
Onderzoek naar de PROPATRIA-studie

Lessen voor het medisch-
wetenschappelijk onderzoek met
mensen in Nederland



ccMo



voedsel en waren autoriteit

Onderzoek naar de PROPATRIA-studie

Lessen voor het medisch-
wetenschappelijk onderzoek met
mensen in Nederland

Inspectie voor de Gezondheidszorg

Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek

Voedsel en Waren Autoriteit

Den Haag/Utrecht, december 2009

Inhoudsopgave

Voorwoord 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 8

- 1.1 Aanleiding en belang 8
- 1.2 Onderzoeksvragen 8
- 1.3 Onderzoeksmethode en toetsingskader 8

2 Conclusies 11

- 2.1 Hoofdconclusie: tekortkomingen bij opzet, toetsing en uitvoering onderzoek 11
- 2.2 Opdrachtgever: opzet en uitvoering van de studie was niet volledig volgens *best practices* en geldende wetgeving 11
- 2.3 METC: toetsing studie te weinig kritisch 12
- 2.4 Onderzoekslocaties: ernstige ongewenste voorvallen niet of te laat gemeld en integriteit onderzoek in geding door onzorgvuldigheden 12
- 2.5 Productie onderzoeksproduct niet geheel conform HACCP 13
- 2.6 Claim van *Good Clinical Practice* niet volledig houdbaar 13

3 Handhaving 14

- 3.1 De aanbevelingen samengevat 14
- 3.2 Opdrachtgever: heldere verantwoordelijkheden en goede onderzoeksinfrastructuur 15
 - 3.2.1 Taken en verantwoordelijkheden zorgvuldig uitvoeren 15
 - 3.2.2 Adequaat kwaliteitssysteem en goede infrastructuur voor uitvoeren klinisch onderzoek 15
 - 3.2.3 Kennis van wetgeving en status van het onderzoeksproduct 16
- 3.3 METC: goede inhoudelijke toetsing noodzakelijk 16
- 3.4 Uitvoering van het onderzoek: conform alle wettelijke eisen door een goed geschoolde klinisch onderzoeker 16
 - 3.4.1 Onderzoek uitvoeren door geschoolde klinisch onderzoeker 16
 - 3.4.2 Onderzoeksprotocol 17
- 3.5 Producent onderzoeksproduct: kwaliteitseisen hanteren en toepassings-specifieke risico-analyse uitvoeren 17
- 3.6 Staatssecretaris van VWS: aanbevelingen voor de regelgeving en voorzieningen 18
 - 3.6.1 Heldere verantwoordelijkheden voor opdrachtgever 18
 - 3.6.2 Richtlijnen melding ernstige ongewenste voorvallen 18
 - 3.6.3 Proefpersonenverzekering bij multicenteronderzoek 18
- 3.7 Vervolgacties IGZ, VWA en CCMO 19

4 Resultaten 20

- 4.1 Beschrijving van de PROPATRIA-studie 20
 - 4.1.1 Karakterisering van de studie 20
 - 4.1.2 Karakterisering van het onderzoeksproduct als levensmiddel 20
- 4.2 Kwaliteit van de inhoud van het onderzoeksprotocol 21
- 4.3 Toetsing van het onderzoeksprotocol 21

- 4.4 Proefpersooninformatie 21
- 4.5 Kwaliteit en toepassing van het onderzoeksproduct 22
- 4.6 De uitvoering van de studie 22
- 4.7 De taken en verantwoordelijkheden van de opdrachtgever 23
- 4.8 Het melden van ernstige ongewenste voorvallen in relatie tot de veiligheid 24

Summary 25

Bijlagen

- 1 Wetgevingskader 26
- 2a CCMO-rapport over de toetsing van de PROPATRIA-studie door de erkende Medisch Ethische Toetsingscommissie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht www.ccmo.nl
- 2b Inspectierapport van onderzoek bij de opdrachtgever en onderzoekslocatie A www.igz.nl
- 2c Inspectierapport van onderzoek bij de onderzoekslocatie B www.igz.nl
- 2d Inspectierapport van onderzoek bij de onderzoekslocatie C www.igz.nl

Voorwoord

Wetenschappelijk onderzoek met mensen is een precair onderwerp als de uitkomsten van dat onderzoek niet gunstig zijn. Tijdens de PROPATRIA-studie zijn meer mensen overleden in de groep die het experimentele probioticamengsel toegediend had gekregen, dan in de placebogroep.

Proefpersonen die gevraagd worden voor een medisch-wetenschappelijk onderzoek, moeten erop kunnen vertrouwen dat het onderzoek met grote zorgvuldigheid en deskundigheid is opgezet en onder leiding staat van een ervaren hoofdonderzoeker. Tevens moet het onderzoek zijn goedgekeurd door een erkende medisch-ethische toetsingscommissie (METC). Wanneer proefpersonen besluiten deel te nemen aan een klinische studie verwachten ze terecht dat het onderzoek volgens de geldende wet- en regelgeving en *best practices* wordt uitgevoerd in een goed geoutilleerde onderzoeksomgeving, met een zo veilig mogelijk onderzoeksproduct, door geschoolde klinische onderzoekers. Dit vertrouwen van de proefpersonen is cruciaal voor de uitvoering van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen en daarmee voor het verbeteren van de gezondheidszorg.

Op basis van het onderzoek dat de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ), de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) en de Voedsel en Waren Autoriteit (VWA) hebben uitgevoerd naar aanleiding van de PROPATRIA-studie, kan een aantal algemene aanbevelingen geformuleerd worden waarmee de kwaliteit van het medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen naar een hoger niveau getild kan worden. Een belangrijk aspect is de infrastructuur voor het klinisch onderzoek in de Nederlandse universitair medische centra en ziekenhuizen. Als deze infrastructuur niet op een voldoende niveau geregeld is, kunnen proefpersonen onnodige risico's lopen en is ook de integriteit van de onderzoeksresultaten onvoldoende gegarandeerd. Daarnaast moet de opdrachtgever zorg dragen voor het opstellen van een volledig onderzoeksprotocol, welk door een erkende METC kritisch getoetst moet worden. Daarnaast hebben producenten van onderzoeksproducten die aan (soms ernstig zieke) proefpersonen worden toegediend, een grote verantwoordelijkheid om procedures zorgvuldig te volgen en kennis over het onderzoeksproduct te verzamelen en te delen met de opdrachtgever en hoofdonderzoeker.

Uit het onderzoek van de IGZ, CCMO en VWA blijkt dat de PROPATRIA-studie niet volledig volgens de geldende wet- en regelgeving en *best practices* is uitgevoerd en dat hierdoor de veiligheid van de proefpersonen bij deze studie niet voldoende geborgd was. Er kan evenwel geen oorzakelijk verband afgeleid worden tussen de geconstateerde tekortkomingen en de sterfgevallen in de PROPATRIA-studie.

Het opvolgen van de aanbevelingen in dit rapport is noodzakelijk om te borgen dat proefpersonen met gerechtvaardigd vertrouwen kunnen deelnemen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek in Nederland.

Prof. dr. G. van der Wal, Inspecteur-generaal voor de Gezondheidszorg
Prof. dr. G.H. Koëter, Voorzitter Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
C.W.J. Schreuders, Inspecteur-generaal Voedsel en Waren Autoriteit

Samenvatting

Begin 2008 werden de onverwacht negatieve uitkomsten van een klinisch onderzoek, de PROPATRIA-studie, wereldkundig gemaakt. In deze klinische studie is onderzocht in hoeverre patiënten met een voorspeld ernstige acute pancreatitis (alvleesklierontsteking) baat hebben bij de toediening van een probioticamengsel. Bij de presentatie van de onderzoeksresultaten bleek dat significant meer proefpersonen waren overleden na de toediening van het speciaal voor het onderzoek vervaardigde probioticamengsel (24 van de 152 proefpersonen) in vergelijking met de placebogroep (9 van de 144 proefpersonen). Dat was aanleiding voor een onderzoek naar de opzet, de toetsing, en de uitvoering van de PROPATRIA-studie door de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ), de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) en de Voedsel en Waren Autoriteit (VWA).

De centrale vraag in het onderzoek was in hoeverre de PROPATRIA-studie was opgezet, getoetst en uitgevoerd volgens de geldende wet- en regelgeving en *best practices*. De vervolgvraag was: Hebben de geconstateerde tekortkomingen tot de onverwacht negatieve uitkomsten van de PROPATRIA-studie geleid? Dit rapport richt zich, naast het beantwoorden van de centrale vraag, op aanbevelingen in het algemeen voor verantwoord klinisch onderzoek met mensen in Nederland.

Uit het onderzoek blijkt dat de opzet, toetsing en uitvoering van de PROPATRIA-studie op een aantal belangrijke punten tekort is geschoten. De eindverantwoordelijkheid voor de opzet en uitvoering ligt bij de Raad van Bestuur van het UMC Utrecht, de opdrachtgever van het onderzoek. Een belangrijke constatering is dat de opdrachtgever niet heeft voldaan aan alle verantwoordelijkheden die de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek (WMO) aan hem oplegt.

Uit de geconstateerde tekortkomingen kan evenwel geen oorzakelijk verband met de onverwacht hoge sterfte in de probiotica-groep van het onderzoek worden afgeleid. Wel kan geconcludeerd worden dat de veiligheid van de patiënten in de studie beter geborgd zou zijn geweest als kritischer was omgegaan met het melden en beoordelen van ongewenste voorvallen en de beoordeling en toepassing van het onderzoeksproduct. Wanneer alle ernstige ongewenste voorvallen correct en tijdig waren gemeld bij de *Data and Safety Monitoring Committee* (DSMC) en deze commissie duidelijke instructies en procedures had gehad, dan had zij in het kader van de bewaking van de veiligheid van de proefpersonen een cruciale en actieve rol kunnen en moeten spelen.

Het onderzoek leidt tot een aantal algemene aanbevelingen om de kwaliteit van het medisch-wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen in Nederland op een hoger niveau te brengen. Naast kennis van en voldoen aan de verplichtingen die voortvloeien uit wet- en regelgeving, zijn er ook structurele verbeteringen nodig. De IGZ, CCMO en VWA pleiten voor een heldere wettelijke verplichting om ernstige ongewenste voorvallen tijdig te melden aan de oordelende medisch-ethische toetsingscommissie, net als bij geneesmiddelenonderzoek. Ongeacht of deze verplichting bestaat, moeten opdrachtgevers, DSMC's en METC's toezien op heldere meldprocedures, vanuit het oogpunt van patiëntveiligheid. Opdrachtgevers moeten toezien op een goede proefpersonenverzekering bij alle deelnemende instellingen. De oordelende METC dient dit te toetsen. Tevens moet de opdrachtgever een goede onderzoeksinfrastructuur voor het verrichten van klinisch onderzoek realiseren, waarin de taken en verantwoordelijkheden van de opdrachtgever en de onderzoeker duidelijk en conform de wettelijke eisen zijn.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding en belang

Begin 2008 werden de onverwacht negatieve uitkomsten van een klinisch onderzoek, de PROPATRIA-studie^[1,2] wereldkundig gemaakt. In deze studie is onderzocht in hoeverre patiënten met een voorspeld ernstige acute pancreatitis (alvleesklierontsteking) baat hebben bij een toediening van een probioticamengsel^[3]. Bij de presentatie van de onderzoeksresultaten aan het einde van de studie bleek dat significant meer proefpersonen waren overleden na de toediening van een speciaal voor het onderzoek vervaardigd onderzoeksproduct bestaande uit probiotica: 24 van de 152 proefpersonen in vergelijking met 9 van de 144 in de placebogroep^[4]. Dat was aanleiding voor een onderzoek naar de opzet, de toetsing, de uitvoering en de uitkomsten van de PROPATRIA-studie door de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ), de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) en de Voedsel en Waren Autoriteit (VWA).

1.2 Onderzoeksvragen

Doel van het onderzoek was te beoordelen in hoeverre bij de PROPATRIA-studie is voldaan aan de voorwaarden voor het doen van verantwoord medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. De centrale vraag luidde: In hoeverre is de PROPATRIA-studie opgezet, getoetst en uitgevoerd volgens de geldende wet- en regelgeving en *best practices*? De vervolgvraag was: Hebben de geconstateerde tekortkomingen tot de onverwacht negatieve uitkomsten van de PROPATRIA-studie geleid?

De knelpunten die bij het PROPATRIA-onderzoek naar boven zijn gekomen, kunnen zich ook voordoen bij ander medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Daarom richt dit rapport zich – naast het beantwoorden van de centrale vraag – op aanbevelingen voor verantwoord klinisch onderzoek met mensen in Nederland.

1.3 Onderzoeksmethode en toetsingskader

De IGZ is na de publieke bekendmaking van de resultaten op 23 januari 2008 een incidentenonderzoek gestart bij de opdrachtgever^[5] van het onderzoek en bij drie van de

[1] Omdat reeds in het publieke domein bekend is om welk onderzoek (PROPATRIA-studie) het gaat, wie de opdrachtgever (Raad van Bestuur van het UMC Utrecht) en de producent (Winclove Bio Industries) van het onderzoeksproduct (Ecologic 641) waren, zullen deze namen ook in dit rapport gebruikt worden.

[2] De volledige titel van de studie is *Probiotica profylaxe bij patiënten met een voorspeld ernstige acute pancreatitis; een dubbelblinde, gerandomiseerde, multicenterstudie. PROPATRIA.*

[3] Het onderzoeksdoel zoals vermeld in het goedgekeurde onderzoeksprotocol luidt: "Onderzoeken of profylactische toediening van orale probiotica aan mensen met een voorspeld ernstige acute pancreatitis (AP) leidt tot een vermindering van het aantal infectieuze complicaties in het beloop van AP."

[4] Relatief risico 2.53 met 95% CI 1.22 -5.25. Voor het optreden van infectieuze complicaties (primair eindpunt van de studie) was het relatieve risico 1.06 met 95% CI 0.75 -1.51. Bron: The Lancet Feb 14, 2008 (gepubliceerde onderzoeksresultaten).

[5] Opdrachtgever of verrichter in de zin van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). In dit rapport wordt de term opdrachtgever gebruikt.

vijftien onderzoekslocaties. De keuze voor de drie onderzoekslocaties is gebaseerd op het aantal geïnccludeerde patiënten (grootte inclusie) en het aantal sterfgevallen (hoog sterftecijfer). De IGZ heeft deze onderzoekslocaties bezocht, interviews afgenomen met de (hoofd)onderzoekers en ander betrokken studiepersoneel en dossieronderzoek verricht.

De IGZ en de VWA hebben samen een onderzoek gedaan bij de producent van het onderzoeksproduct. Hier bestond het onderzoek uit een bezoek op de productielocatie, en interviews met personeel betrokken bij de studie en dossieronderzoek. Ook is het onderzoeksproduct geanalyseerd.

De CCMO is na het bekend worden van de onderzoeksresultaten een onderzoek gestart naar de toetsing van het onderzoeksprotocol door de oordelende medisch-ethische toetsingscommissie (METC) van het UMC Utrecht. Dit is gebeurd door alle relevante documentatie met betrekking tot de beoordeling bij deze METC op te vragen en te beoordelen.

Gedurende het onderzoek hebben de IGZ en de CCMO ook gesproken met vele belanghebbenden en experts (ook vaak op hun verzoek). Ook is via de e-mail diverse informatie van derden ontvangen. Van de ontvangen informatie is beoordeeld of het relevant was voor het onderzoek. Dit, tezamen met het belang en de vereiste zorgvuldigheid van dit onderzoek, bijvoorbeeld hoor en wederhoor, heeft geleid tot de lange periode tot het verschijnen van dit rapport.

De geïnspecteerden hebben afzonderlijke inspectierapporten ontvangen. Deze rapporten zijn als bijlagen in dit rapport opgenomen, evenals het rapport van de CCMO (bijlagen 2a-d). In verband met de vertrouwelijke informatie inzake bedrijfs- en fabricagegegevens kan het rapport over de productielocatie van het onderzoeksproduct niet openbaar gemaakt worden.

De IGZ, CCMO en VWA zijn bij hun onderzoek uitgegaan van het wetgevingskader zoals beschreven in bijlage 1. De belangrijkste wetten zijn de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO), zoals deze gold ten tijde van de PROPATRIA-studie, en de Warenwetregeling hygiëne van levensmiddelen (WHL) tot 1 januari 2006 en daarna Warenwetbesluit hygiëne van levensmiddelen^[6].

Naast dit wettelijk kader wordt door de onderzoekers ook gerefereerd aan het richtsnoer Goede Klinische Praktijken (*Good Clinical Practice, GCP*)^[7]; ze melden in hun publicatie van het onderzoeksprotocol en de studieresultaten dat zij hieraan hebben voldaan^[8]. Omdat dit niet het toepasselijk kader tijdens de uitvoering van de studie

[6] Vanaf 1 januari 2006 geldt de Verordening (EG) nr. 852/2004 van het Europees Parlement en de Raad van 29 april 2004 inzake levensmiddelenhygiëne, *PbEU* L 130 van 30 april 2004 waarvan de strafbaarstelling en de aanwijzing van de bevoegde autoriteit via het Warenwetbesluit hygiëne van levensmiddelen is geregeld.

[7] *Good Clinical Practice* (GCP) is een internationale ethische en wetenschappelijke kwaliteitsstandaard voor het opzetten, uitvoeren, vastleggen en rapporteren van klinisch geneesmiddelenonderzoek waarbij sprake is van deelname door proefpersonen. Door aan deze standaard te voldoen wordt publiekelijk gewaarborgd dat de rechten, de veiligheid en het welzijn van de proefpersonen zijn beschermd in overeenstemming met de beginselen die hun oorsprong vinden in de Verklaring van Helsinki, en dat de gegevens verkregen uit het klinisch onderzoek betrouwbaar zijn.

[8] In *BMC Surgery* (*BMC Surgery* 2004 Sep 29;4:12) staat vermeld: *This study is conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and 'good clinical practice'*. In *the Lancet* (*the Lancet* 2008 Feb 23;371(9613):651-9) staat vermeld: *This study was*

was, maakt de GCP geen deel uit van het beoordelingskader. Wel heeft de IGZ de PROPATRIA-studie langs de eisen van de GCP gelegd.

Op basis van de onderzoeken door de IGZ, CCMO en VWA naar de PROPATRIA-studie is gezamenlijk door de IGZ, de CCMO en de VWA dit overkoepelende rapport opgesteld, waarbij de nadruk ligt op de lessen die uit deze casus getrokken kunnen worden ter verbetering van de veiligheid en de kwaliteit van het medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen in Nederland.

2 Conclusies

2.1 Hoofdconclusie: tekortkomingen bij opzet, toetsing en uitvoering onderzoek

De IGZ, CCMO en VWA concluderen dat de opzet, toetsing en uitvoering van de studie op een aantal belangrijke punten tekort is geschoten. Hiermee voldoet de studie niet volledig aan de eisen die de WMO daaraan stelt. Ook de vervaardiging van het onderzoeksproduct vertoonde tekortkomingen. Uit deze bevindingen kan echter geen oorzakelijk verband met de onverwacht hoge sterfte in de probiotica-groep van het onderzoek worden afgeleid. Wel kan worden vastgesteld dat de veiligheid van de patiënten tijdens de uitvoering van de studie beter geborgd zou zijn geweest als zorgvuldiger was omgegaan met het melden en het kritisch beoordelen van ongewenste voorvallen^[9] en de beoordeling en toepassing van het onderzoeksproduct. De opdrachtgever van de studie had er op moeten toezien dat bovengenoemde zaken beter vastgelegd en georganiseerd waren, zodat met name de *Data and Safety Monitoring Committee* (DSMC) een actieve rol had kunnen spelen.

2.2 Opdrachtgever: opzet en uitvoering van de studie was niet volledig volgens *best practices* en geldende wetgeving

De opdrachtgever heeft zich er destijds^[10] onvoldoende van vergewist dat het onderzoek op een adequate wijze is opgezet en vastgelegd in een deugdelijk onderzoeksprotocol. Bij de uitvoering van de studie en de controle hierop heeft de opdrachtgever zich onvoldoende gekweten van zijn taken en verantwoordelijkheden. Het meldformulier en de meldprocedure voor ernstige ongewenste voorvallen zijn niet opgesteld volgens de bestaande *best practices*^[11]. De taken, procedures en beslisregels van de DSMC in verband met de interimanalyse en de eindanalyse zijn in het onderzoeksprotocol niet duidelijk vastgelegd.

Er was bij de opdrachtgever en bij de uitvoerende hoofdonderzoeker onvoldoende (pre-) klinische kennis over het specifieke onderzoeksproduct dat in de studie gebruikt is. Daarbij is te veel gesteund op de inhoudelijke expertise van de producent via een medewerker van de producent met een nulaanstelling bij de opdrachtgever. Daarnaast heeft de opdrachtgever zich onvoldoende vergewist van de kwaliteit van het gebruikte onderzoeksproduct. Hij kan dat doen door een controle van de productiegegevens en analysecertificaten van de kwaliteitstesten en/of door het uitvoeren van een audit bij de

[9] Artikel 10 van de WMO lid 1: "Indien een wetenschappelijk onderzoek een verloop neemt dat in noemenswaardige mate voor de proefpersoon ongunstiger is dan in het onderzoeksprotocol voorzien, doet degene die het onderzoek uitvoert daarvan terstond mededeling aan de proefpersoon, [...] en aan de commissie die ingevolge artikel 2 als laatste haar oordeel heeft gegeven, met een verzoek om een nader oordeel". In de toelichting op de wet wordt in dit verband gesproken van 'ongunstige voorvallen'. In dit rapport wordt de geaccepteerde term 'ernstig ongewenst voorval' gebruikt.

[10] Het onderzoeksprotocol is in 2003 opgesteld en bij de oordelende METC ingediend.

[11] Bij *best practices* staan de praktijkervaring, de evaluatie van handelen en resultaat, tijdige bijsturing en gangbaarheid in de beroepsgroep centraal. Uitgangspunt bij *best practice* is het feit dat een bepaalde procedure, methode of techniek effectiever is om een bepaald resultaat te halen dan een andere.

producent. Er is niet exact vastgelegd welke bacteriestammen^[12] in het onderzoeksproduct aanwezig waren. Ook ontbraken bij aanvang van de studie onderzoeksgegevens over de toepassing van het onderzoeksproduct in mensen. Daarnaast heeft de opdrachtgever bij deze multicenterstudie verzuimd om zorg te dragen voor een proefpersonenverzekering in één van de vijftien deelnemende centra.

De interimanalyse is niet conform het onderzoeksprotocol uitgevoerd, in die zin dat de statistische testen wel zijn uitgevoerd maar niet geïnterpreteerd zijn volgens het onderzoeksprotocol. Op dit moment discussiëren wetenschappers over de correctheid van de gebruikte statistische toetsen; deze discussie zal volgens de CCMO en de IGZ ook daar gevoerd moeten worden. Wel zijn de CCMO en de IGZ van mening dat het beter was geweest als tijdens de interimanalyse de groepen gedebindeerd waren, om alle mogelijke scenario's helder in beeld te krijgen.

Monitoring van de correcte uitvoering van de studie heeft slechts in beperkte mate plaatsgevonden. De uitvoerende klinisch onderzoekers op de geïnspecteerde onderzoekslocaties hadden niet allemaal voldoende kennis van de relevante wet- en regelgeving voor klinisch onderzoek en de bestaande *best practices*.

2.3 METC: toetsing studie te weinig kritisch

De toetsing van de PROPATRIA-studie is door de oordelende METC niet op alle punten in lijn met de WMO uitgevoerd. Ten eerste had de primaire beoordeling door de oordelende METC van de PROPATRIA-studie inhoudelijk kritischer moeten zijn. De METC heeft niet geconstateerd dat de opdrachtgever onvoldoende informatie had aangeleverd over de kwaliteit en de zuiverheid van het onderzoeksproduct, de onderbouwing voor de gekozen bacteriestammen en de dosis hiervan. De aangeleverde proefpersoneninformatie was te optimistisch van toon; de METC had een meer terughoudende toonzetting moeten eisen, mede gezien het feit dat het onderzoeksproduct bij aanvang van de studie nog niet in mensen was toegepast (bijlage 2a). Voorts had de METC moeten constateren dat het meldformulier voor ernstige ongewenste voorvallen en de meldprocedure niet volgens de bestaande *best practices* waren opgesteld. In het onderzoeksprotocol waren de taken, procedures en beslisregels van de DSMC niet helder omschreven. Ook de afspraken over de interimanalyse en de gehanteerde methoden van de eindanalyse zijn hierin niet goed vastgelegd. Dit had de METC in haar beoordeling moeten betrekken. Daarnaast had de oordelende METC op het procedurele en administratieve terrein een grotere zorgvuldigheid aan de dag moeten leggen (bijlage 2a).

2.4 Onderzoekslocaties: ernstige ongewenste voorvallen niet of te laat gemeld en integriteit onderzoek in geding door onzorgvuldigheden

De uitvoering van de studie op de onderzoekslocaties, waaronder ook de locatie van de opdrachtgever, was op een aantal belangrijke punten niet in overeenstemming met de WMO. Een zwaarwegend punt is dat het overlijden van 31 van de 33 overleden proefpersonen niet direct is gemeld aan de DSMC en de oordelende METC, maar op latere

[12] Binnen de probiotica zijn verschillende geslachten, soorten en stammen. Bijvoorbeeld: Geslachtsnaam: *Lactobacillus*; Soortnaam: *salivarius*; Stamnaam: W24. De eigenschappen van probiotica zijn specifiek op stamniveau.

tijdstippen (bijvoorbeeld bij de jaarlijkse voortgangsrapportage aan de METC). Tenzij het protocol anders vermeldt, is ieder sterfgeval een ernstig ongewenst voorval en had dus tijdig gemeld moeten worden. Hierdoor heeft de evaluatie van de ernstige ongewenste voorvallen tijdens de uitvoering van de studie onvoldoende kunnen plaatsvinden.

Tijdens de uitvoering van de klinische studie heeft de opdrachtgever, zijnde de coördinerende onderzoekslocatie, een sterke regie gevoerd op de overige onderzoekslocaties. Dit heeft geleid tot een vermenging van taken en verantwoordelijkheden, waardoor de integriteit van het onderzoek in het geding is gekomen. Zo heeft de coördinerende onderzoeker zelfstandig op de onderzoekslocaties een aantal uitkomstmaten op basis van de medische dossiers opnieuw gescoord zonder dat deze door de lokale onderzoeker werden geaccordeerd. Bovendien zijn gegevens over proefpersonen zonder hun expliciete toestemming uitgewisseld tussen deelnemende centra. Deze gegevens waren herleidbaar tot individuele personen, waardoor de privacy van de proefpersonen onvoldoende was beschermd.

2.5 Productie onderzoeksproduct niet geheel conform HACCP

De productie en kwaliteitscontrole van het onderzoeksproduct voor klinisch onderzoek zijn niet op alle punten uitgevoerd in overeenstemming met specifieke HACCP-vereisten^[13]. Zo bleek de productie van het probioticamengsel niet geheel conform HACCP te hebben plaatsgevonden; dit is wel een vereiste. Ook bleek de placebo sporen van het probioticamengsel te bevatten, wat de betrouwbaarheid van de studie nadelig kan hebben beïnvloed, maar het precieze effect is niet te achterhalen.

2.6 Claim van *Good Clinical Practice* niet volledig houdbaar

De auteurs, waaronder de hoofdonderzoekers van de onderzoekslocaties, claimen in de gepubliceerde artikelen over het onderzoeksprotocol en de resultaten van de PROPATRIA-studie in de *BMC Surgery* (*BMC Surgery* 2004 Sep 29;4:12) en de *Lancet* (*Lancet* 2008 Feb 23;371(9613):651-9) dat de PROPATRIA-studie voldoet aan de GCP-richtlijnen. In het licht van deze claim constateert de IGZ dat de opzet en uitvoering van de PROPATRIA-studie op belangrijke aspecten afwijkt van de door de onderzoekers geclaimde GCP-richtlijnen. Specifieke punten hierover zijn terug te vinden in de individuele inspectierapporten (bijlagen 2b-d). Te denken valt bijvoorbeeld aan de monitoring van de studie en de database.

[13] Zoals vastgelegd in artikel 30 van de Warenwetregeling hygiëne van levensmiddelen (WHL) dient de exploitant van een levensmiddelenbedrijf ieder aspect van zijn werkzaamheden te identificeren dat bepalend is voor de veiligheid van de eet- en drinkwaren die in dat bedrijf worden bereid, verwerkt, behandeld, verpakt, vervoerd, gedistribueerd of verhandeld. Teneinde de in het eerste lid bedoelde veiligheid van eet- en drinkwaren te realiseren, verricht de exploitant van een levensmiddelenbedrijf in deze regeling gespecificeerde werkzaamheden die zijn gehanteerd voor de ontwikkeling van het HACCP-systeem (HACCP = Hazard Analysis Critical Control Points). Tot slot dienen door de exploitant van een levensmiddelenbedrijf, met inachtneming van het tweede lid, passende veiligheidsprocedures te worden vastgesteld, toegepast, gehandhaafd en herzien, teneinde de veiligheid van de eet- en drinkwaren die in dat bedrijf worden bereid, verwerkt, behandeld, verpakt, vervoerd, gedistribueerd of verhandeld te waarborgen. Vanaf 1 januari 2006 geldt de Verordening (EG) nr. 852/2004 van het Europees Parlement en de Raad van 29 april 2004 inzake levensmiddelenhygiëne, *PbEU* L 130 van 30 april 2004 waarvan de strafbaarstelling en de aanwijzing van de bevoegde autoriteit via het Warenwetbesluit hygiëne van levensmiddelen is geregeld.

3 Handhaving

3.1 De aanbevelingen samengevat

De IGZ, de CCMO en VWA hebben op basis van de onderzoeksresultaten van de PROPATRIA-studie een aantal algemene aanbevelingen geformuleerd waarmee de kwaliteit van het medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen en de kwaliteit van het onderzoeksproduct naar een hoger niveau getild kunnen worden. De aanbevelingen zijn in onderstaande tabel samengevat en dienen zo spoedig mogelijk te worden opgevolgd. In de volgende paragrafen staat een toelichting per actor: opdrachtgever, erkende METC, klinisch onderzoeker, producent onderzoeksproduct en het ministerie van VWS.

#	Aanbeveling	Aan	Wat
1.	Wettelijke verantwoordelijkheden opdrachtgever en onderzoeker uitleggen	VWS	Informereren Raden van Bestuur en directies van universitair medische centra en ziekenhuizen over de wettelijke taken en verantwoordelijkheden.
2.	Goede opzet en uitvoering van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen	VWS	Draag zorg voor een certificering van klinische onderzoekers.
		Opdrachtgever	Zorg dragen voor goede onderzoeksinfrastructuur voor klinisch onderzoek.
		CCMO	Toezicht op kritische inhoudelijke beoordeling van het onderzoeksprotocol.
3.	Proefpersonenverzekering	VWS	Ontwerp wetsvoorstel voor een centraal geregelde dekking voor alle proefpersonen in één studie.
4.	Garanderen van deugdelijkheid onderzoeksproduct alsook deugdelijke toepassing daarvan	Producent	Draag zorg voor goede kwaliteit van het onderzoeksproduct.
		Opdrachtgever	Zorg voor volledige productinformatie in het onderzoeksprotocol.
		Erkende METC	Gedegen beoordeling productinformatie ongeacht de formele classificatie van dit product (wel/geen geneesmiddel).
5.	Melden en analyseren van ernstige ongewenste voorvallen helder vastleggen	VWS	Zorg voor wettelijke bepalingen voor het tijdig en digitaal melden van ernstige ongewenste voorvallen en bijwerkingen bij klinisch onderzoek, inclusief niet-geneesmiddelenonderzoek.
		Opdrachtgever	Instellen van een onafhankelijke DSMC met de daarbij behorende procedures (daar waar nodig).
		Erkende METC	Beoordeling werkwijze en samenstelling van de DSMC.

3.2 Opdrachtgever: heldere verantwoordelijkheden en goede onderzoeksinfrastructuur

3.2.1 Taken en verantwoordelijkheden zorgvuldig uitvoeren

De wet- en regelgeving stelt dezelfde eisen aan een commerciële als aan een niet-commerciële opdrachtgever. Bij *investigator-initiated* onderzoek is de Raad van Bestuur van het centrum waar de hoofdonderzoeker van de studie werkzaam is, volgens de wet de opdrachtgever.

De IGZ, CCMO en VWA verwachten dat opdrachtgevers zich vergewissen van hun wettelijke taken en verantwoordelijkheden en deze zorgvuldig uitvoeren. Zo moet de opdrachtgever toezien op de kwaliteit van de uitvoerende onderzoekers, de opzet van de studie en de vastlegging daarvan in het onderzoeksprotocol, alsook de uitvoering van het onderzoek op de diverse deelnemende onderzoekslocaties. Ook moet de opdrachtgever zorgen voor een proefpersonenverzekering voor alle proefpersonen in alle deelnemende centra dan wel er voor zorgen dat alle deelnemende instellingen een goede proefpersoonverzekering hebben afgesloten. Ook moet de opdrachtgever nagaan of de instellingsleiding van deze centra een lokale uitvoerbaarheidverklaring heeft getekend. Daarnaast moet de opdrachtgever toezien op de kwaliteit van het onderzoeksproduct, bijvoorbeeld door een audit bij de producent uit te voeren.

3.2.2 Adequaat kwaliteitssysteem en goede infrastructuur voor uitvoeren klinisch onderzoek

Een belangrijke randvoorwaarde voor het verrichten en uitvoeren van goed klinisch onderzoek is de onderzoeksinfrastructuur voor het klinisch onderzoek in de Nederlandse universitair medische centra en ziekenhuizen. Voor alle opdrachtgevers geldt dat zij verantwoordelijk zijn voor een goede onderzoeksinfrastructuur. Hieronder valt een kwaliteitssysteem voor het opzetten en uitvoeren van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen conform de geldende wet- en regelgeving. Bij multicenteronderzoek bijvoorbeeld, moet een systeem aanwezig zijn dat de kwaliteit en uniformiteit van de werkwijze van de studie in alle deelnemende centra garandeert. Ook de controle op de uitvoering (monitoring) moet van voldoende niveau zijn.

Ernstige ongewenste voorvallen behoren tijdig en volgens het onderzoeksprotocol gemeld te worden bij de opdrachtgever en de oordelende METC. Hierin moet het kwaliteitssysteem voorzien. De opdrachtgever kan besluiten een DSMC in te stellen. Indien daartoe besloten wordt, moet deze onafhankelijk en deskundig zijn en vooraf opgestelde procedures hebben die ter beoordeling worden voorgelegd aan de oordelende METC.

Als onderdeel van een goede onderzoeksinfrastructuur moet ook gedacht worden aan efficiënte ICT-systemen om ernstige ongewenste voorvallen terstond te melden bij de bevoegde autoriteiten (inclusief de oordelende METC), scholing van de klinisch onderzoekers, aflevering van het onderzoeksproduct via de ziekenhuisapotheek, het opzetten van een gevalideerde database voor de gegevens van klinische studies en het uitvoeren van de statistische analyse onder begeleiding van een geschoolde statisticus. Als de onderzoeksinfrastructuur niet op een voldoende niveau geregeld is, kunnen proefpersonen onnodige risico's lopen. Ook is dan de integriteit van de onderzoeksresultaten onvoldoende gegarandeerd.

3.2.3 Kennis van wetgeving en status van het onderzoeksproduct

Afhankelijk van de status van het onderzoeksproduct (geneesmiddel, medisch hulpmiddel, *advanced therapy medicinal product*, levensmiddel) kan naast de WMO andere wet- en regelgeving van toepassing zijn, zoals de Geneesmiddelenwet, Wet op medische hulpmiddelen, Warenwet, ICH-GCP en Good Manufacturing Practice (GMP) en HACCP. Bij de PROPATRIA-studie hebben de onderzoekers en de oordelende METC het product ten tijde van de beoordeling van het onderzoeksprotocol aangemerkt als levensmiddel. Ongeacht de formele status van het onderzoeksproduct is een gedegen inhoudelijke beoordeling van het onderzoeksproduct altijd van groot belang om de veiligheid van de proefpersoon bij deelname aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek te waarborgen.^[14] Hierbij is ook een belangrijke rol weggelegd voor de oordelende METC.

3.3 METC: goede inhoudelijke toetsing noodzakelijk

Het is noodzakelijk dat de erkende METC's onderzoeksprotocollen inhoudelijk goed toetsen, om de veiligheid van proefpersonen en de zorgvuldige en verantwoorde uitvoering van het onderzoek te kunnen waarborgen. Hiertoe dient de oordelende METC erop toe te zien dat de opdrachtgever, middels het onderzoeksprotocol dat ter beoordeling is voorgelegd, voldoende informatie verstrekt over de productie, zuiverheid, dosis, risico's, en preklinisch en klinisch onderzoek ten aanzien van het onderzoeksproduct. Waar nodig vraagt de oordelende METC hierover advies aan een externe deskundige. Ook dient de oordelende METC de lokale uitvoerbaarheidverklaringen van de Raden van Bestuur/directies van de deelnemende centra te controleren op de aanwezigheid van de verplichte proefpersonenverzekering en dit expliciet te vermelden in haar (nadere) besluiten waarmee deze centra aan de studie worden toegevoegd. Voorts dient de oordelende METC de werkwijze en samenstelling van de DSMC (waar relevant) te betrekken bij de beoordeling van de studie. Ten slotte dient de METC erop toe te zien dat al het bij de studie betrokken personeel voldoende geschoold is.

3.4 Uitvoering van het onderzoek: conform alle wettelijke eisen door een goed geschoolde klinisch onderzoeker

3.4.1 Onderzoek uitvoeren door geschoolde klinisch onderzoeker

Op een aantal punten was de uitvoering van de PROPATRIA-studie niet conform het goedgekeurde onderzoeksprotocol en de geldende wet- en regelgeving. De klinisch onderzoeker moet voldoende geschoold zijn om een medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen op een juiste wijze te kunnen opzetten en uitvoeren. Naast medisch-inhoudelijke expertise en studie-specifieke scholing, moet de klinisch onderzoeker ook kennis hebben van voor het onderzoek relevante wetgeving. Voor geneesmiddelenonderzoek is dat de WMO, het ICH-GCP richtsnoer en de Geneesmiddelenwet; voor het overige onderzoek in ieder geval de WMO maar ook kennis van de ICH-GCP is raadzaam

[14] Er is in Nederland geen officieel orgaan dat de status van het onderzoeksproduct vaststelt. Dit geldt ook voor producten die in de handel zijn. Wel is er een werkgroep voor collegiale toetsing waarin de verschillende instanties (CBG, IGZ, VWA) zitting hebben, die op verzoek van deze instanties een advies kan uitbrengen. In het kader van hun toezichthoudende taak bepalen de IGZ en VWA in voorkomende gevallen op eigen initiatief de status van een product ten behoeve van de uitvoering van het toezicht. Uiteindelijk bepaalt de rechter de status van het product.

om de kwaliteit van de uitvoering van het onderzoek naar een hoger plan te tillen. De universitair medische centra hebben hiertoe reeds een cursus ontwikkeld, de zogenaamde BROK-cursus.

De IGZ en de CCMO dringen erop aan dat de wetgever een gedegen opleiding tot klinisch onderzoeker verplicht stelt onder andere op het gebied van de methodologie en de wet- en regelgeving van mensgebonden onderzoek.

3.4.2 Onderzoeksprotocol

De onderzoeker moet een eenduidig onderzoeksprotocol opstellen, waarvan een heldere statistische paragraaf deel uitmaakt. Wanneer nodig moet hiervoor advies worden ingewonnen bij een deskundig statisticus.

In het onderzoeksprotocol moet duidelijk beschreven zijn wat men wel en wat men niet als een ernstig ongewenst voorval beschouwt. Er dient een eenduidige meldprocedure aanwezig en vastgelegd te zijn, zodat alle ernstige ongewenste voorvallen tijdig en op correcte wijze gemeld worden bij bijvoorbeeld een DSMB en de oordelende METC. Gedurende de studie kan dan een analyse plaatsvinden. Bij multicenteronderzoek moeten alle participerende onderzoekers en medewerkers op de hoogte te zijn van de relevante aspecten van de uitvoering van het onderzoek inclusief de juiste meldprocedure voor ernstige ongewenste voorvallen.

De onderzoeker moet zich vergewissen van de kwaliteit van het onderzoeksproduct voor dit aan de proefpersonen toegediend wordt. Wanneer nodig moet hiervoor het advies gevraagd worden aan een deskundige, bijvoorbeeld een ziekenhuisapotheker.

3.5 Producent onderzoeksproduct: kwaliteitseisen hanteren en toepassingsspecifieke risico-analyse uitvoeren

Het kwaliteitssysteem zoals dat voor de productie van levensmiddelen geldt, moet ook volledig worden geïmplementeerd voor onderzoeksproducten die gebaseerd zijn op (afgeleiden van) een levensmiddel. Dit houdt in dat voor onderzoeksproducten ook de feitelijke toepassing van belang is om de risico's in een HACCP-analyse correct in te schatten; daarom moet voor onderzoeksproducten per studie een risicoanalyse gedaan worden. Zo had in het geval van de PROPATRIA-studie zwaarder meegewogen moeten worden dat het onderzoeksproduct via een sonde direct in de dunne darm van ernstig zieke patiënten zou worden toegediend. Ook aspecten waarbij derde partijen worden ingehuurd voor bijvoorbeeld het verpakken van het product, zoals dat ook gebeurd is bij de het onderzoeksproduct in de PROPATRIA-studie, zijn van belang voor de HACCP-analyse.

De opdrachtgever, indien deze niet óók de producent^[15] is, moet controleren of aan de wettelijke vereisten is voldaan alvorens het product beschikbaar te stellen aan de onderzoeker voor de toepassing in de proefpersonen. De onderzoeker op zijn beurt moet zich ook vergewissen van de kwaliteit van het onderzoeksproduct, of kan deze taak beleggen bij bijvoorbeeld de ziekenhuisapotheker indien deze deskundig is voor het specifieke onderzoeksproduct.

[15] Bij commercieel onderzoek is de opdrachtgever (farmaceutische industrie) vaak ook de producent van het onderzoeksproduct. Bij *investigator-initiated* onderzoek is dit niet het geval, dan is de opdrachtgever vaak een universitair medisch centrum en de producent een bedrijf.

3.6 Staatssecretaris van VWS: aanbevelingen voor de regelgeving en voorzieningen

Op basis van de geconstateerde tekortkomingen bij de PROPATRIA-studie bevelen de IGZ en de CCMO de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aan om op een aantal onderdelen de wetgeving aan te passen dan wel te verduidelijken en voorzieningen te treffen voor het melden van ernstige ongewenste voorvallen.

3.6.1 Heldere verantwoordelijkheden voor opdrachtgever

Het verdient aanbeveling de raden van bestuur en de directies van de universitair medische centra en ziekenhuizen te wijzen op en te informeren over de verantwoordelijkheden van hun rol als opdrachtgever bij *investigator-initiated* onderzoek, zoals deze voortvloeien uit de wet- en regelgeving (met betrekking tot medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen) onder andere ten aanzien van een deugdelijke opzet (*design*) van het onderzoek, het opstellen van een gedegen onderzoeksprotocol en de uitvoering van het onderzoek in de deelnemende centra.

3.6.2 Richtlijnen melding ernstige ongewenste voorvallen

In de PROPATRIA-studie was niet duidelijk beschreven op welke wijze (zowel naar vorm als naar inhoud) ernstige ongewenste voorvallen moesten worden gemeld aan de DSMC en aan de oordelende METC, met als gevolg dat deze niet (tijdig) bekend waren bij de DSMC en de METC. Voor geneesmiddelenonderzoek is de melding van ernstige ongewenste voorvallen vastgelegd in wetgeving en richtlijnen. Voor niet-geneesmiddelenonderzoek is de melding van ernstige ongewenste voorvallen nu niet duidelijk in de wet verankerd; vanuit het oogpunt van patiëntveiligheid is een duidelijke wettelijke regeling hiervoor zeer gewenst.

Daarnaast zou de overheid de indiening van voornoemde meldingen bij de oordelende METC op een gestructureerde wijze middels efficiënte en gebruikervriendelijke ICT-systemen moeten faciliteren, zodat de verplichting de meldingen naar de oordelende METC te sturen niet leidt tot verhoging van de administratieve lasten voor onderzoekers en bedrijven. De ICT-systemen moeten ook een tijdige inhoudelijke beoordeling van deze meldingen door de oordelende METC mogelijk maken, zodat wanneer nodig snel ingegrepen kan worden. Voorkómen moet worden dat de indiening van de meldingen van ernstige ongewenste voorvallen leidt tot een onacceptabele verhoging van de werklast bij de oordelende METC.

De meldprocedure voor de DSMC dient vastgelegd worden in het onderzoeksprotocol door de opdrachtgever en deze dient gecontroleerd te worden door de METC.

3.6.3 Proefpersonenverzekering bij multicenteronderzoek

De regels voor het afsluiten van een proefpersonenverzekering voor multicenteronderzoek zouden nader tegen het licht gehouden moeten worden. Gestreefd moet worden naar een eenvoudige regeling waarbij - ter voorkoming van onnodige bureaucratie, vertragingen en misverstanden - één proefpersonenverzekering wordt afgesloten voor alle centra in Nederland die aan de betreffende studie deelnemen, zoals al gebruikelijk is voor commerciële multicenter geneesmiddelenstudies. Ook is het zinvol om alter-

natieven te onderzoeken, bijvoorbeeld een centraal geregelde dekking voor alle Nederlandse patiënten en gezonde vrijwilligers in medisch-wetenschappelijk onderzoek.

3.7 Vervolgacties IGZ, VWA en CCMO

De IGZ en de VWA hebben met de geïnspecteerden (opdrachtgever, onderzoekslocaties en producent van het onderzoeksproduct) afspraken gemaakt over hoe tekortkomingen die in dit onderzoek zijn geconstateerd, worden opgeheven. Zij zullen erop toezien dat deze afspraken worden geëffectueerd. De voortgang en evaluatie van dit toezichttraject zullen in 2010 plaatsvinden en worden niet in dit rapport behandeld.

De CCMO zal er op toezien dat de erkende METC's de aanbevelingen implementeren.

4 Resultaten

De resultaten van het onderzoek door de IGZ, CCMO en VWA laten zien dat de PROPATRIA-studie op een aantal punten niet volgens de geldende wet- en regelgeving en bestaande *best practices* is opgezet, getoetst en uitgevoerd. De belangrijkste tekortkomingen zijn in dit hoofdstuk beschreven. In dit rapport ligt de nadruk op de geconstateerde tekortkomingen om hieruit lessen voor het medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen in Nederland te trekken. Er wordt in dit rapport niet ingegaan op de wetenschappelijke waarde van de studie en de zaken die wel goed verlopen zijn binnen de studie. De afzonderlijke inspectierapporten en het CCMO-rapport zijn opgenomen als bijlagen bij dit rapport (bijlagen 2a-d). In verband met de vertrouwelijke informatie inzake bedrijfs- en fabricagegegevens kan het rapport over de productie-locatie van het onderzoeksproduct niet openbaar gemaakt worden.

4.1 Beschrijving van de PROPATRIA-studie

4.1.1 Karakterisering van de studie

De PROPATRIA-studie betreft een onderzoek dat door een academisch onderzoeker is geïnitieerd (*investigator-initiated*). Het betreft een multicenteronderzoek waarbij de erkende METC in het UMC Utrecht als oordelende METC is opgetreden. Veertien andere METC's, voor iedere instelling één, hebben het onderzoek getoetst voor de lokale uitvoerbaarheidverklaring die de Raad van Bestuur/directie van de instelling moet afgeven voor deelname. Het onderzoeksdoel zoals vermeld in het goedgekeurde onderzoeksprotocol luidt: "*Onderzoeken of profylactische toediening van orale probiotica aan mensen met een voorspeld ernstige acute pancreatitis (AP) leidt tot een vermindering van het aantal infectieuze complicaties in het beloop van AP.*"

De functies binnen de PROPATRIA-studie zijn in de terminologie van de WMO^[16]:

- Opdrachtgever/Verrichter: Raad van Bestuur van het ziekenhuis dat in het Algemeen Beoordelings- en Registratieformulier als opdrachtgever is aangemerkt.
- Onderzoeker/Uitvoerder: de (hoofd)onderzoeker per locatie waar de studie plaatsvindt.
- Onderzoekscoördinator: degene die in het Algemeen Beoordelings- en Registratieformulier en het onderzoeksprotocol dusdanig is aangemerkt, veelal werkzaam bij de opdrachtgever.

4.1.2 Karakterisering van het onderzoeksproduct als levensmiddel

Op basis van de in 2003 geldende regelgeving hebben de onderzoekers en de oordelende METC het product aangemerkt als levensmiddel. Deze classificatie wordt in dit onderzoeksrapport gevolgd. Derhalve is het geldende wetgevingskader de WMO 1998 (Staatcourant 161), de Warenwetregeling hygiëne van levensmiddelen (14 december 1995), het Warenbesluit hygiëne van levensmiddelen en aanpalende wetgeving van toepassing (bijlage 1).

[16] In de terminologie van de ICH-GCP is dit:

- De verrichter is tevens de *sponsor*.
- De uitvoerder is de (*principal*) *investigator*.

4.2 Kwaliteit van de inhoud van het onderzoeksprotocol

De opzet en de beschrijving van de studie in het onderzoeksprotocol vertoonde voor een aantal onderwerpen tekortkomingen. De meldprocedures voor de ernstige ongewenste voorvallen waren niet volgens de bestaande *best practices*. De taken, verantwoordelijkheden en procedures van de *Data Safety and Monitoring Committee* (DSMC) waren niet helder beschreven. De informatie voor de proefpersonen was te optimistisch van toon. De informatie over het onderzoeksproduct was onvoldoende. Het meldformulier en de meldprocedure van ernstige ongewenste voorvallen waren niet volgens de standaarden die hiervoor gebruikelijk zijn in medisch-wetenschappelijk onderzoek.

4.3 Toetsing van het onderzoeksprotocol

Uit het onderzoek van de CCMO blijkt dat bij de toetsing door de erkende METC zowel inhoudelijk, procedureel als administratief tekortkomingen zijn te constateren. Zo heeft de oordelende METC van de opdrachtgever van het onderzoek onvoldoende informatie ontvangen over het onderzoeksproduct. Ook heeft de opdrachtgever verzuimd de rationale voor de keuze van de zeven^[17] beoogde bacteriestammen en de gekozen dosis op te nemen in het onderzoeksprotocol; de METC had daar om moeten vragen. Daarnaast had de METC moeten aandringen op een meer terughoudende toonzetting in de schriftelijke proefpersoneninformatie. De opdrachtgever heeft verzuimd zorg te dragen voor de proefpersonenverzekering in één van de deelnemende centra; de oordelende METC had dit moeten constateren. De omschrijving van ernstige ongewenste voorvallen, de meldprocedure van deze gebeurtenissen en de beoordeling van deze informatie door de DSMC waren onvoldoende vastgelegd in het onderzoeksprotocol. De oordelende METC had moeten aandringen op duidelijkheid omtrent deze zaken. Dat geldt ook voor het vastleggen van duidelijke procedures en beslisregels ten aanzien van de interim-analyse door de DSMC in het onderzoeksprotocol.

4.4 Proefpersooninformatie

In tegenstelling tot het onderzoeksprotocol vermeldde de informatiefolder voor proefpersonen dat er geen bijwerkingen van probiotica (in het algemeen) bekend zijn. In het onderzoeksprotocol stond echter een aantal bijwerkingen van probiotica. Zo gaf het onderzoeksprotocol aan dat er enige pathogene werking kon optreden als gevolg van lactobacillen^[18]; de proefpersooninformatiefolder vermeldde dat er geen bijwerkingen bekend zijn. In deze proefpersooninformatiefolder stond expliciet vermeld dat probiotica levende en ongevaarlijke bacteriestammen zijn die van nature in diverse yoghurt-, kwark-, en kaasproducten aanwezig zijn; hierbij werden ook merknamen van consumentenproducten genoemd. Echter, deze genoemde consumentenproducten bevatten niet dezelfde bacteriestammen als het in de studie gebruikte onderzoeksproduct en zijn ten onrechte als vergelijkbare producten genoemd.

[17] Bij de uitvoering van de studie zijn uiteindelijk zes bacteriestammen gebruikt.

[18] Er staat bijvoorbeeld vermeld op pagina 13 van het onderzoeksprotocol: "De meeste probiotische stammen worden gezien als commensale micro-organismen zonder pathogene werking. Toch zijn gevallen gerapporteerd van endocarditis, bacteriëmie en leverabces als gevolg van lactobacillen."

4.5 Kwaliteit en toepassing van het onderzoeksproduct

Ten tijde van het indienen van het onderzoek en bij de uitvoering is het product door de onderzoekers aangemerkt als levensmiddel. Door de geïnspecteerden was voorafgaand aan de start van de studie contact opgenomen over het onderzoeksproduct met zowel de VWA als de IGZ. Dit contact betrof de aanmelding van het onderzoeksproduct (Ecologic 641) bij de VWA als dieetvoeding voor medisch gebruik conform artikel 9 lid 1 van de Warenwetregeling Dieetvoeding voor medisch gebruik. Ook de oordelende METC had destijds de classificatie als levensmiddel in haar beoordeling gehanteerd. De IGZ, CCMO en VWA hebben deze classificatie gevolgd in hun onderzoek.

De VWA en IGZ hebben geconstateerd dat de specificatie van het onderzoeksproduct onvoldoende is geweest. Er was niet vooraf op alle batches van het onderzoeksproduct een analyse uitgevoerd; ook was niet alle documentatie inzake de gebruikte grondstoffen aanwezig. Hierdoor was het niet duidelijk welk product de proefpersonen nu precies toegediend hebben gekregen. Ook was ten tijde van de studie de specifieke samenstelling van het onderzoeksproduct op stamniveau niet bekend bij de opdrachtgever en de onderzoekers.

Bij aanvang van het onderzoek was onvoldoende bekend over de veiligheid en de werkzaamheid van het onderzoeksproduct in diermodellen en proefpersonen voordat het product werd toegepast in de placebo-gecontroleerde PROPATRIA-studie; dit bleek ook uit het onderzoeksprotocol. Dit was de verantwoordelijkheid van de opdrachtgever, en ook van de onderzoeker. De keuze voor de samenstelling van het probioticamengsel was met name gebaseerd op *in vitro* data. Er waren bij de start van de PROPATRIA-studie nog geen studies in gezonde vrijwilligers uitgevoerd. De kennis over het onderzoeksproduct en de *in vitro* data waren voornamelijk bij een werknemer van de producent met een nulaanstelling bij het UMC Utrecht aanwezig en niet bij de hoofdonderzoeker en opdrachtgever van de studie.

De VWA heeft geconstateerd dat de risicoanalyse in het aanwezige Hazard Analysis Critical Control Point (HACCP) document onvoldoende was voor de productie van het onderzoeksproduct. Deze risicoanalyse behandelde slechts de standaardprocessen die binnen het bedrijf werden verricht. De specifieke processen voor de productie van klinisch proefmateriaal werden hierdoor niet geadresseerd, met als gevolg dat voor deze (afwijkende) processen geen risicoanalyse was gedaan.

Van de drie gebruikte placebobatches in de studie is in één van de geanalyseerde batches een significante vervuiling met melkzuurbacteriën vastgesteld. De oorzaak van deze vervuiling is niet met zekerheid te achterhalen, maar ligt óf in het productieproces óf in het verpakkingsproces.

4.6 De uitvoering van de studie

Bij meerdere deelnemende centra (5 van de 15) is geconstateerd dat er patiënten zijn geïnccludeerd in de studie voordat de lokale uitvoerbaarheidverklaringen van de Raden van Bestuur/directies van de deelnemende centra en het nadere positieve besluit van de oordelende METC om het centrum toe te voegen verkregen was. Omdat er lokaal soms wijzigingen in de proefpersooninformatie waren aangebracht (bijvoorbeeld aanpassing van de verzekeringsparagraaf) is het mogelijk dat de proefpersoon niet de correcte

proefpersooninformatie voor dat centrum heeft ontvangen. Ook is het mogelijk dat proefpersonen onverzekerd waren doordat de METC-goedkeuring nog niet verkregen was. De proefpersonenverzekering treedt officieel pas in werking als het onderzoek daadwerkelijk is goedgekeurd; een verzekeraar gaat uit van een studie die verricht wordt volgens een onderzoeksprotocol dat is goedgekeurd door de oordelende METC.

De gegevens die verzameld werden tijdens de studie werden genoteerd in een zogenaamd *Case Report Form*, een formulier dat specifiek voor de studie ontwikkeld was om de relevante gegevens op een handzame en gestandaardiseerde wijze te verzamelen. De IGZ heeft geconstateerd dat het *Case Report Form* niet geanonimiseerd was, maar ook voor de opdrachtgever herleidbaar tot patiënten. Hierdoor is de privacy van de proefpersonen onvoldoende beschermd geweest.

Ook heeft de IGZ geconstateerd dat ontbrekende gegevens uit het *Case Report Form* van de onderzoekslocaties zijn aangevuld door personen werkzaam bij de opdrachtgever of door de onderzoekscoördinator door raadpleging van de brongegevens. Het *Case Report Form* werd na ontvangst op de locatie van de opdrachtgever, het UMC Utrecht, nog aangevuld en gewijzigd zonder dat de lokale hoofdonderzoeker van de twee geïnspecteerde locaties hiervan op de hoogte werd gesteld. Zo heeft de coördinerende onderzoeker zelfstandig op de onderzoekslocaties een aantal uitkomstmaten op basis van de medische dossiers opnieuw gescoord, zonder dat deze door de lokale onderzoeker werden geaccordeerd. Er was ook geen eindcontrole uitgevoerd door de hoofdonderzoeker op de definitieve onderzoeksresultaten. Doordat de hoofdonderzoekers van twee onderzoekslocaties te weinig controle hadden over de gegevens in de *Case Report Forms*, voldoet dit aspect van de PROPATRIA-studie niet aan redelijkerwijs te stellen eisen aan de uitvoering van wetenschappelijk onderzoek.

4.7 De taken en verantwoordelijkheden van de opdrachtgever

Bij *investigator-initiated* onderzoek wordt de Raad van Bestuur of directie van het universitair medisch centrum of ziekenhuis van de hoofdonderzoeker voor de studie door de wet als opdrachtgever aangemerkt. De hierbij behorende taken en verantwoordelijkheden moeten hierbij goed en zorgvuldig vervuld worden. Bij de PROPATRIA-studie heeft de opdrachtgever onvoldoende toegezien op de kwaliteit van de uitvoerend klinisch onderzoekers, de opzet van de studie en de vastlegging daarvan in het onderzoeksprotocol, alsook de uitvoering van het onderzoek op de diverse deelnemende onderzoekslocaties. Ook had de opdrachtgever verzuimd ervoor zorg te dragen dat voor alle deelnemende centra een goede proefpersoonverzekering was afgesloten en ook of de instellingsleiding van deze centra een lokale uitvoerbaarheidverklaring had getekend. Daarnaast heeft de opdrachtgever niet toegezien op de kwaliteit van het onderzoeksproduct, bijvoorbeeld door een audit bij de producent uit te voeren.

4.8 Het melden van ernstige ongewenste voorvallen in relatie tot de veiligheid

Toen de interimanalyse^[19] werd besproken waren er 20 sterfgevallen in de studie opgetreden. Tot dan toe had de DSMC slechts twee meldingen van ernstige ongewenste voorvallen (*Serious Adverse Events; SAE's*) ontvangen. Er is geen navraag gedaan door de opdrachtgever en de onderzoeker over het niet altijd en tijdig melden van deze ernstige ongewenste voorvallen aan de DSMC, dan wel de oordelende METC. Dit terwijl het evalueren en melden van ernstige ongewenste voorvallen een verantwoordelijkheid van zowel de opdrachtgever als onderzoeker is.

Tijdens het onderzoek werden 31 van de in totaal 33 sterfgevallen door de onderzoeker en opdrachtgever niet tijdig gemeld als ernstige ongewenste voorvallen, noch aan de opdrachtgever (door de onderzoeker), noch aan de oordelende METC (door de opdrachtgever). Andere ernstige ongewenste voorvallen binnen de studie zoals het optreden van een herseninfarct bij een patiënt, zijn in het geheel niet gemeld.

De interimanalyse is niet conform het onderzoeksprotocol uitgevoerd, in die zin dat de statistische testen wel zijn uitgevoerd maar niet geïnterpreteerd zijn volgens het onderzoeksprotocol. Naast de stopcriteria zoals in het onderzoeksprotocol benoemd, maakte de DSMC gebruik van gegevens die voor het toepassen van de stopregels niet benoemd waren, namelijk de scheve verdeling van IC-opname binnen 72 uur. Deze gegevens zijn relevant voor de interpretatie van de uitkomst van de stopregel. Door de DSMC werd de beslissing genomen om de studie te continueren. Hierbij waren twee van de vijf commissieleden aanwezig, de overige leden werden achteraf geconsulteerd. Op dit moment discussiëren wetenschappers over de correctheid van de gebruikte statistische toetsen.

[19] Op twee vooraf vastgestelde momenten binnen de studie heeft een statistische analyse plaatsgevonden, namelijk de interimanalyse na inclusie van 184 patiënten en de eindanalyse na de inclusie van 296 patiënten. Het doel van de interimanalyse is om te beoordelen of de studie niet reeds een statistisch significant behandelingsresultaat laat zien, dan wel dat de studie dusdanig slechte resultaten of bijwerkingen laat zien dat deze gestaakt moet worden of dat er geen positief effect meer verwacht kan worden.

Summary

Early 2008 the unexpectedly negative results of a clinical study (the 'PROPATRIA study') were made public. This study had examined the effects of the administration of a probiotics mixture to patients suffering from predicted severe acute pancreatitis. Upon the presentation of the results, it was noted that the mortality rate among the trial subjects who had received the probiotics mixture – produced especially for this study – was significantly higher (24 of 152) than in the control group that had received a placebo (9 of 144). This prompted a joint investigation of the design, approval and conduct of the PROPATRIA study by the competent authorities in the Netherlands: the Health Care Inspectorate (IGZ), the Central Commission on Research Involving Human Subjects (CCMO) and the Food and Consumer Product Safety Authority (VWA).

The primary objective of the investigation was to establish whether the PROPATRIA study had been designed, approved and conducted in accordance with all extant legislation and best practices. It was also investigated whether the negative outcomes of the study could be attributed to any shortcomings identified. In addition to answering these questions, the final report of the investigation presents general recommendations with regard to conducting responsible clinical trials involving human subjects in the Netherlands.

The investigation detected a number of major shortcomings in the design, approval and conduct of the PROPATRIA study. The Propatria study was an investigator-initiated trial which makes the Executive Board of University Medical Center Utrecht, being the sponsor of the study, responsible for design and conduct of the clinical study. A major finding is that, in the capacity of sponsor of the Propatria study, the Board had failed to meet some of its responsibilities to the terms of the *Wet Medisch-Wetenschappelijk Onderzoek* (WMO – Medical Research Involving Human Subjects Act).

The investigation by the competent authorities did not establish any direct causal link between the non-compliance to legal requirements and the unexpectedly increased mortality rate in patients receiving the investigational probiotics mixture. Nevertheless, it is concluded that more could have been done to protect the safety of the subjects involved if a more critical approach to the assessment and reporting of the adverse events had been applied. All serious adverse events should have been reported promptly to the Data and Safety Monitoring Committee (DSMC), which should have had clear instructions and procedures at its disposal. Had this been the case, the DSMC would have been able to play a crucial and active role in ensuring the safety of the patients involved.

The investigation by the competent authorities resulted in a number of recommendations aimed at improving the quality of scientific medical research involving human subjects in the Netherlands. Alongside increased awareness of all legislative requirements and full compliance with those requirements, certain other structural improvements can and should be made. The IGZ, CCMO and VWA call for introducing a formal legal requirement to report any and all serious adverse events to the responsible Ethics Committee (METC – *medisch-ethische toetsingscommissie*), as is already the case for clinical trials with medicinal products. Even in the absence of such a legal requirement, study sponsors, DSMCs and METCs must ensure that clear and efficient reporting procedures are in place in the interests of patient safety. Study sponsors must

ensure that the participating organizations have adequate insurance coverage for all subjects (to be verified by the responsible METC). The study sponsor must also establish an appropriate research structure for clinical studies, whereby its own tasks and responsibilities, as well as those of all research staff, are clearly defined in accordance with current legislative requirements.

BIJLAGE 1 Wetgevingskader

- Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, Stb. 1998, 161 (laatstelijk gewijzigd 12 juni 2008).
- Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, Stb 2003, 266.
- Regeling toezicht WMO (Besluit van 28 februari 2001, Stcrt. 43).
- Richtlijn van de centrale commissie medisch wetenschappelijk onderzoek (CCMO) inzake de toetsingsprocedure multicenteronderzoek (Richtlijn toetsingsprocedure multicenteronderzoek, Stcrt. 13 december 2000, 242).
- Richtlijn van de CCMO inzake de deskundigheidseisen van (WMO-) leden van medisch-ethische toetsingscommissies van 13 december 2001 (Stcrt. 5 februari 2002, 25).
- Richtlijn van de CCMO inzake het gebruik algemeen formulier voor medisch-ethische beoordeling- en registratie (ABR- formulier) van 13 december 2001 (Stcrt. 9 januari 2002, 6).
- EU-GCP Richtsnoer inzake Good Clinical Practice voor het onderzoek met geneesmiddelen in de Europese Gemeenschap (CPMP/ICH/135/95), wordt vermeld in artikel 55, vierde lid, onder c van het Besluit bereiding en aflevering van farmaceutische producten, Stb. 1977, 538 (hierna: BBA). Het BBA is een uitvoeringsbesluit van de Wet op de geneesmiddelenvoorziening, Stb. 1958, 408.
- Wet bescherming persoonsgegevens, Stb. 2000, 302.
- Wet op de geneeskundige Behandelingsovereenkomst, Stb. 1994, 837.
- Wet op de Geneesmiddelenvoorziening, Stb. 1958, 408 (vervallen per 1 juli 2007)
- Geneesmiddelenwet Stb. 2007, 93.
- Warenwetregeling hygiëne van levensmiddelen (WHL) (in het bijzonder Art. 30) (ten tijde van de goedkeuring van de studie tot aan januari 2006).
- Verordening (EG) 852/2004 (inzake levensmiddelenhygiëne) (in het bijzonder artikel 5) en de Raad van 29 april 2004 inzake levensmiddelenhygiëne, *PbEU* L 130 van 30 april 2004 waarvan de strafbaarstelling en de aanwijzing van de bevoegde autoriteit via het Warenwetbesluit hygiëne van levensmiddelen is geregeld (vanaf 1 januari 2006).

BIJLAGE 2a CCMO-rapport over de toetsing van de PROPATRIA-studie door de erkende Medisch Ethische Toetsingscommissie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht

Beschikbaar via www.ccmo.nl

BIJLAGE 2b Inspectierapport van onderzoek bij de opdrachtgever en onderzoekslocatie A

Beschikbaar via www.igz.nl

BIJLAGE 2c Inspectierapport van onderzoek bij de onderzoekslocatie B

Beschikbaar via www.igz.nl

BIJLAGE 2d Inspectierapport van onderzoek bij de onderzoekslocatie C

Beschikbaar via www.igz.nl

www.igz.nl
www.vwa.nl

December 2009