wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen niet in overeenstemming met de beginselen van goede klinische praktijken is uitgevoerd.

De algemene conclusie van de inspectie is dat de MAOTC studie niet geheel is uitgevoerd volgens het goedgekeurde protocol en geldende wet- en regelgeving. Daarnaast schoot de instelling tekort als verrichter en uitvoerder in het waarborgen van de kwaliteit en uitvoering van medisch-wetenschappelijk onderzoek.

Naast deze antwoorden op de onderzoeksvragen stelt de inspectie nog het volgende vast:

3.5

Patiënt bepaalde of familie betrokken werd

Conform het beleid van de instelling was het aan de patiënt om deelname aan de MAOTC studie te bespreken met familie en naastbetrokkenen. Daarom was betrokkenheid van familie ook geen vereiste volgens het protocol. De familie van een patiënt wordt wel standaard uitgenodigd voor de jaarlijkse behandelplanbespreking. Een vast onderdeel van het behandelplan is behandeling, inclusief medicatie. De inspectie verwachtte dus dat in het behandelplan, dat opgesteld werd na inclusie van patiënten in de MAOTC studie, informatie terug te vinden zou zijn over deelname van de patiënt aan de MAOTC studie of het gebruik van studiemedicatie. Echter, bij géén van de behandelplannen en –besprekingen die de inspectie heeft ingezien, stond iets vermeld over deelname van de patiënt aan de MAOTC studie of over memantine additie bij de clozapine. Het gevolg hiervan was dat de MAOTC studie of het gebruik van studiemedicatie niet besproken werd tijdens de behandelplanbesprekingen. Naar het oordeel van de inspectie heeft de instelling hierdoor ook familie en naastbetrokkenen niet kunnen inzetten voor het signaleren van mogelijke bijwerkingen.

4 Handhaving

4.1 **Maatregel: Voorleggen van strafbaar feit aan Openbaar Ministerie**

De inspectie concludeert dat de artikelen 2 en 13b van de WMO zijn overtreden door de instelling tijdens de uitvoering van de MAOTC studie. Overtreding van deze artikelen is strafbaar gesteld via artikel 33 van de WMO. Daarom legt de inspectie de casus voor aan het Openbaar Ministerie.

4.2 **Plan van aanpak door de instelling**

De inspectie vraagt van de instelling om een plan van aanpak op te stellen hoe de geconstateerde bevindingen en overtredingen uit dit onderzoek bij toekomstige klinische studies voorkomen kunnen worden. In reactie op het conceptrapport heeft de instelling laten zien op een proactieve wijze aan de slag te zijn gegaan met het opstellen en implementeren van verbeteracties.

Daarnaast verzoekt de inspectie de instelling om de eigen medewerkers en alle bij de MAOTC studie betrokken patiënten, en hun familie en naastbetrokkenen volledig te informeren over de gang van zaken bij de MAOTC studie en de conclusies van het inspectieonderzoek. Hierbij moet de instelling ook aandacht besteden aan de verbeteracties.

In het protocol van de MAOTC studie was het, conform het beleid van de instelling, geheel bij de patiënt gelegd om familie en naastbetrokkenen te informeren. Ten aanzien van nieuw op te zetten medisch-wetenschappelijk onderzoek raadt de inspectie aan dat de hoofdonderzoeker zoekt naar een manier waarop ook familie en naastbetrokkenen actief vanuit de instelling geïnformeerd worden. Dat kan op verschillende manieren. Bijvoorbeeld via de cliënten- en familiemedezeggenschapsraad, patiëntvertrouwenspersoon of familievertrouwenspersoon, of via een vereiste dat een patiënt alleen mag deelnemen als hij/zij de hoofdonderzoeker toestemming geeft om de familie te informeren. Op deze wijze borgt de instelling dat de familie geïnformeerd is. Hierdoor kan de familie meedenken en kan zij mogelijke bijwerkingen signaleren en rapporteren. Een dergelijke wijze van geïnformeerde toestemming voor alle 52 patiënten die deelnamen aan de MAOTC studie zou te verkiezen zijn geweest.

4.3 **Vervolgacties inspectie**

De inspectie vertrouwt erop dat de instelling de aanbevelingen van de inspectie overneemt en verbeteracties implementeert. De inspectie zal het reguliere toezicht op de instelling continueren. De conclusies uit dit onderzoek en de voortgang van de implementatie van de verbeteracties door de instelling zullen daarbij extra aandacht krijgen.

Bijlage 1 Overzicht van documenten

Achtergrond

- Uitdraai BIG registratie hoofdonderzoeker (d.d. 30 maart 2015)
- Website CCMO: notitie over onderzoek bij wilsonbekwame volwassenen
- Website GGZ Noord-Holland Noord: FACT teams
- Website GGZ Noord-Holland Noord: organogram 2014
- Website GGZ Noord-Holland Noord: overggznhn
- Website ISRCTN: ISRCTN14760638 MAOTC study (printdatum 14 april 2015)
- KNMG Van wet naar praktijk: Bijlage 9 Stappenplan bij beoordeling van wilsbekwaamheid
- Trimbos Instituut: Multidisciplinaire richtlijn schizofrenie 2012 (1 juni 2012)
- Website Psychoseconsortium.nl: memantine additie bij clozapine
- Clozapine Plus Werkgroep: Richtlijn voor het gebruik van clozapine, definitieve versie (5 februari 2013)
- ZonMw: Thematische Wetsevaluatie Wilsonbekwaamheid en vertegenwoordiging (augustus 2011)
- Vrij Nederland: Reportage zelfredzame psychiatrische patiënten (18 april 2015)

Ontvangen documenten van de CCMO

- Primair positief besluit NL34101.094.12, dd 17 mei 2013
- ABR formulier NL34101.094.12 versie 3
- TC-10b. Afsluitende brief toezicht NL34101.094.12 aan METC Noord Holland, getekend dd 21 okt 2015
- TC-19. Brief aan IGZ met advies over MAOTC studie, dd 26 januari 2016

Opgevraagde documenten bij de instelling

- 72.15 METC inzake uitspraak vermeende misstanden
- 103.15 METC reactie mbt MAOTC studie
- 2013-07-19 Authorization form
- 2013-08-27 Authorization form
- MAC afspraken en voortgang
- 2015-.12 METC bijlage verzoek onafhankelijk onderzoek
- 2015-12 METC Noord-Holland inzake onafhankelijk onderzoek mbt MAOTC onderzoek
- 2015-53 METC Noord-Holland reactie op brief dd 24-3-2015 kenmerk NH015.082
- 2015.54 Inspectie toezending overige gevraagde stukken
- B3 EudraCT aanvraagformulier dd 21-1-15 versie 3
- Bijlage 4a onderzoeksprotocol memantine add on therapy to clozapine
- Bijlage 4d onderzoeksprotocol bijlage informatiebrief voor proefpersonen
- Bijlage 4e toestemmingsverklaring versie 2
- Bijlage 4f checklist patiënteninclusie bij studie memantine additie
- Bijlage 6a brief aan METC
- Bijlage 6b onderzoeksprotocol NL34101.094.12 versie 3
- Bijlage 6c substantial amendment
- Bijlage 9e mail 17-4-13
- Bijlage 9f mail 11-6-13
- Bijlage 9g nadere informatie info woonbegeleiding
- Checklist patiënteninclusie bij studie memantine additie bij clozapine
- Email binnen 15 april 2015
- Email melding 1013835 nadere stukken

- Email mw. T 23-4-2015 1
- Email mw. T 23-4-2015 2
- Rapport onafhankelijk onderzoek memantine additive email met METC
- Onafhankelijk onderzoek klokkenluidersmelding NHN
- OVB resterende stukken melding 1013835
- Overzicht van interne en externe betrokkenen
- Screenings en informed consent procedure
- Vragen beantwoord monitor onderzoek MAOTC

Opgevraagde documenten follow-up onderzoek

- Informatiebrief follow-up studie versie 1
- Stroomschema onderzoek versie 1
- Verzekeringsgegevens versie 1
- Lokale informatie versie 1
- Algemene brochure proefpersonen onderzoek
- Toestemmingsverklaring versie 1
- Mail hoofdonderzoeker – follow-up is niet WMO-plichtig
- Lokale uitvoering follow-up studie 11-06-2014
- Onderzoeksprotocol follow-up studie ondertekend

Inspectiebezoek/ontvangen documenten tijdens inspectie

- Uit MAC dropbox:
 - AE's, SUSARs. SAE's, drop-outs and protocol violations
 - Apotheek contracten
 - Informatieve participanten en medicatie overzicht
 - Contract met farmaceutisch bedrijf
 - Medicatie instructies voor afgifte
 - Notulen overleg onderzoekers
 - Overzicht voortgang en planning
 - Protocol afwijking en stukken METC
 - Resultaten in grafieken voor EPD en cliënten
 - Voortgangsrapportage
 - Memantine augmentation in clozapine refractory schizophrenia
- Artikel NHD inspectie is welkom bij GGZ
- Beslissing op bezwaar Wob verzoek dd 27-8-15
- Correspondentie METC n.a.v. verzoek om brief dd 18 maart 2015
- Expert opinion
- Verblijf i.p.v. beschermde woonvorm
- 15 05 111 rechten ICT klokkenluider
- Afmelding melding 15 05 111 – rechten ICT klokkenluider
- 0044 FARMA t.a.v. inspectie
- NH015.073 nader besluit overig negatief
- Overzicht personen met toegang MAC dropbox
- Reactie aan METC n.a.v. beslissing op bezwaar ondertekend

Aangeleverde documenten door de klokkenluider

- Ontvangen mails m.b.t. onderzoek
- Begeleidende brief aan IGZ 21 april 2015
- Dossier – overzicht van protocollen correspondentie rapporten e.d. – 22 april 2015
- Onderzoeksprotocol MAOTC A proof of concept study
- Onderzoeksprotocol follow up studie
- E-mails 1 t/m 33:

1.
 - Dossier (1)
 - Onderzoeksprotocol follow up studie niet ondertekend
 - Verslag van 11 augustus 2014 van gesprek met moeder van MB opgesteld door klokkenluider
 - Onderzoeksprotocol MAOTC A proof of concept study
 - Email van klokkenluider aan hoofdonderzoeker dd 10 augustus 2014 met onderwerp deelname MB
 - Email van hoofdonderzoeker aan klokkenluider dd 13 augustus 2014 met onderwerp rapportage MB
2.
 - Brief gesprek plaatsvervangend manager 19 augustus
 - Brief gesprek manager 25 augustus
 - Ad gesprek 19 augustus met mw. K
 - Ad gesprek 25 augustus met H en P
3.
 - Brief 2 sept. Gesprek met de heer S en de heer H
 - Ad gesprek 2 sept. met de heer S en de heer H
4.
 - Brief 1 oktober van RvB
 - Brief mw. van D aan RvB 19 september 2014
 - Brief 2 raad van bestuur (3)
 - Interview klokkenluider def. Versie (2)
 - Brief mw. van D aan RvB 7 oktober 2014 (hierbij hoort bijlage brief 5 oktober klokkenluider)
 - Reactie RvB 20 oktober op brief van mw. van D 7 oktober 2014
5.
 - Brief bevestiging onderzoek n.a.v. melding
 - Begeleidende brief intern onderzoek
 - Brief voor melding bij RvB – 17 december 2014 (1)
 - Brief RvB ontvangen 15 januari 2015
6.
 - Brief aan RvB met protest tegen bejegening door de GGZ NHN dd 19 januari 2015 (1)
 - Brief RvB 28 januari 2015
 - De RvB over gesprek en onderzoek in verband met melding vermoedens van misstanden m.b.t. het MAOTC onderzoek
 - Brief aan RvB over gesprek en onderzoek in verband met melding vermoedens van misstanden m.b.t. het MAOTC onderzoek – 28 januari 2015
 - Brief RvB 5 februari 2015
 - Brief hoofdonderzoeker aan METC
7.
 - Brief RvB ontvangen 13 februari 2014
 - Brief aan METC met betrekking tot MAOTC onderzoek 1
 - Brief 6 RvB
 - Suggestie voor donderdag bij de externe deskundigen aan te kaarten zaken
 - Brief exp. groep GGZ NHN 16-2-2015
 - Brief GGZ NHN dd 9-3-15
8.
 - Begeleidende brief tweede interne onderzoek blad 1

- METC antwoord datum 3 april 2015
 - Wob verzoek METC 7 april 2015
 - Brief exp. groep GGZ NHN 15-4-15
 - METC brief ontvangen op 17 april 2015
 - METC brief in het kader van Wob verzoek – 20 april 2015
- 9.
- Bief aan RvB met verzoek om nieuw onderzoek i.v.m. melding van vermoedens van misstanden m.b.t. het MAOTC onderzoek – 20 april 2014
 - Reactie op rapport – deel 1 – kernkritiek op het rapport onafhankelijk onderzoek – 20 april 2015
 - Reactie op rapport – deel 2 – belangrijke aanvullende kanttekeningen bij het rapport onafhankelijk onderzoek – 20 april 2015
- 10.
- Emailcorrespondentie van klokkenluider met de heer S en hoofdonderzoeker dd 11 en 12 augustus 2014
 - Begeleidende brief aan IGZ – 21 april 2015
11. Eerste interne rapport
12. Gesprekken met advocaat, P&O en manager + tweede rapport
- Gespreksverslag 19 september 2014
 - Reactie advocaat op gespreksverslag 19 september 2014
 - Reactie P&O (26 sept.) op reactie advocaat (26 sept.) op gespreksverslag 19 september 2014
 - Gespreksverslag klokkenluider(2)
 - Brief RvB GGZ NHN aan klokkenluider dd 9 maart 2015 met als bijlage het rapport onafhankelijk onderzoek van 2 maart 2015
 - Vragen in gesprek met teammanager en teamleider 2 september 2014 15:30 uur
13. Dossier – overzicht van protocollen correspondentie rapporten ed – 22 april 2015
14. Tweede brief aan GGZ Nederland – 23 april 2015
15. Brief aan GGZ Nederland – 22 april 2015
- Reactie minister 15 april 2015 over verboden experimenten op ggz patiënten
16. Brief GGZ NHN dd 06-05-2015
17. Beslissing Wobverzoek
18. Concept vaststellingsovereenkomst klokkenluider – GGZ NHN
- 19.
- Brief hoofdonderzoeker aan METC
 - METC antwoord datum 3 april 2015
 - METC brief ontvangen op 17 april 2015
 - Overzicht van bijlagen voor CCMO
 - Onderzoeksprotocol MAOTC A proof of concept study
 - Onderzoeksprotocol follow-up studie
 - Brief aan METC met betrekking tot MAOTC onderzoek
 - Wob verzoek METC 7 april 2015-10-21 METC brief in het kader van Wob verzoek 20 april 2015
20. Oud-collega's willen praten met u
21. Interview de heer K
22. Onderzoek naar naleving governancecode klokkenluiders – brief klokkenluider
23. GGZ NHN heeft familieleden gesproken

24.
 - Rapportage MB 6 december 2013
 - Afbericht F.E. 12 augustus 2014
 - Persbericht GGZ op intranet gezet van GGZ NHN
25. Klokkenluider heeft een mail ontvangen van de voorzitter van de CCMO
26. Zitting governancecommissie
 - Inbreng van klokkenluider – Inleiding en Deel 1 – definitief – 7 september 2015
 - Inbreng van klokkenluider – Deel 2 – definitief – 7 september 2015
 - Inbreng van klokkenluider – Slotbeschouwing – definitief – 7 september 2015
27. Vraag n.a.v. brief minister VWS
 - METC Brief in het kader van Wob-verzoek – 20 april 2015
28. Vragen n.a.v. brief minister VWS
29. Opmerkingen n.a.v. documenten Wob-verzoek bij METC NH
 - WOB METC vergadering 10 maart 2015 METC zegt geen actief toezichhoudende rol te hebben
 - WOB METC vergadering 10 maart 2015
 - Correspondentie amendement hoofdonderzoeker – METC 10 maart 2015
 - Correspondentie amendement hoofdonderzoeker – METC 18 maart 2015
 - Correspondentie amendement Raad van Bestuur – METC 8 april 2015
- 29a. Correctie Dhr. P is geen medewerker van GGZ NHN
30. Opmerkingen n.a.v. documenten Wob-verzoek METC NH
 - WOB SAE meldformulier
31. Reactie CCMO op e-mails van 7 en 8 mei jl.
32. Oordeel Governancecommissie
33. Brief i.v.m. vastlopen van “een deel van mijn melding vermeende misstanden”
 - Brief aan CCMO IGZ METC NH 21 december 2015
 - Commissiebrief inzake voortgangsrapportage medisch-wetenschappelijk onderzoek met GGZ patiënten
 - Kopie powerpoint presentatie hoofdonderzoeker 22 september 2015

Gespreksverslagen opgesteld door de inspectie

- GGZNHN-M1013835-150828-brief + vastgestelde verslagen instelling-GCP-1211671
- GGZNHN-M1014854-150908-vastgesteld verslag melder-GCP-1211675
- GGZ NHN-M1015586-151201-belegbrief + vastgesteld verslag melder-GCP-1237594
- GGZ NHN-M1020224-151201-Belegbrief + vastgesteld gespreksverslag melder-GCP-1237539
- GGZ NHN-M1020891-151218-Telefoongesprek nav melding-GCP-1252677

Ontvangen reacties en documenten naar aanleiding van conceptrapport

- Reactie op feitelijke onjuistheden en aanvullingen van de instelling, d.d. 1 maart 2016, met bijlagen:
 1. Twaalf PowerPoint presentaties over protocol en studieopzet tussen 1 november 2011 en 20 november 2015
 2. E-mailwisseling ter illustratie van de correspondentie rondom doel van het onderzoek en screening
 3. Reacties behandelaren en woonbegeleiding 1 t/m 54 (geanonimiseerd); na de start van het inspectieonderzoek
 4. Reactie van de monitor op conceptrapport

5. Herziene routing wetenschappelijk onderzoek, d.d. 9 februari 2016
 6. Presentatie onderzoek
 7. Artikel MAC schizofrenia; op 4 februari 2016 geaccepteerd door Psychological Medicine
 8. Handleiding Elektronisch Patiënten Dossier (EPD), d.d. 30 maart 2012
 9. Reacties familieleden
 10. E-mail correspondentie tussen woonbegeleiding en onderzoeker tijdens de MAOTC studie
 11. Deellijst medicatie van een geanonimiseerde proefpersoon
 12. Professioneel Statuut, d.d. 7 november 2013
 13. Brief van de instelling aan klokkenluider, d.d. 12 januari 2015
- Reacties op feitelijke onjuistheden en aanvullingen van de klokkenluider, d.d. 5 en 26 februari en 15 maart 2016
 - Reactie op feitelijke onjuistheden en aanvullingen van familie, d.d. 5 februari, 3 en 15 maart 2016

Bijlage 2 Wettelijk kader

De inspectie houdt op basis van de WMO toezicht op de uitvoering van medisch-wetenschappelijk onderzoek in Nederland. In het richtsnoer voor *Good Clinical Practice* (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. Deze zijn in overeenstemming met de principes die zijn neergelegd in de Verklaring van Helsinki.

Relevante artikelen uit de WMO

Artikel 2

1. Wetenschappelijk onderzoek wordt verricht overeenkomstig een daartoe opgesteld onderzoeksprotocol.
2. Over dit onderzoeksprotocol moet een positief oordeel zijn verkregen.

Artikel 6

1. Het is verboden wetenschappelijk onderzoek te verrichten:
 - c. indien de proefpersoon twaalf jaar of ouder is en niet in staat is tot een redelijke waardering van zijn belangen ter zake: zonder de schriftelijke toestemming van de ouders die het gezag uitoefenen of van de voogd dan wel indien hij meerderjarig is, van de wettelijke vertegenwoordiger van de betrokkene of, indien deze ontbreekt, van de persoon die daartoe door de betrokkene schriftelijk is gemachtigd of, bij het ontbreken van zodanig persoon, van de echtgenoot, geregistreeerde partner of andere levensgezel van de betrokkene of, indien deze ontbreekt, de ouders van de betrokkene of, indien ook dezen ontbreken, de redelijkerwijs bereikbare meerderjarige kinderen dan wel, indien dezen eveneens ontbreken, de redelijkerwijs bereikbare meerderjarige broers en zussen van de betrokkene;

Paragraaf 5a. Aanvullende regels voor wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen

Artikel 13a

Op wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen is naast het bepaalde in de paragrafen 1 tot en met 4 het bepaalde in deze paragraaf van toepassing.

Artikel 13b

1. Wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen, met inbegrip van onderzoek naar de biologische beschikbaarheid en de biologische equivalentie, is wat betreft opzet, uitvoering en rapportage in overeenstemming met de beginselen van goede klinische praktijken.

Artikel 33

1. Met gevangenisstraf van ten hoogste een jaar of geldboete van de vierde categorie wordt gestraft degene die al dan niet opzettelijk handelt in strijd met een verbod, vervat in artikel 6, eerste lid.
2. Met hechtenis van ten hoogste zes maanden of geldboete van de vierde categorie wordt gestraft degene die handelt in strijd met de verplichting zorg te dragen voor de nakoming van artikel 2, eerste lid of tweede lid, of 7 dan wel in strijd met een verplichting, vervat in de artikelen 10, 11, 12 en 13 en paragraaf 5a, of in strijd met een gedragslijn bedoeld in artikel 13n. Met dezelfde straf wordt gestraft degene die handelt in strijd met een verbod, vervat in de artikelen 4, 5 en 13c, degene die

wetenschappelijk onderzoek uitvoert zonder een protocol waarover een positief oordeel is verkregen, dan wel in strijd daarmee en degene die wetenschappelijk onderzoek uitvoert terwijl de commissie een door haar gegeven positief oordeel over het onderzoeksprotocol heeft opgeschort dan wel ingetrokken of de centrale commissie of Onze Minister, ingeval het vijfde lid van artikel 13i van toepassing is, de uitvoering van het onderzoek heeft opgeschort.

3. De in het eerste lid strafbaar gestelde feiten zijn misdrijven; de in het tweede lid strafbaar gestelde feiten zijn overtredingen.

Relevante artikelen uit ICH-GCP

Artikel 2.6

Een klinisch onderzoek moet worden uitgevoerd overeenkomstig het protocol waarop vooraf een positief oordeel is verkregen van een METC.

Artikel 2.8

Elke persoon die betrokken is bij de uitvoering van een klinisch onderzoek moet door opleiding, training en ervaring gekwalificeerd zijn om zijn of haar respectievelijke taak/taken uit te voeren.

Artikel 2.10

Alle informatie betreffende een klinisch onderzoek moet op zodanige wijze worden vastgelegd, behandeld en opgeborgen dat deze beschikbaar is voor nauwgezette rapportage, interpretatie en verificatie.

Artikel 2.13

Er moeten systemen worden ingevoerd met procedures die de kwaliteit van elk aspect van het onderzoek waarborgen.

Artikel 4.1.5

De onderzoeker moet een lijst bijhouden van personen met relevante kwalificaties aan wie de onderzoeker belangrijke aan het onderzoek gerelateerde verplichtingen heeft gedelegeerd.

Artikel 4.2.4

De onderzoeker moet zorgen dat alle personen die meewerken aan het onderzoek voldoende geïnformeerd zijn over het protocol, de onderzoeksproducten en over hun verplichtingen en taken met betrekking tot het onderzoek.

Artikel 5.1.1

De sponsor is verantwoordelijk voor het implementeren en onderhouden van systemen voor kwaliteitsborging en kwaliteitsbeheersing met behulp van schriftelijke SOP's om te zorgen dat onderzoeken worden uitgevoerd en gegevens worden verkregen, gedocumenteerd (vastgelegd) en gerapporteerd in overeenstemming met het protocol, GCP en de relevante wettelijke vereisten.

