

CASUS WETENSCHAPPELIJKE INTEGRITEIT

2016

Niet gemelde afwijking onderzoeksprotocol - ongegrond

Erasmus Universiteit

1. Onderwerp van de klacht

A van C besloot per ... tot het instellen van de "Commissie wetenschappelijke integriteit ...", hierna aangeduid als de Commissie.

De Commissie werd ingesteld om gevolg te geven aan een melding ... bij de Vertrouwenspersoon Wetenschappelijke Integriteit. Deze melding was afkomstig van X en had betrekking op een niet gemelde afwijking t.o.v. het door de CCMO goedgekeurde onderzoeksprotocol

A heeft de Commissie verzocht te onderzoeken en te beoordelen in hoeverre sprake is van inbreuk op de wetenschappelijke integriteit, meer in het bijzonder in hoeverre:

- Het onderzoeken van de kwaliteit van de uitvoering van
- Het onderzoeken in hoeverre het niet melden van het afwijken van het door de CCMO goedgekeurde onderzoeksprotocol een schending is van de wetenschappelijke integriteit.

2. Omschrijving van de feiten

De ... heeft in opdracht van C een onderzoek uitgevoerd getiteld... in opdracht van B. Het onderzoek is uitgevoerd in samenwerking met E. ... van de deelnemende patiënten ..., die vervolgens in de vorm van werden gebracht. Het onderzoek werd door de CCMO goedgekeurd in een brief

Na afloop van het project werd een concept artikel voorgelegd aan B. De conclusie van het artikel was dat er geen positief effect van de interventie gevonden was. In de discussie die vervolgens met B gevoerd werd over het artikel signaleerde B dat een wijziging in ... t.o.v. het onderzoeksprotocol, wel beschreven was in het artikel, maar niet gemeld was bij de De meeste ... zijn niet ... maar

Op ... sprak X met ..., de Vertrouwenspersoon Wetenschappelijke Integriteit ... over de niet gemelde gewijzigde Op basis van deze melding heeft A besloten een Commissie Wetenschappelijke integriteit in te stellen om te beoordelen in hoeverre er sprake is van een inbreuk op de wetenschappelijke integriteit. Tevens heeft A gezien het ontstane conflict met B over publicatie van de onderzoeksgegevens een commissie ad hoc ingesteld om de totstandkoming van het onderzoekscontract te beoordelen om hieruit mogelijke lessen voor de toekomst te leren voor C.

Aanleiding van het onderzoek

X heeft de Commissie verteld dat er lang voor de start van het hierboven genoemde onderzoek al sprake was van wetenschappelijk samenwerking met E. E zijn wetenschappelijk



actief en zien ... die in C niet gezien wordt. Eerdere samenwerking had in ... geleid tot een publicatie in Op basis van deze publicatie benaderde B C voor de uitvoering van het hierboven genoemde onderzoek. B had al ervaring met ... wilde ... nu onderzoeken in ... Een contract tussen C en B werd ...opgesteld. De uitvoering van dit onderzoek werd belegd in E onder de (wetenschappelijke) begeleiding van C.

B heeft het F een aanvullende opdracht gegeven voor ...-monitoring van de studie. Behalve deze ...-monitoring is er gedurende het onderzoek een aantal keer een vertegenwoordiging van B op bezoek geweest. Zij zouden ook aanwezig geweest zijn bij ... met de gewijzigde

Gewijzigde ...

Op de dag van inclusie in de studie werd een ... gemaakt bij de patiënten om Deze beelden zijn opgeslagen en ingezien door de Commissie. X heeft toegelicht dat op de dag van de met een ... bekeek en de afstand mat ... zoals in de status beschreven stond. Bij de eerste patiënten in de studie werd de ... zoals beschreven in het protocol, Vanwege praktische bezwaren en in de veronderstelling dat de lokalisatie van de plaats van ... even goed kon plaatsvinden..., is dit in de loop van de studie aangepast. Uiteindelijk zijn de meeste ... volgens X.

Desgevraagd gaf X aan dat deze beelden en registratie van de uitvoering ter beschikking waren. Deze ... bleken vervolgens echter niet opgeslagen te zijn. Naar zeggen van X was dit, omdat het geen uitkomstmaat was van de studie. Het harde bewijs dat die ... daadwerkelijk zijn vervaardigd ontbreekt dus.

Deze wijziging in ... is volgens X ontstaan voor personele veranderingen binnen E. Zij hebben een in hun ogen kleine wijziging, die beter aansloot bij hun ervaring en expertise, doorgevoerd zonder X, als coördinerend onderzoeker van de studie, hierover de informeren. Zij zagen enkel voordelen aan de door hen gehanteerde methode. Y, die als ... aan deze studie gewerkt heeft, had de wijziging wel eerder gesignaleerd maar had aangenomen dat het geen probleem was. X heeft de Commissie verteld dat X tijdens het lezen van het concept artikel van deze studie voor het eerst geconfronteerd werd met deze wijziging in ... en daarmee met een niet gemelde wijziging van het door de CCMO goedgekeurde onderzoeksprotocol.

Volgens X heeft de wijziging in ...geen invloed op het effect Hierbij verwees X naar een (overigens na het onderhavige onderzoek gepubliceerd) wetenschappelijk onderzoek

Publiceren

Volgens X doet B er momenteel alles aan om te voorkomen dat de resultaten inclusief opmerkingen over de wijziging in ..., gepubliceerd worden. Waarschijnlijk vanuit financiële overwegingen. Ook meldde X dat C geadviseerd zou hebben het manuscript niet ter publicatie aan te bieden. De Commissie heeft dit nagevraagd bij D. D heeft de Commissie laten weten X in overweging te hebben gegeven om publiceren uit te stellen totdat er helderheid is over het effect van de wijziging in ...techniek op de uitkomsten van het onderzoek.

Externe audit

X licht toe dat tijdens de externe audit, uitgevoerd op verzoek van B twee dagen onderzoek is gedaan in C en twee dagen in E. Volgens X heeft de auditor aan het einde van de audit alleen melding gemaakt van een paar kleine zaken zoals het niet operationeel hebben van de database op het moment van de start van de studie. Volgens X zit er dan ook een groot



verschil tussen deze mondeling terugkoppeling en de uiteindelijke schriftelijke rapportage en bevat de uiteindelijke rapportage feitelijke onjuistheden.

CCMO

Volgens de huidige regelgeving () is het alleen noodzakelijk om substantiële wijzigingen te amenderen bij de bevoegde ethische commissie en de bevoegde autoriteit, in dit geval de CCMO omdat het onderzoek ... betreft. Een wijziging is substantieel als of de veiligheid van de patiënt in het geding is of de wetenschappelijke waarde van de trials aangetast wordt. De brief van de CCMO van ... bevat geen onderbouwing van de besluitvorming door de CCMO. Volgens X heeft de CCMO de brief van ... gebaseerd op het audit rapport dat door B naar de CCMI gestuurd is. Er zou geen sprake zijn geweest van hoor- en wederhoor door de CCMO. En volgens X heeft de CCMO de IGZ geïnformeerd over de melding voordat de CCMO C geïnformeerd heeft.

...

Y heeft als ... aan de betreffende studie gewerkt. De resultaten van deze studie zijn uiteindelijk niet opgenomen

3. Conclusies van de commissie

- Er is sprake is van een wijziging van het onderzoeksprotocol die niet (tijdig) gemeld is bij de CCMO, terwijl dit wel had moeten.
- De onderzoeksgroep heeft niet bewust methodologische grenzen overschreden en er kunnen tevens geen wetenschappelijke motieven worden gevonden voor dergelijke overschrijdingen. X is doordrongen is van het feit dat de wijziging wel gemeld had moeten worden.
- De Commissie twijfelt niet aan de persoonlijke (wetenschappelijke) integriteit van X.
- De Commissie constateert dat er geen bewijs is dat ... op de dag van ... gemaakt. Gezien het belang dat door onderzoekers aan ... is dat merkwaardig. Blijkbaar was het ook niet voorzien dat er enig record van de ... was en ook bij het volgen van het protocol zou het logisch geweest zijn dat dit was vastgelegd.
- De Commissie kan geen uitspraken doen of de gewijzigde ... invloed gehad kan hebben op de uitkomst van het onderzoek.
- Er zijn geen aanwijzingen dat de geïnccludeerde patiënten in dit onderzoek gevaar hebben gelopen maar uiteraard hebben de deficiënties in dit onderzoek de conclusie potentieel minder hard gemaakt en is daardoor de risico-baten analyse van het onderzoek veranderd ten opzichte van wat eerder was beoogd.

Aanbevelingen

De Commissie heeft de volgende aanbevelingen geformuleerd:

- Het aanbieden van het manuscript ter publicatie vanuit het oogpunt van wetenschappelijke integriteit.
- Hoewel er op het eerste gezicht geen hard bewijs is dat de gewijzigde ... invloed gehad kan hebben op de uitkomst van het onderzoek en een negatieve conclusie voor de hand ligt, is het feit dat onderzoekers en opdrachtgever het bij het schrijven van het protocol blijkbaar eens waren dat dit van belang was voor de Commissie voldoende reden om aan te nemen dat de wijziging potentieel effect gehad kan hebben. Zij beveelt dan ook aan om in het manuscript ruimer



aandacht te besteden aan deze afwijkingen, wat er precies gebeurd is en eventuele implicaties dan zoals dat nu in het manuscript ... is verwoord. Vervolgens is het volgens de Commissie aan de wetenschappelijke wereld om de conclusies van de studie op de juiste waarde te schatten.

- Het versturen van een brief vanuit D aan de ... met het verzoek een onderbouwing te geven van de besluitvorming om een melding te doen bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg en te signaleren dat de indruk is ontstaan dat er in deze besluitvorming geen sprake is geweest van hoor- en wederhoor.
- Het opnemen in de procedure van contractvorming om een aparte overeenkomst op te stellen tussen C en eventuele onderaannemer(s).
- Het onderzoeken in hoeverre de randvoorwaarden voor een goede uitvoering van (complexe) clinical trials in C voldoende op orde zijn. De externe audit heeft verschillende slordigheden en onzorgvuldigheden in de uitvoering van het onderzoek opgeleverd die aangeven dat de omstandigheden waaronder onderzoekers moeten werken niet in overeenstemming zijn met de huidige beste praktijk. Hoewel het op zich verwijtbaar is dat onderzoekers een dergelijk gebrek niet aangeven acht de commissie dit veel meer een verantwoordelijkheid van de directie van de academische instelling die per ultimo de verantwoordelijkheid draagt voor dergelijk onderzoek. De Commissie beveelt dus met nadruk aan dat D van C stappen neemt om de operationele onderzoeksomgeving van dit gerenommeerde instituut te verbeteren. Overigens zou dit ook voor de sponsor van het onderzoek gelden die de deficiënties tijdens het onderzoek niet heeft waargenomen, terwijl dat wettelijk hun taak was.

Samenvattend

De Commissie is van mening dat hoewel de geconstateerde onzorgvuldigheid bij het verrichten van wetenschappelijk onderzoek volgens wetenschappelijk wangedrag moet worden aangemerkt, toch geconcludeerd moet worden dat, gezien de aard en omvang van de onzorgvuldigheid, de verwachting dat het de uitkomst het onderzoek niet beïnvloed heeft en de patiëntveiligheid niet in het geding lijkt te zijn geweest, de ernst van dit wangedrag beperkt is. De Commissie constateert verder, hoewel dat enigszins buiten haar taak gaat, dat deze hele zaak op veel fronten schade heeft gedaan aan de reputatie van verder gerespecteerde onderzoekers en getalenteerde promovendi. Het voorkomen daarvan in de toekomst vergt een herziening van de procedures en structuren rond klinisch wetenschappelijk onderzoek. De Commissie adviseert om naar aanleiding van deze zaak, die zeker niet van grote omvang is, dit proces met kracht en snelheid ter hand te nemen.

4. **Oordeel**

Op 17 oktober heeft de RvB de conclusies en het advies van de commissie besproken en overgenomen. Het LOWI is niet door betrokkenen ingeschakeld.