

Ministerie van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 20350 2500 EJ Den Haag

Aan de Raden van Bestuur en directies  
van de Universitair Medische Centra en  
de Ziekenhuizen

Bezoekadres:  
Parnassusplein 5  
2511 VX Den Haag  
T 070 340 79 11  
F 070 340 78 34  
www.minvws.nl

**Ons kenmerk**  
PG/E 2988581

**Bijlagen**

**Uw brief**

Datum 8 april 2010

Betreft verantwoordelijkheid bij medisch-wetenschappelijk onderzoek

*Correspondentie uitsluitend  
richten aan het retouradres  
met vermelding van de datum  
en het kenmerk van deze  
brief.*

Geachte Raden van Bestuur en directies,

Het rapport van de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ), de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) en de Voedsel en Warenautoriteit (VWA) over de probioticastudie vormt voor mij aanleiding mij tot u te wenden.

De IGZ, de CCMO en de VWA (hierna te noemen 'de toezichthouders') doen aan mij namelijk de aanbeveling de Raden van Bestuur en directies van universitair medische centra en van ziekenhuizen te informeren over de wettelijk taken en verantwoordelijkheden bij medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen. Daartoe dient deze brief.

### **Resultaten probioticastudie**

Twee jaar geleden werd bekend dat er in een klinisch-wetenschappelijk onderzoek met patiënten met een ernstige acute alvleesklierontsteking sprake was van een verhoogde sterfte bij de proefpersonen van de groep die het onderzoeksmiddel toegediend hadden gekregen. Het betrof een onderzoek naar de vraag in hoeverre deze patiënten baat hebben bij de toediening van een probioticamengsel. De studie wordt ook aangeduid als PROPATRIA-studie<sup>1</sup>.

Voor de toezichthouders vormde deze slechte uitkomst van de studie aanleiding voor een onderzoek naar de opzet, de toetsing en de uitvoering van de studie. Op 17 december 2009 is het rapport "Onderzoek naar de PROPATRIA-studie. Lessen voor het medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen in Nederland" ([www.igz.nl](http://www.igz.nl)) uitgebracht en naar de Tweede Kamer gezonden samen met het "Rapport over de toetsing van de PROPATRIA-studie" van de CCMO ([www.ccmo.nl](http://www.ccmo.nl)).

Het onderzoek heeft geleid tot de conclusie dat ten aanzien van de opzet, toetsing en uitvoering van de studie belangrijke tekortkomingen zijn geconstateerd. Echter uit de tekortkomingen kan geen oorzakelijk verband met de onverwacht hoge sterfte in de probioticagroep worden afgeleid.

Wel zijn de toezichthouders van mening dat uit het onderzoek belangrijke lessen voor de toekomst zijn te trekken. Daarop ligt dan ook de nadruk in het overkoepelend rapport van de toezichthouders.

<sup>1</sup> *Probiotica profylaxe bij patiënten met voorspeld ernstige acute pancreatitis: een dubbelblinde, gerandomiseerde, multicenter studie (PROPATRIA)*

Hoewel er geen oorzakelijk verband kan worden afgeleid uit de tekortkomingen, baart het feit dat er belangrijke tekortkomingen zijn geconstateerd mij zorgen.

Ik heb er waardering voor dat het rapport zich met een set aanbevelingen in belangrijke mate focust op de toekomst en dat de toezichthouders zich daarmee ten doel hebben gesteld de kwaliteit van het medisch-wetenschappelijk onderzoek in Nederland op een hoger niveau te brengen.

Ons kenmerk  
PG/E 2988581

Ik schrijf u deze brief omdat het rapport ook aanbevelingen bevat die zich richten tot de opdrachtgevers van wetenschappelijk onderzoek en omdat mij werd aanbevolen u te informeren over uw wettelijke taken en verantwoordelijkheden bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen.

### **Aanbevelingen voor Raden van Bestuur en directies**

U realiseert zich misschien niet altijd wat uw positie is als een onderzoeker in uw instelling het initiatief neemt medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen uit te voeren (*investigator-initiated* onderzoek), soms in samenwerking met andere ziekenhuizen. U bent dan formeel opdrachtgever en (dus) verrichter in termen van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). In het vervolg van deze brief spreek ik van opdrachtgever.

Het rapport noemt in hoofdstuk 3 een groot aantal taken en verantwoordelijkheden voor u, Raden van Bestuur en directies, als opdrachtgever van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Daarbij worden in eerste instantie drie thema's genoemd (§ 3.2), namelijk 'Taken en verantwoordelijkheden' (§ 3.2.1), 'Kwaliteitssysteem en goede infrastructuur' (§ 3.2.2) en 'Kennis van wetgeving en status onderzoeksproduct' (§ 3.2.3). Vervolgens wordt nog gewezen op de verantwoordelijkheid van de opdrachtgever voor de kwaliteit van het onderzoeksproduct (§ 3.5).

#### *Taken en verantwoordelijkheden*

Ik wil u erop wijzen dat u zich als opdrachtgever moet vergewissen van uw wettelijke taken en verantwoordelijkheden en deze zorgvuldig moet uitvoeren. Dit houdt in dat de opdrachtgever moet toezien op de kwaliteit van de uitvoerende onderzoekers, op de opzet van de studie en de vastlegging daarvan in het onderzoeksprotocol, en op de uitvoering van het onderzoek op de diverse onderzoekslocaties.

Verder moet de opdrachtgever zorgen voor een proefpersonenverzekering voor alle proefpersonen in alle deelnemende centra, dan wel ervoor zorgen dat alle deelnemende instellingen een goede proefpersonenverzekering hebben afgesloten.

Ook moet de opdrachtgever nagaan of de instellingsleiding van deze centra een lokale uitvoerbaarheidsverklaring heeft getekend. Bovendien moet de opdrachtgever toezien op de kwaliteit van het onderzoeksproduct.

#### *Kwaliteitssysteem en goede onderzoeksinfrastructuur*

Ik wil u attenderen op uw verantwoordelijkheid zorg te dragen voor een goede onderzoeksinfrastructuur voor klinisch onderzoek. Hieronder valt een kwaliteitssysteem voor het opzetten en uitvoeren van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Verder betekent een goede infrastructuur dat klinisch onderzoekers in staat moeten zijn een goede wetenschappelijke vraagstelling te formuleren en een deugdelijk onderzoeksprotocol op te stellen waarmee de vraagstelling beantwoord kan worden. Dit vereist een gedegen (bij-)scholing,

onder meer op het gebied van de methodologie. Ik hecht grote waarde aan dit laatste aspect omdat de proefpersonen er vanuit moeten kunnen gaan dat hun bijdrage zal kunnen leiden tot een toename van de medische kennis en (op termijn) een verbetering van de gezondheidszorg. Ik zal daarom de CCMO verzoeken samen met de erkende Medisch-Ethische Toetsingscommissies (METC's) bij de toetsing van onderzoeksprotocollen meer nadruk te leggen op het aspect van de methodologie.

Ons kenmerk  
PG/E 2988581

Verder moeten de klinisch onderzoekers goed op de hoogte zijn van procedures rond het tijdig melden van ernstige ongewenste voorvallen en bijwerkingen. Om de onderzoekers daarbij van dienst te zijn is de zogenaamde *template research protocol* op de CCMO-website onlangs uitgebreid met aanwijzingen en uitleg over de juiste meldprocedures. Onderzoekers die deze template gebruiken om hun onderzoeksprotocol op te stellen, worden 'automatisch' gewezen op de juiste aanpak voor het melden. Tevens is de webportal *ToetsingOnline* onlangs uitgebreid waardoor het melden van deze voorvallen en bijwerkingen nu eenvoudig via internet gedaan kan worden. Onderzoekers hebben via deze webportal voortaan ook een goed overzicht van alle meldingen binnen hun studie.

Gelet op al deze voordelen ga ik ervan uit dat de meldingen in het vervolg digitaal zullen plaatsvinden. Als onverhoopt zou blijken dat veel meldingen toch niet digitaal worden ingediend, zal ik dit door middel van de ministeriële regeling wettelijk afdwingbaar kunnen maken, als de wet ter wijziging van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen waarvoor nu een wetsvoorstel bij de Tweede Kamer ligt, in werking is getreden.

Voorts wil ik u erop wijzen dat u als opdrachtgever van medisch-wetenschappelijk onderzoek, als dat aan de orde is, erop toe dient te zien dat een deskundige en onafhankelijke Data and Safety Monitoring Committee (DSMC) wordt ingesteld en dat de specifieke opdracht, taken en verantwoordelijkheden van deze commissie worden vastgelegd in een zogenaamde DSMC-charter. Op de website van de CCMO is hiervoor een leidraad geplaatst aan de hand waarvan klinisch onderzoekers een DSMC-charter kunnen opstellen. Verder is de CCMO bezig met een aanpassing van de standaardindeling van het onderzoeksdoosier waarin een subsectie zal komen voor de DSMC. Onderzoekers kunnen voorafgaand aan de indiening van het onderzoeksdoosier met behulp van de standaardindeling snel zien of hun onderzoeksdoosier volledig is. Zij worden daarbij tevens geattendeerd op de eventuele noodzakelijkheid van een DSMC. Op 16 december 2009 heeft de CCMO in een brief de erkende METC's nader over de DSMC geïnformeerd.

Ten slotte is van belang dat de onderzoeksgegevens in een gevalideerde databank worden vastgelegd en dat de statistische analyse onder begeleiding van een geschoolde statisticus worden uitgevoerd.

#### *Kennis van wetgeving en status onderzoeksproduct*

De status van het onderzoeksproduct bepaalt welke wet- en regelgeving van toepassing is. Zo kan er sprake zijn van een geneesmiddel, een medisch hulpmiddel, een *advanced therapy medicinal product*, of een levensmiddel. Afhankelijk van de status kunnen naast de WMO de Geneesmiddelenwet, de Wet op medische hulpmiddelen, de Warenwet, de ICH-GCP<sup>2</sup> en Good Manufacturing

<sup>2</sup> Medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen moet uitgevoerd worden in overeenstemming met de International Conference on Harmonisation (ICH) / WHO Good Clinical Practice standaarden.

Practice (GMP) en HACCP<sup>3</sup> van toepassing zijn. Overigens is ongeacht de formele status van het onderzoeksproduct een gedegen inhoudelijke beoordeling van het onderzoeksproduct van groot belang voor de veiligheid van de proefpersoon.

**Ons kenmerk**  
PG/E 2988581

Vanzelfsprekend dienen de klinisch onderzoekers op de hoogte te zijn van de geldende wet- en regelgeving voor het mensgebonden onderzoek. Deelname van onderzoekers aan de zogenoemde BROK-cursus verdient dan ook aanbeveling.

*Kwaliteit en informatie onderzoeksproduct*

De opdrachtgever moet controleren of aan de wettelijke vereisten voor het onderzoeksproduct is voldaan. De onderzoeker moet zich, zonodig gedelegeerd aan de ziekenhuisapotheker, vergewissen van de kwaliteit van het product, maar u bent eindverantwoordelijk. Voorts is het van belang dat u zich ervan bewust bent dat u als opdrachtgever ook de eindverantwoordelijkheid draagt voor volledige productinformatie in het onderzoeksprotocol. Uiteraard is de onderzoeker zelf verantwoordelijk voor het verstrekken van de volledige en juiste productinformatie.

Ik vertrouw erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Met vriendelijke groet,  
de Minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport,

dr. A. Klink

---

<sup>3</sup> Hazard Analysis Critical Control Points (zie voetnoot blz. 13 van het IGZ, CCMO en VWA rapport "Onderzoek naar de PROPATRIA-studie. Lessen voor het medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen in Nederland").