



***Rapport over de toetsing van de PROPATRIA-studie door de
Medisch Ethische ToetsingsCommissie van het
Universitair Medisch Centrum Utrecht***

Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO)
Postbus 16302
2500 BH Den Haag
I: www.ccmo.nl
E: ccmo@ccmo.nl

november 2009

Voorwoord

De *Randomized Controlled Trial* (RCT) wordt algemeen gezien als de meest betrouwbare wetenschappelijke onderzoeksmethode in de geneeskunde. Zij wordt toegepast om bijvoorbeeld twee therapieën te vergelijken in een poging de beste behandeling voor een ziekte te vinden. Een RCT wordt òf open uitgevoerd (alle betrokkenen weten wie welke behandeling krijgt), of enkelblind (de arts weet het, de proefpersoon niet) òf dubbelblind (noch de arts, noch de proefpersoon weet wie wat krijgt).

In een RCT wordt de nieuwe behandeling vergeleken met òf de bestaande behandeling (om te zien of de nieuwe therapie betere resultaten geeft), òf met een placebo (om te zien of de nieuwe behandeling überhaupt wat doet). Een dubbelblind onderzoek waarbij proefpersonen door het lot (*random*) verdeeld worden in een groep die de nieuwe behandeling krijgt en een groep die een placebo krijgt, geldt als meest valide opzet voor een betrouwbaar resultaat en geeft de minste kans op beïnvloeding door storende factoren van buitenaf.

Het uitvoeren van een RCT wordt algemeen gezien als ethisch verantwoord als er “*equipoise*” bestaat, dat wil zeggen dat er bij de behandelaars twijfel bestaat welke van twee mogelijke behandelingen de voorkeur verdient.

Het Utrechtse PROPATRIA-onderzoek betrof een placebogecontroleerde RCT die dubbelblind werd uitgevoerd. Er bestonden aanwijzingen dat probiotica een heilzaam effect zouden kunnen hebben, maar er waren onvoldoende gegevens uit klinisch onderzoek bij mensen met acute pancreatitis (alvleesklierontsteking) om de waarde van probiotica-toediening aan deze ernstig zieke patiënten objectief te kunnen beoordelen. Onderzoekers van het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMC Utrecht) kwamen daarom in 2003 met een voorstel voor een RCT die in vijftien Nederlandse ziekenhuizen (multicentrisch) uitgevoerd zou gaan worden met als doel te onderzoeken of probiotica een gunstig effect hebben bij de behandeling van ernstig zieke pancreatitispatiënten, van wie zonder ingrijpen 10 tot 20% binnen korte tijd zou overlijden. Het onderzoeksvoorstel werd getoetst en goedgekeurd door de Medisch Ethische ToetsingsCommissie (METC) van het UMC Utrecht.

Op 23 januari 2008, meteen na afloop van het onderzoek, meldden de onderzoekers dat er sprake was van een verhoogde sterfte in de groep die (zo bleek na het breken van de code) probiotica toegediend had gekregen.

Dit rapport bericht over het onderzoek dat de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) instelde naar de toetsing door de METC van het UMC Utrecht van het oorspronkelijke onderzoeksvoorstel, de amendementen, de gemelde bijwerkingen en de voortgangsrapportages van de PROPATRIA-studie.

Prof dr G Koëter, voorzitter CCMO

Inhoudsopgave

Voorwoord

Verklaring gebruikte afkortingen en begrippen

Samenvatting

1. Algemene inleiding
 - 1.1. Verhoogde sterfte PROPATRIA-studie
 - 1.2. CCMO als toezichthouder en taakafbakening met IGZ
 - 1.3. Aanpak CCMO-onderzoek
 - 1.4. Taken en verantwoordelijkheden bij klinisch onderzoek
 - 1.5. Wettelijk kader
 - 1.6. Opbouw van het CCMO-rapport
 - 1.7. Overig

Deel I Feitelijke beschrijving van de METC-toetsing van de PROPATRIA-studie

2. Toetsing PROPATRIA-studie door de METC UMC Utrecht
 - 2.1. Taken en verantwoordelijkheden
 - 2.2. De inhoudelijke METC-toetsing
 - 2.2.1. Onderzoeksprotocol en classificatie onderzoeksproduct
 - 2.2.2. Proefpersoneninformatie en *informed consent* procedure
 - 2.2.3. Verzekeringsaspecten
 - 2.2.4. Amendementen
 - 2.2.5. Bijwerkingen, voortgangsrapportages en eindrapportage
 - 2.3. Procedurele en administratieve aspecten van de METC-toetsing
 - 2.3.1. *Attendance* in METC-vergaderingen
 - 2.3.2. Verslaglegging van METC-vergaderingen
 - 2.3.3. Vastlegging METC-besluiten

Deel II Beoordeling van de METC-toetsing van de PROPATRIA-studie

3. Beoordeling van de METC-toetsing PROPATRIA-studie door de CCMO
 - 3.1. Beoordeling taken en verantwoordelijkheden
 - 3.2. Beoordeling van de inhoudelijke METC-toetsing
 - 3.2.1. Probioticapreparaat
 - 3.2.2. Opzet studie
 - 3.2.3. Proefpersoneninformatie en *informed consent* procedure
 - 3.2.4. Verzekeringsaspecten
 - 3.2.5. Inhoudelijke amendementen
 - 3.2.6. Bijwerkingen, voortgangsrapportages en eindrapportage
 - 3.3. Beoordeling van de procedurele en administratieve aspecten van de METC-toetsing
 - 3.3.1. *Attendance* in METC-vergaderingen
 - 3.3.2. Verslaglegging van METC-vergaderingen
 - 3.3.3. Vastlegging METC-besluiten

4. Conclusies

5. Aanbevelingen

Verklaring gebruikte afkortingen en begrippen

ABR	Algemeen Beoordelings en Registratieformulier; formulier dat voor ieder WMO-plichtig onderzoek ingevuld moet worden door de onderzoeker en/of opdrachtgever (verrichter) van het onderzoek. De oordelende METC controleert de inhoud van het formulier en geeft geen goedkeuring aan een onderzoeksdossier wanneer het ABR-formulier foutief is ingevuld. Eén en ander is geregeld in de CCMO-richtlijn ABR-formulier.
Amendement	Wijziging van het onderzoeksdossier nadat het oorspronkelijke dossier is goedgekeurd. Onderscheid wordt gemaakt tussen inhoudelijke amendementen (bijv. wijziging van de opzet van de studie) en amendementen waarmee bijvoorbeeld een nieuw centrum (ziekenhuis) wordt toegevoegd aan de studie. In beide gevallen moet de oordelende METC de voorliggende documenten toetsen en een formeel besluit nemen (goed-/afkeuren).
Apache II score	<i>Acute Physiology And Chronic Health Evaluation</i> ; een gebruikte systematiek voor de beoordeling van de ernst van de aandoening bij ernstig zieke patiënten op een <i>Intensive Care</i> afdeling.
Awb	Algemene wet bestuursrecht. Geeft regels die gelden voor een bestuursorgaan waarin geregeld wordt op welke wijze een bestuursorgaan moet werken, zoals iom de beginselen van behoorlijk bestuur. De Awb is van toepassing op een (door de CCMO) erkende METC. Het oordeel van een erkende METC over een onderzoeksdossier is op basis van de Awb een voor beroep vatbaar besluit.
<i>Best practice</i>	Bij <i>best practices</i> staat de praktijkervaring, de evaluatie van handelen en resultaat, tijdige bijsturing en gangbaarheid in de beroepsgroep centraal. Uitgangspunt bij de <i>best practices</i> is het feit dat een bepaalde procedure, methode of techniek effectiever is om een bepaald resultaat te halen dan een andere.
CCMO	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (formele naam: Centrale Commissie Medisch-Wetenschappelijk Onderzoek); de taken van de CCMO volgen uit de WMO en betreffen oa het erkennen van METC's, het beoordelen van de geschiktheid van kandidaatleden voor een erkende METC, het toezicht op de erkende METC's, het registreren van de METC-besluiten met bijbehorende ABR-formulieren van al het WMO-plichtig onderzoek en het opstellen van bindende richtlijnen ten aanzien van de werkzaamheden van de erkende METC's.
CCMO-register	Register met daarin de METC-besluiten en kerngegevens van al het beoordeeld WMO-plichtig onderzoek.
DB	Dagelijks Bestuur (in dit rapport van de METC van het UMC Utrecht)
DSMC	<i>Data and Safety Monitoring Committee</i> ; commissie van deskundigen die aangesteld wordt door de opdrachtgever (verrichter) met als doel

	de bijwerkingen tijdens een klinisch studie te beoordelen en zonodig te besluiten de studie voortijdig te beëindigen.
GCP	<i>Good Clinical Practice</i> ; set van regels waarin is vastgelegd op welke wijze klinisch geneesmiddelenonderzoek wordt uitgevoerd.
GLP	<i>Good Laboratory Practice</i> ; set van regels waarin is vastgelegd op welke wijze laboratoriumexperimenten worden uitgevoerd.
GMP	<i>Good Manufacturing Practice</i> ; set van regels waarin is vastgelegd op welke wijze een geneesmiddel geproduceerd wordt.
HACCP	<i>Hazard Analysis of Critical Control Points</i> ; systeem waarmee de kwaliteit van de productie van voedingsmiddelen bewaakt wordt.
IGZ	Inspectie voor de Gezondheidszorg.
<i>Informed Consent</i>	Geïnformeerde toestemming. Voorafgaande aan deelname aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek moet de proefpersoon mondeling en schriftelijk geïnformeerd worden over o.a. de aard, risico's en belasting van het onderzoek. Zonder de geïnformeerde toestemming, kan de proefpersoon niet deelnemen aan het wetenschappelijk onderzoek. Bij proefpersonen die zelf niet in staat zijn toestemming te geven (minderjarigen en wilsonbekwamen) kunnen naasten (bijv. ouders, volwassen kinderen) deze geïnformeerde toestemming verlenen. De wijze waarop geïnformeerde toestemming wordt gevraagd dient te worden vastgelegd in het onderzoeksprotocol.
METC	Medisch Ethische Toetsingscommissie.
Multicenteronderzoek	Een klinisch onderzoek dat volgens één en hetzelfde onderzoeksprotocol, maar op meer dan één locatie en dientengevolge ook door meer dan één onderzoeker wordt uitgevoerd.
Multicenterrichtlijn	CCMO-richtlijn waarin de toetsingprocedure van onderzoek dat in meer dan één Nederlands centrum (ziekenhuis) wordt uitgevoerd, is vastgelegd. Deze richtlijn was geldig van 1 januari 2001 tot 1 mei 2004. Hierna werd de richtlijn vervangen voor de Richtlijn Externe Toetsing (RET). In beide richtlijnen is vastgelegd dat slechts één erkende METC een wettelijke oordeel (besluit) geeft over een WMO-plichtig onderzoek.
Onderz. coördinator	Degene die namens de opdrachtgever (verrichter) de activiteiten van de aan het onderzoek deelnemende Nederlandse centra (ziekenhuizen) in het kader van de toetsing van het onderzoeksdossier en de uitvoering van het onderzoek coördineert.
Proefpersoon	Gezond persoon of patiënt die meedoet aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek. In dit rapport zijn alle proefpersonen patiënten lijdend aan een ernstige en acute vorm van alveesklierontsteking.
Randomisatie	Het op basis van toeval verdelen van de proefpersonen in twee groepen waarbij één groep proefpersonen het te onderzoeken middel krijgen en de andere groep een nepmiddel (placebo).
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i> ; onderzoeksmethode in de geneeskunde waarbij getracht wordt de vraag te beantwoorden of een bepaalde behandeling (bijvoorbeeld met een geneesmiddel) werkzaam is. Het

	<p>resultaat van de te testen behandeling wordt vergeleken in een experimentele en een controlegroep. De verdeling van de proefpersonen over de groepen wordt door het lot bepaald.</p>
Referent	<p>Lid van de CCMO of METC dat een (schriftelijk) advies opstelt over een onderzoeksdossier ter voorbereiding van de plenaire commissievergadering.</p>
RET	<p>Richtlijn Externe Toetsing; CCMO-richtlijn waarin de procedure voor de toetsing van onderzoek dat in meer dan één Nederlands centrum (ziekenhuis) wordt uitgevoerd, is vastgelegd. De RET is de opvolger van de multicenterrichtlijn en trad op 1 mei 2004 in werking. De RET kent een overgangstermijn; onderzoeksdossiers die vóór 1 mei 2004 zijn ingediend bij een erkende METC worden nog volgens de procedure uit de multicenterrichtlijn getoetst. Belangrijk verschil tussen beide richtlijnen is het feit dat in de multicenterrichtlijn (het secretariaat van) de METC een ondersteunende rol heeft voor de onderzoeker bij het verzamelen van de zogenaamde uitvoeringsverklaringen van de deelnemende centra. In de RET is dit de verantwoordelijkheid van de opdrachtgever (verrichter).</p>
SAE	<p><i>Serious Adverse Event</i>; ernstig ongewenst voorval. Begrip dat mn gebruikt wordt bij geneesmiddelenonderzoek ongeacht of het voorval mogelijk gerelateerd is aan het toegediende onderzoeksmiddel. De volgende gebeurtenissen vallen onder dit begrip: elke ongewenst medisch voorval dat (a) de dood tot gevolg heeft, (b) levensbedreigend is, (c) ziekenhuisopname of verlenging van opname noodzakelijk maakt, (d) tot blijvende of ernstige invaliditeit / arbeidsongeschiktheid leidt, of (e) een aangeboren afwijking / geboortefwijking is.</p>
SOP	<p><i>Standard Operating Procedure</i>; document waarin een werkproces of procedure is beschreven en de taken en verantwoordelijkheden van medewerkers en partijen zijn vastgelegd. Sinds 1 juli 2006 beschikken alle erkende METC's over SOP's waarin de werkwijze ten aanzien van de beoordeling en verwerking van onderzoeksdossiers is vastgelegd.</p>
Verrichter	<p>Opdrachtgever van klinisch onderzoek. Is oa verantwoordelijk voor het verkrijgen van een positief besluit van een erkende METC en dient zorg te dragen voor een deugdelijke verzekering voor de proefpersonen in het onderzoek.</p>
Verzekering	<p>De verzekering als bedoeld in artikel 7, eerste lid, van de WMO die de door het wetenschappelijk onderzoek veroorzaakte schade door dood of letsels van de proefpersoon dekt, ook wel aangeduid als (WMO-) proefpersonenverzekering.</p>
Verzekeringsbesluit	<p>Het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen van 1 september 2003 dat nadere regels bevat ter zake van de proefpersonenverzekering als bedoeld in artikel 7, eerste lid, van de WMO.</p>
VWA	<p>Voedsel en Waren Autoriteit; agentschap van het ministerie van VWS dat zich bezighoudt met voedselveiligheid en productveiligheid. Was voorheen de Keuringsdienst van Waren</p>

UMC Utrecht	Universitair Medisch Centrum Utrecht.
WMO	Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen; in werking getreden in 1999. Op 1 maart 2006 trad de gewijzigde WMO in werking waarin een aantal extra bepalingen is opgenomen voor het uitvoeren en toetsen van geneesmiddelenonderzoek.
ZBO	Zelfstandig bestuursorgaan; nadat een METC is erkend door de CCMO, is zij een zelfstandig bestuursorgaan met een onafhankelijke oordeelsvorming en met eigen bevoegdheden (dwz los van de instelling waarvan zij deel uitmaakt). Met de beoordeling van onderzoeksdossiers voert de erkende METC een overheidstaak uit en zijn – onder meer - de bepalingen uit de Algemene wet bestuursrecht (Awb) van toepassing.

Samenvatting

Op 23 januari 2008 maakte het UMC Utrecht bekend dat er sprake was van een verhoogde sterfte bij patiënten lijdend aan een acute en ernstige vorm van alveesklierontsteking die in het kader van een medisch-wetenschappelijk onderzoek een probioticapreparaat toegediend hadden gekregen. Het betrof de studie *Probiotica profylaxe bij patiënten met voorspeld acute ernstige pancreatitis: een dubbelblinde, gerandomiseerde, multicenter studie (PROPATRIA)*, van onderzoekers uit het UMC Utrecht die in de periode vanaf eind 2003 tot eind 2007 in vijftien Nederlandse ziekenhuizen werd uitgevoerd. Het onderzoeksprotocol was in 2003 beoordeeld en goedgekeurd door de erkende Medisch Ethische Toetsingscommissie (METC) van het UMC Utrecht.

Naar aanleiding van deze gebeurtenis zijn de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ), de Voedsel en Waren Autoriteit (VWA) en de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) een onderzoek gestart. De CCMO heeft onderzocht of de oordelende METC van het UMC Utrecht haar toetsingstaak naar behoren heeft uitgevoerd. In dit rapport doet de CCMO verslag van haar bevindingen.

Het CCMO-rapport bestaat uit twee delen. Deel I geeft een feitelijke beschrijving van de toetsing door de METC. Deel II bevat de beoordeling van de feiten uit het eerste deel, inclusief conclusies en enkele aanbevelingen. In beide delen is een onderscheid gemaakt tussen enerzijds de inhoudelijke en anderzijds de administratieve en procedurele aspecten van de toetsing door de METC.

Uit het onderzoek van de CCMO blijkt dat bij die toetsing zowel inhoudelijk, procedureel als administratief kanttekeningen zijn te plaatsen. Zo heeft de METC van de opdrachtgever (verrichter) van het onderzoek, de raad van bestuur van het UMC Utrecht, onvoldoende informatie ontvangen over het onderzoeksproduct; de commissie had daar om moeten vragen. Daarnaast had de METC moeten aandringen op een meer terughoudende toonzetting van de schriftelijke proefpersoneninformatie. De opdrachtgever (verrichter) heeft verzuimd zorg te dragen voor de proefpersonenverzekering in één van de deelnemende centra; de METC had dit moeten constateren. Een omschrijving van ernstige ongewenste voorvallen, de meldprocedure van deze gebeurtenissen en de beoordeling van deze informatie door de *Data and Safety Monitoring Committee* (DSMC) waren onvoldoende vastgelegd in het onderzoeksprotocol. De METC had moeten aandringen op duidelijkheid omtrent deze zaken. Dat geldt ook voor het vastleggen van duidelijke procedures en beslisregels van de interimanalyse door de DSMC in het onderzoeksprotocol.

Het is mogelijk dat de studie bij een kritischer toetsing ook zou zijn goedgekeurd, maar het is aannemelijk dat er dan een grotere waakzaamheid zou zijn geweest. Nu heeft tot op het laatste moment de veronderstelling geleefd dat het om een onschuldig onderzoeksmiddel ging.

Naar aanleiding van haar onderzoek komt de CCMO met een aantal aanbevelingen om de toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen te verbeteren.

1. Algemene inleiding

1.1. Verhoogde sterfte PROPATRIA-studie

Op woensdag 23 januari 2008 maakte het UMC Utrecht bekend dat er sprake was van een verhoogde sterfte bij de patiënten die in het kader van een medisch-wetenschappelijk onderzoek een probioticapreparaat toegediend hadden gekregen.¹ Het onderzoek betrof de studie *Probiotica profylaxe bij patiënten met voorspeld ernstige acute pancreatitis: een dubbelblinde, gerandomiseerde, multicenter studie (PROPATRIA)*. In dit rapport zal deze studie aangehaald worden als de PROPATRIA-studie.² Op 14 februari 2008 verscheen in het vaktijdschrift *the Lancet*³ de wetenschappelijke publicatie over de bevindingen van de PROPATRIA-studie. Eerder publiceerden de onderzoekers het studieprotocol met daarin de opzet van het onderzoek in het vaktijdschrift *BMC Surgery*.⁴

De CCMO heeft onderzocht of de Medisch Ethische Toetsingscommissie (METC) van het UMC Utrecht ten aanzien van de bovengenoemde PROPATRIA-studie⁵ haar toetsingstaak naar behoren heeft uitgevoerd. In dit rapport wordt verslag gedaan van de bevindingen van dit onderzoek.

1.2. CCMO als toezichthouder en taakafbakening met IGZ

Ingevolge artikel 24 van de *Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen* (WMO) heeft de CCMO een toezichthoudende taak ten aanzien van het functioneren van de door haar erkende METC's. Daarnaast kent de WMO in artikel 28 een algemeen toezichthoudende rol toe aan de IGZ. Tussen beide toezichthouders is in 2005 een afbakening afgesproken van hun respectievelijke rol bij het houden van toezicht.⁶ Kort samengevat komt deze afbakening erop neer dat de CCMO toezicht houdt op de door haar erkende METC's en de IGZ op de uitvoering van het onderzoek in de praktijk. Bij incidenten waarbij zowel een erkende METC als onderzoekers en bedrijven zijn betrokken, werken IGZ en CCMO samen.

Bij de PROPATRIA-studie is naast de oordelende METC sprake van meerdere betrokkenen. In onderling overleg hebben IGZ en CCMO afgesproken dat de CCMO zal onderzoeken hoe de erkende METC van het UMC Utrecht haar toetsingstaak heeft uitgevoerd. De IGZ richt zich met name op de uitvoering van het klinisch onderzoek in de praktijk.

1.3. Aanpak CCMO-onderzoek

¹ Persbericht UMC Utrecht dd 23-01-08

² Deze studie is bij de CCMO geregistreerd onder nummer P03.1573L.

³ MGH Besselink *et al.* Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *the Lancet* online 14 February 2008.

⁴ MGH Besselink *et al.*, Probiotic prophylaxis in patients with predicted severe acute pancreatitis (PROPATRIA): design and rationale of a double-blind, placebo-controlled randomised multicenter trial (ISCTN38327949). *BMC Surgery* 2004, 4:12.

⁵ Bij de beoordeling door de CCMO van de toetsing van de PROPATRIA-studie door de METC van het UMC Utrecht is uitgangspunt geweest het onderzoeksprotocol zoals dit op 8 augustus 2003 bij de METC van het UMC Utrecht ter beoordeling is ingediend.

⁶ Zie brief staatssecretaris Ross-Van Dorp aan de Tweede Kamer dd 15-08-2005 p 8-9, Tweede Kamer, vergaderjaar 2004-2005, 29 963, nr.2

De CCMO heeft bij schrijven van 28 januari 2008 de METC van het UMC Utrecht verzocht om toezending van het volledige onderzoeksdossier.⁷ Op 4 februari 2008 ontving de CCMO een cd-rom met daarop meer dan 200 documenten die tezamen het METC-dossier van de PROPATRIA-studie vormen. Tijdens de plenaire CCMO-vergadering van 14 februari 2008 heeft een eerste bespreking over de aanpak van het CCMO-onderzoek plaatsgevonden waarbij een aantal primaire aandachtspunten is gedefinieerd. Ter voorbereiding van deze vergadering is een viertal CCMO-leden gevraagd op te treden als referent en een schriftelijk advies over die punten op te stellen. Deze (en andere) punten zijn besproken tijdens de plenaire CCMO-vergadering van 13 maart 2008. In de plenaire vergadering van 10 april 2008 zijn enkele andere aspecten nader besproken. Opnieuw is aan vier commissieleden gevraagd een schriftelijk advies over deze aspecten op te stellen. Tijdens de vergadering van 12 juni 2008 zijn de bevindingen verder bediscussieerd en gerubriceerd. Het conceptrapport werd besproken tijdens de plenaire CCMO-vergadering van 14 augustus 2008. De commentaren van de commissieleden voor wat betreft het concept deel I en II zijn verwerkt, waarna op 21 augustus 2008 de CCMO het concept deel I met de feitelijke bevindingen naar de METC van het UMC Utrecht heeft gestuurd ter correctie op eventuele feitelijke onjuistheden. Op 17 september 2008 heeft de CCMO de reactie van de METC van het UMC Utrecht ontvangen. De METC is bij schrijven dd 9 oktober 2008⁸ in de gelegenheid gesteld om gehoord te worden. Van deze mogelijkheid heeft de METC geen gebruik gemaakt⁹. Nadien is een aantal maal overleg geweest met IGZ en VWA en heeft de CCMO haar rapport afgerond.

Vanwege privacy-overwegingen heeft de CCMO waar mogelijk vermeden te verwijzen naar individuele METC-leden en medewerkers van het METC-secretariaat. In plaats daarvan wordt verwezen naar functies die de personen hebben bekleed, bijv. METC-voorzitter, METC-referent 1, METC-secretaris ed.

Gaande het proces is er nauw overleg geweest met de IGZ en VWA over de afstemming van de onderzoeken en de uitwisseling van de bevindingen.

1.4. Taken en verantwoordelijkheden bij klinisch onderzoek

Bij het opzetten, uitvoeren en toetsen van WMO-plichtig klinisch onderzoek zijn diverse partijen betrokken. Voor het onderhavige onderzoek is het van belang de verschillende taken en verantwoordelijkheden kort te schetsen. De opdrachtgever¹⁰ (de verrichter) van het onderzoek is verantwoordelijk voor het verkrijgen van een positief besluit van één erkende METC en dient tevens zorg te dragen voor een proefpersonenverzekering die voldoet aan de daaraan gestelde wettelijke eisen.¹¹

⁷ CCMO-brief dd 28 januari 2008 (kenmerk CCMO08.0184/MK)

⁸ CCMO-brief dd 9 oktober 2008 (kenmerk CCMO08.2074/HE)

⁹ E-mail METC UMC Utrecht aan de CCMO dd 30 oktober 2008

¹⁰ Opdrachtgever of verrichter in de zin van de WMO. In dit rapport wordt hierna de term opdrachtgever gebruikt.

¹¹ WMO artikel 7, eerste lid spreekt over *zorg dragen* door de verrichter van de proefpersonenverzekering. Dit betekent niet dat de verrichter zelf de proefpersonenverzekering dient af te sluiten. Hij is wel verantwoordelijk voor het feit dat voor alle proefpersonen een verzekering is afgesloten.

Daarnaast kent de wet taken en verantwoordelijkheden toe aan de onderzoeker (uitvoerder) van het onderzoek. Hij is onder andere verantwoordelijk voor het terstond informeren van de proefpersonen en de oordelende METC wanneer het onderzoek 'een verloop neemt dat in noemenswaardige mate voor de proefpersoon ongunstiger is dan in het onderzoeksprotocol is voorzien'.¹² Tevens draagt de uitvoerder er zorg voor dat voordat het onderzoek start alle co-onderzoekers en andere medewerkers aan de studie zijn ingelicht over de aard en het doel van het onderzoek.¹³

Bij iedere studie kan het voorkomen dat het effect van een onderzoeksmiddel onverwacht groot is of dat de bijwerkingen onverwacht sterk zijn. In beide gevallen is voortzetting van het onderzoek niet acceptabel. In het eerste geval omdat dan ernstig zieke patiënten een nuttige behandeling wordt onthouden en in het tweede geval omdat de patiënten dan aan van te voren niet verwachte risico's blootgesteld worden en de risico-baten balans van het onderzoek negatief uitvalt. In sommige gevallen volstaat het om het onderzoek volledig af te maken alvorens dergelijke onverwachte effecten kunnen worden vastgesteld, maar zeker als een behandeling aanleiding kan geven tot het vermijden of juist doen toenemen van ernstige en onomkeerbare effecten zoals sterfte, is het monitoren en beoordelen van de effecten tijdens de uitvoering van de studie van belang. Deze tussentijdse beoordeling kan niet door de onderzoekers worden verricht. Zij weten immers niet welke patiënten welke behandeling hebben gekregen. Daarom kiest de opdrachtgever vaak voor een kleine onafhankelijke commissie (*Data and Safety Monitoring Committee*; DSMC) die de gegevens op vooraf vastgestelde momenten beoordeelt. Bij de DSMC is op voorhand niet bekend welk effect een bepaalde behandeling heeft. Soms wordt er gekozen voor blinding van de commissie. Strikt genomen is deblinding niet noodzakelijk, omdat het niet uitmaakt welke van de behandelingen een onverwacht groot negatief effect heeft. Ook een behandeling met placebo die aanzienlijk slechter is dan de experimentele behandeling moet niet aan te veel mensen worden gegeven.

Een belangrijk probleem is dat als er bij een bepaalde steekproef voortdurend wordt gekeken er gemakkelijk gereageerd kan worden op door het toeval veroorzaakte grote effecten. Als er bijvoorbeeld kort na het begin van de studie (na de eerste tien van de 100 benodigde patiënten) twee patiënten zijn overleden in de placebogroep en één in de behandelde groep zou de DSMC een reductie van mortaliteit met 50% waarnemen. Het zal duidelijk zijn dat de schatting in dat geval uiterst onbetrouwbaar is en pas voldoende betrouwbaarheid heeft bij completeren van de studie. De beslissing om te stoppen wegens 'bewezen' effectiviteit of toxiciteit moet dus behoudend worden genomen. Daarvoor is in het onderzoeksprotocol een statistische paragraaf opgenomen met een zogenaamde stopregel.

1.5. Wettelijk kader

Op het opzetten, uitvoeren en toetsen van klinisch onderzoek zijn meerdere regelingen van toepassing. Hier wordt volstaan met een korte opsomming van de meest relevante regelgeving.

¹² WMO artikel 10, eerste lid

¹³ WMO artikel 13

Het wettelijk kader wordt gevormd door de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) van 26 februari 1998, het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen van 23 juni 2003¹⁴, de Richtlijn toetsing multicenter-onderzoek van 11 december 2000 (hierna te noemen: Multicenterrichtlijn), de Richtlijn gebruik algemeen formulier voor medisch-ethische beoordeling en registratie van 13 december 2001 (ook te noemen: Richtlijn ABR-formulier) en de Algemene wet bestuursrecht (Awb).

In de PROPATRIA-studie kregen proefpersonen in het kader van een wetenschappelijk onderzoek met mensen een probiotica-preparaat of een nepmiddel (placebo) toegediend. Daarmee werden de proefpersonen in het kader van de studie onderworpen aan (onderzoeks-)handelingen, waardoor de studie onder de reikwijdte van de WMO valt. Een WMO-plichtig onderzoek kan alleen uitgevoerd worden wanneer een door de CCMO erkende METC het onderzoeksdossier heeft goedgekeurd.¹⁵ De beoordeling geschiedt op de grondslag van de paragrafen 2 en 3 van de WMO, waarbij de beoordelende METC in elk geval toetst aan de hand van de criteria uit artikel 3 van de WMO en controleert of de proefpersoon middels de schriftelijke proefpersoneninformatie juist zal worden geïnformeerd over het doel, de aard en de risico's van het onderzoek. Tevens controleert de oordelende METC of de opdrachtgever heeft zorggedragen voor een deugdelijke verzekering voor alle proefpersonen in de studie. Voor ieder onderzoeksdossier geeft slechts één erkende METC een wettelijk oordeel. Dat is ook het geval bij een zogeheten multicenteronderzoek; te weten onderzoek dat in meer dan één centrum of ziekenhuis in Nederland wordt uitgevoerd. De wijze van toetsing van multicenteronderzoek is door de CCMO geregeld in de Richtlijn toetsing multicenter-onderzoek (geldig van 1 januari 2001 tot 1 mei 2004) en daarna met ingang van 1 mei 2004 in de Richtlijn Externe Toetsing van de CCMO.¹⁶

De PROPATRIA-studie is beoordeeld door de METC van het UMC Utrecht. Deze METC werd door de CCMO op 19 november 1999 erkend en is daarmee bevoegd om als zelfstandig bestuursorgaan een bindend en onafhankelijk oordeel uit te spreken over onderzoeksdossiers.

1.6. Opbouw van het rapport

Het rapport bestaat (naast de algemene inleiding) uit twee delen. In het eerste deel wordt een feitelijke beschrijving gegeven van de toetsing van het onderzoeksdossier door de erkende METC van het UMC Utrecht. Deel twee bevat de beoordeling door de CCMO van de feiten uit het eerste deel. In beide delen is een onderscheid gemaakt tussen enerzijds de inhoudelijke en anderzijds de administratieve en procedurele aspecten van de toetsing door de METC. Ten slotte worden conclusies getrokken en volgen er enkele aanbevelingen.

1.7. Overig

¹⁴ Het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen trad in werking op 1 september 2003 en verving het Tijdelijke besluit verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen uit 1999.

¹⁵ Voor een beperkt aantal (bij wet vastgelegde) specifieke onderzoeksgebieden wordt de toetsing niet uitgevoerd door een erkende METC, maar door de CCMO.

¹⁶ Gezien de overgangsregeling van laatstgenoemde richtlijn geldt die richtlijn alleen voor onderzoek waarvan het protocol na 1 mei 2004 ter goedkeuring is voorgelegd aan een METC.

In dit rapport wordt steeds gesproken over proefpersonen die participeren in een wetenschappelijk onderzoek. In de PROPATRIA-studie zijn alle proefpersonen patiënten die lijden aan een ernstige vorm van acute alveesklierontsteking.

Deel I

Feitelijke beschrijving van de METC-toetsing van de PROPATRIA-studie

2. Toetsing PROPATRIA-studie door de METC UMC Utrecht

2.1. Taken en verantwoordelijkheden

Volgens de opgave in het door de METC goedgekeurde ABR-formulier bij de PROPATRIA-studie¹⁷ treedt het UMC Utrecht op als opdrachtgever van deze studie. Daarmee is de Raad van Bestuur van het UMC Utrecht eindverantwoordelijk voor de taken van de opdrachtgever bij deze studie. De arts-onderzoeker (onderzoekscoördinator) uit het UMC Utrecht heeft het ABR-formulier namens de opdrachtgever ondertekend en heeft de indiening van het onderzoeksdossier bij de METC van het UMC Utrecht verzorgd.

De Utrechtse hoofdonderzoeker heeft het voornoemde ABR-formulier ondertekend in de hoedanigheid van uitvoerder/onderzoekscoördinator van de PROPATRIA-studie. De METC van het UMC Utrecht treedt op als de toetsende METC die verantwoordelijk is voor het wettelijk bindende besluit over het onderzoeksdossier op grond van de WMO. De METC werkt in drie kamers, te weten kamer O, E en K. Het onderzoeksdossier is op 2 september 2003 besproken in de plenaire vergadering van kamer E van de METC UMC Utrecht.

2.2. De inhoudelijke METC-toetsing

2.2.1. Onderzoeksdossier en classificatie onderzoeksproduct

Bij brief van 7 augustus 2003 wordt het onderzoeksdossier¹⁸ ingediend en één dag later door de METC van het UMC Utrecht ontvangen.¹⁹ Volgens de opgave in het ABR-formulier zijn er nauwelijks tot geen risico's verbonden aan deelname aan het onderzoek.²⁰ In het onderzoeksprotocol wordt in paragraaf *Veiligheid* nader ingegaan op de risico's van het gebruik van probiotica.

Ter voorbereiding op de plenaire vergadering traden twee commissieleden op als referent en gaven een schriftelijk advies. METC-referent 1 maakt in zijn advies enkele kritische opmerkingen over de informatie in het ABR-formulier (het onderzoeksmiddel is zijns inziens als een geneesmiddel te beschouwen), over de fase van het onderzoek, over het onderzoeksprotocol (veiligheid probiotica in de gekozen setting) en over de proefpersoneninformatie (onderzoekers doen te lichtig over de risico's).²¹ METC-referent 2 maakt geen inhoudelijke opmerkingen over het onderzoeksprotocol.²²

Het onderzoeksdossier is door de commissie besproken op 2 september 2003. Het schriftelijke verslag van de vergadering spreekt van de intentie om tot een positief oordeel te komen, maar formuleert eerst nog wel een aantal vragen.²³ Daarbij volgt de

¹⁷ ABR-formulier PROPATRIA-studie getekend dd 06-08-03.

¹⁸ Het onderzoeksdossier bestaat uit een aanbiedingsbrief, onderzoeksprotocol versie 9, ABR-formulier getekend 06-08-03, een addendum van de METC bij het ABR-formulier 06-08-03, de schriftelijk informatie voor de patiënten versie 9, het toestemmingsformulier versie 9 en de vragenlijst Gastro-intestinale klachten.

¹⁹ Het onderzoeksdossier wordt door de METC van het UMC Utrecht intern geregistreerd onder nummer 03/169.

²⁰ Antwoord op vraag 29 uit het ABR-formulier: '*Nauwelijks tot geen risico's. Inbrengen van een voedingssonde is veilig en dit zou in de meeste gevallen ook buiten de studie gebeuren. Bloedafnamen zijn tijdens reguliere afnames. Risico's van mondwat en rectumkweek zijn nihil.*'

²¹ Advies METC-referent 1 voor de vergadering van 02 september 2003.

²² Advies METC-referent 2 voor de vergadering van 02 september 2003.

²³ Verslag van de vergadering van Kamer E van de METC van het UMC Utrecht dd 2 september 2003, p 9-10.

METC grotendeels de opmerkingen van METC-referent 1. De commissie vraagt onder andere:

- of het probioticapreparaat niet gezien moet worden als een geneesmiddel;
- om een zogeheten *Good Manufacturing Practice* (GMP)-verklaring over de zuiverheid en de reproduceerbaarheid van het probioticaproduct; en
- of de onderzoekers de effecten van de probiotica niet te rooskleurig inzien.

De commissie meldt dat infecties bekend zijn (endocarditis), hetgeen de vraag oproept of bij acute pancreatitis, de ziekte waaraan de participanten lijden, er extra risico's kunnen bestaan voor het optreden van infecties. Deze en andere vragen zijn op 10 september 2003 voorgelegd aan de onderzoekscoördinator (arts-onderzoeker).²⁴ Op 25 september 2003 ontving de METC een reactie op haar vragen. In zijn reactie geeft de onderzoekscoördinator onder meer aan dat probiotica geen geneesmiddelen zijn maar voedingsmiddelen.²⁵ Daardoor is naar zijn mening GMP niet van belang. Voor voedingsmiddelen zouden de HACCP-criteria gelden. Hij bericht dat de producent van het probioticamiddel, de firma Winlove Bio Industries bv, een door de Keuringsdienst van Waren²⁶ goedgekeurd HACCP-systeem heeft. Tevens meldt hij dat het product door een extern gecertificeerd laboratorium wordt geanalyseerd op de afwezigheid van pathogene bacteriën, gisten of schimmels. Als antwoord op de derde vraag geeft hij aan dat in de internationale literatuur onmiskenbaar consensus bestaat dat het gebruik van probiotica bij ernstig zieke patiënten absoluut veilig is. De onderzoekscoördinator erkent dat er gevallen van infecties zijn gerapporteerd die mogelijk te wijten zijn aan de probiotische stam *Lactobacillus rhamnosus*. Gemeld wordt dat deze stam niet gebruikt zal worden in de PROPATRIA-studie.

De reactie van de onderzoekscoördinator is besproken in de vergadering van het dagelijks bestuur (DB) van de METC van 30 september 2003. Volgens het verslag van deze DB-vergadering²⁷ heeft de ziekenhuisapotheker van de METC bevestigd dat het HACCP in de voedingsindustrie de equivalent is van GMP. Het DB accepteerde de uitleg van de onderzoekscoördinator, heeft zijn reactie niet voorgelegd aan de beide referenten, geen nadere vragen gesteld, en de gewijzigde documenten en het onderzoeksdossier goedgekeurd. Bij schrijven van 16 oktober 2003²⁸ heeft de METC het positieve oordeel verstuurd naar de onderzoekscoördinator, waarna de studie van start kon gaan in het UMC Utrecht. Voor de uitvoering in de overige centra (ziekenhuizen) is door het secretariaat van de METC van het UMC Utrecht bij de deelnemende centra een lokale uitvoerbaarheidverklaring aangevraagd. Deze centra zijn later middels een amendement aan de studie toegevoegd.

2.2.2. Proefpersoneninformatie en informed consent procedure

De procedure van de *informed consent* is vastgelegd in het onderzoeksprotocol²⁹ en bestaat uit mondelinge en schriftelijke informatie. De mondelinge informatie wordt verstrekt door de behandelaar. De METC van het UMC Utrecht beoordeelt de *informed*

²⁴ E-mail van de METC dd 10 september 2003 aan coördinerend onderzoeker met de METC-vraagbrief.

²⁵ Reactiebrief onderzoekscoördinator dd 25 september 2003.

²⁶ De Keuringsdienst van Waren is in 2002 opgegaan in de Voedsel en Waren Autoriteit.

²⁷ Verslag DB-vergadering 30 september 2003.

²⁸ Besluit dd 16 oktober 2003 (kenmerk AvG/mvdl/03/15844).

²⁹ Onderzoeksprotocol versie 9, 070803 hoofdstuk 8 pagina 18.

consent procedure zoals deze is vastgelegd in het onderzoeksprotocol, de schriftelijke proefpersoneninformatie en het toestemmingsformulier.

Uit de inclusie- en exclusiecriteria volgt dat men uitsluitend patiënten includeert van 18 jaar en ouder die wilsbekwaam zijn. Verder hanteert men als drempel een Apache II score van 8. Binnen 72 uur na het verschijnen van de symptomen leidend tot de betreffende score moet de randomisatie plaatsvinden. In de procedure is voor de proefpersoon geen extra bedenktijd vastgelegd, zodat de maximale bedenktijd 72 uur is. In de oorspronkelijk ingediende schriftelijke proefpersoneninformatie is geen informatie opgenomen over risico's en bijwerkingen³⁰. Naar aanleiding van de METC-vraagbrief is de proefpersoneninformatie aangepast en wordt er vermeld '*Er zijn geen bijwerkingen bekend.*'³¹ Het DB van de METC gaat akkoord met deze uitleg en met de aldus aangepaste proefpersoneninformatie.

2.2.3. Verzekeringsaspecten

Het is de taak van de opdrachtgever om er voor zorg te dragen dat voor alle proefpersonen een verzekering (ook wel WMO-proefpersonenverzekering genoemd) is afgesloten. De oordelende METC dient te controleren of deze verzekering voor alle deelnemende centra is geregeld. De METC mag zich daarbij baseren op de verklaringen die door de Raden van Bestuur van de deelnemende centra zijn afgegeven. Uit het METC-dossier blijkt dat de WMO-proefpersonenverzekering van het UMC Utrecht in eerste instantie alleen geldt voor de deelnemende proefpersonen in het UMC Utrecht. In het besluit van 16 oktober 2003 heeft de METC expliciet vermeld dat ieder deelnemend centrum zelf een proefpersonenverzekering dient af te sluiten. In verband daarmee heeft de METC ook in haar brieven met verzoek om lokale uitvoerbaarheidsverklaringen expliciet vermeld dat ieder centrum zelf zijn proefpersonenverzekering moet afsluiten. Later is het UMC Utrecht hierop teruggekomen en heeft de METC er mee ingestemd dat de proefpersonen uit twee deelnemende instellingen, te weten het St Elisabeth ziekenhuis³² en het ziekenhuis De Gelderse Vallei, onder de proefpersonenverzekering van het UMC Utrecht vallen.³³ In de besluiten waarmee de METC goedkeuring geeft aan de uitvoering van het onderzoek in het St Elisabeth ziekenhuis³⁴ en het ziekenhuis De Gelderse Vallei³⁵ wordt niet expliciet vermeld dat de proefpersonen uit deze centra onder de proefpersonenverzekering van het UMC Utrecht vallen. Uit het METC-dossier blijkt dat het secretariaat van de METC ondersteuning heeft verleend aan de onderzoekscoördinator bij het regelen van de verzekering voor de twee genoemde centra.³⁶ Voor de overige deelnemende centra geldt dat in acht van de twaalf gevallen uit de lokale uitvoerbaarheidsverklaring volgt, dat er een eigen proefpersonenverzekering voorhanden is. In vier gevallen bleek dit niet uit de stukken van het METC-dossier. Het betreft de centra VUmc, AMC, Canisius-Wilhelmina

³⁰ Proefpersoneninformatie versie 9, 060803.

³¹ Proefpersoneninformatie versie 10, 230903.

³² Rectificatiebrief METC UMC Utrecht dd 3 februari 2004 aan Raad van Bestuur/directie St Elisabeth ziekenhuis tav de lokale uitvoerbaarheidsverklaring.

³³ Rectificatiebrief METC UMC Utrecht dd 11 februari 2004 aan Raad van Bestuur/directie De Gelderse Vallei Ziekenhuis.

³⁴ METC-besluit dd 11 maart 2004.

³⁵ METC-besluit 16 februari 2004.

³⁶ E-mail correspondentie dd 05-02-2004 tussen de arts-onderzoeker en het secretariaat van de METC UMC Utrecht.

Ziekenhuis (CWZ) en het UMC St Radboud. Op 11 juni 2008³⁷ stuurde de voorzitter van de METC hierover op verzoek aanvullende informatie naar de CCMO. Uit deze stukken bleek dat in één deelnemend centrum, het Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, de directie van dit centrum er vanuit is gegaan dat de proefpersonenverzekering van het UMC Utrecht ook van toepassing was op de proefpersonen in het CWZ (ondanks de expliciete vermelding van de METC dat ieder centrum een eigen proefpersonenverzekering moest afsluiten). In de overige drie genoemde centra was een eigen proefpersonenverzekering afgesloten.

2.2.4. Amendementen

Na de initiële goedkeuring van het onderzoeksdossier voor de uitvoering van de studie in het UMC Utrecht, zijn middels amendementen een aantal wijzigingen van de studie voorgelegd aan de oordelende METC. In dit rapport wordt een onderscheid gemaakt tussen inhoudelijke amendementen en amendementen waarmee additionele centra (ziekenhuizen) worden toegevoegd aan de studie.

In totaal zijn vijf inhoudelijke amendementen aan de METC voorgelegd. De eerste vier amendementen zijn door de METC (na beoordeling in een vergadering van het DB) middels een nader besluit goedgekeurd.³⁸ Amendement 5 is in eerste instantie besproken in de DB-vergadering van 25 september 2007. Naar aanleiding van deze bespreking zijn nadere vragen gesteld aan de onderzoekscoördinator. Het aangepaste amendement en de reactie van de onderzoekscoördinator zijn uiteindelijk plenair besproken in de commissievergadering van 11 december 2007. Twee referenten zijn gevraagd een schriftelijk advies op te stellen. Beiden maakten een aantal kritische opmerkingen over het amendement.³⁹ De commissie heeft het amendement afgekeurd.⁴⁰ In totaal worden middels twaalf nadere besluiten veertien Nederlandse ziekenhuizen toegevoegd aan de studie⁴¹ zodat vanaf eind 2004 de studie in vijftien ziekenhuizen uitgevoerd kon worden.

³⁷ Brief METC UMC Utrecht dd 11-06-2008 met kenmerk AvG/08/11634

³⁸ Amendement 1 betreft een nieuw inclusiecriteria sepsis, toegevoegde IMRIE-score als inclusiecriteria (beoordeling DB dd 27-07-2004; nader positief besluit dd 18-08-2004), amendement 2 betreft een nevenstudie voorspellers acute pancreatitis (eerste bespreking DB 16-11-2004, tweede bespreking DB 14-12-2004; nader besluit positief dd 20-12-2004), amendement 3 betreft uitstel interim analyse en uitbreiden *sample size* (beoordeling DB dd 17-05-2005; nader besluit positief dd 19-05-2005), amendement 4 betreft een nevenstudie naar fecale darmflora; feces samples verzamelen (beoordeling DB dd 24-10-2006; nader besluit positief dd 02-11-2006), amendement 5 betreft een nevenstudie endo-echo (eerste bespreking in DB dd 25-09-2007, tweede bespreking in DB dd 30-10-07, derde bespreking in DB dd 06-11-2007; plenaire bespreking dd 11-12-2007; nader besluit negatief dd 21-12-2007).

³⁹ Advies METC-referent 2. Abusievelijk wordt vermeld dat het schriftelijk advies bedoeld is voor de vergadering van 2 september 2003.

⁴⁰ Nader besluit negatief dd 21-12-07.

⁴¹ Ziekenhuis Gelderse Vallei Ede (nader besluit dd 17-02-04), AMC Amsterdam, St Elisabeth Ziekenhuis Tilburg en St Antonius ziekenhuis Nieuwegein (nader besluit dd 11-03-04), AZG Groningen (nader besluit dd 15-03-04), ErasmusMC Rotterdam (nader besluit dd 16-03-04), Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis Nijmegen (nader besluit dd 07-04-05), LUMC Leiden (nader besluit dd 03-05-04), Medisch-Centrum Rijnmond-Zuid Rotterdam (nader besluit dd 26-05-04), Meander Medisch Centrum Amersfoort (nader besluit dd 27-05-04), AZM Maastricht (nader besluit dd 07-07-04), UMC St Radboud Nijmegen (nader besluit dd 24-08-04), VUmc Amsterdam (nader besluit dd 21-09-04) en Ziekenhuis Rijnstate Arnhem (nader besluit dd 15-12-04).

2.2.5. Bijwerkingen, voortgangsrapportages en eindrapportage

Op 3 maart 2005 is een eerste voortgangsrapportage door de METC ontvangen. Er zijn dan 99 patiënten in de studie geïnculdeerd en het overlijden van twee patiënten wordt in het rapport vermeld⁴². In beide gevallen kwam de *Data and Safety Monitoring Committee* (DSMC) bijeen. In het geval van de PROPATRIA-studie is voor de interim analyse gekozen voor een blinding van de DSMC. De commissie kreeg de gegevens weliswaar gerangschikt naar behandeling, maar zonder dat de behandeling benoemd was als actieve probiotica of placebo. Een verschil tussen de behandelingen kon dus worden geïnterpreteerd als positief of negatief ten aanzien van het effect van probiotica. Het reglement van de DSMC pleegt in de regel van te voren te worden vastgelegd. In het onderzoeksprotocol van de PROPATRIA-studie is in hoofdlijnen vermeld hoe de veiligheidscommissie is samengesteld en hoe zij haar werkzaamheden zal uitvoeren. De werkwijze van deze commissie wordt niet gedetailleerd beschreven in het onderzoeksprotocol. Er wordt niet beschreven of de DSMC bij de interim analyse de gegevens geblindeerd dan wel ongeblindeerd analyseert. Evenmin wordt helder geëxpliciteerd op basis van welke analyses en welke beslisregels de DSMC bij de interim analyse een besluit zal nemen de studie te staken of door te zetten.

Tijdens zijn eerste vergadering op 8 juni 2004⁴³ kwam de DSMC na inhoudelijke beoordeling van de gegevens van de overleden patiënt tot de conclusie dat een relatie van het onderzoeksmiddel met de SAE onwaarschijnlijk was, ook al kon zij niet worden uitgesloten. De DSMC oordeelde dat het verstandig was alle onderzoekers van de complicatie op de hoogte te brengen en hen te vragen attent te zijn op klinische tekenen van een paralytische ileus. De DSMC stelde dat indien er een verdenking is een buikfoto gemaakt moet worden in het kader van de studie. De DSMC kwam tot het advies dat de studie kon worden voortgezet, welk advies door de onderzoekers is overgenomen. Het bericht is door de METC voor kennisgeving aangenomen. Ook in haar tweede bijeenkomst op 28 april 2005⁴⁴ kwam de DSMC na een inhoudelijke beoordeling tot het advies dat de studie kon worden voortgezet. Wel adviseerde de DSMC om de studiegroep nogmaals, in een afzonderlijk bericht, te wijzen op het feit dat de hoeveelheid sondevoeding niet onderzoeksprotocollair aan bepaalde hoeveelheden diende te voldoen. De onderzoekers hebben het advies van de DSMC om de studie voort te zetten opgevolgd. De METC heeft het advies voor kennisgeving aangenomen.

Op 1 februari 2006 is de tweede voortgangsrapportage bij de oordelende METC ontvangen.⁴⁵ Op dat moment waren er 189 patiënten in de studie geïnculdeerd. In de voortgangsrapportage wordt gemeld dat in de studie tot dan toe één patiënt is overleden.⁴⁶ De tweede voortgangsrapportage wordt door de METC voor kennisgeving aangenomen.

⁴² Beide sterfgevallen worden door de onderzoekscoördinator per e-mail gemeld bij de METC van het UMC Utrecht; patiënt met code F01 op 26 april 2004 en patiënt met code C06 op 1 maart 2005.

⁴³ Het overlijden van patiënt met de code F01 werd besproken.

⁴⁴ Het overlijden van patiënt met de code C06 werd besproken. Abusievelijk wordt in het verslag genoteerd dat de bespreking plaatsvond op donderdag 29 april 2004.

⁴⁵ Voortgangsrapportage getekend dd 27-01-2006

⁴⁶ Volgens het voortgangsverslag betreft het patiënt met de code C06. Het overlijden van patiënt met code F01 is niet opgenomen in het voortgangsrapport.

Op 14 maart 2006 vond een derde vergadering plaats van de DSMC. Deze had betrekking op de interimanalyse. Bij de interimanalyse bleek dat de totale overall sterfte van twintig personen (11%) in de studie op dat moment overeen kwam met de verwachtingen voor deze groep ernstige zieken patiënten. De interimresultaten toonden voor 184 patiënten een tweemaal zo hoge sterfte in groep A als in groep B. Dit verschil was niet statistisch significant. De DSMC ging niet over tot deblinding en adviseerde opnieuw tot voortzetten van de studie. De onderzoekers hebben dit advies opgevolgd. De METC neemt het bericht voor kennisgeving aan.

Op 26 februari 2007 is een derde voortgangsrapportage bij de oordelende METC ontvangen.⁴⁷ Op dat moment waren er 290 patiënten in de studie geïncludeerd. Volgens het voortgangsverslag zijn er geen nieuwe SAE's/sterfgevallen opgetreden.⁴⁸ De rapportage is door de METC voor kennisgeving aangenomen. Op 29 oktober 2007 hebben de onderzoekers de voorzitter van de METC geïnformeerd over de resultaten complicaties en conclusies van de studie. De onderzoekers zeggen tijdens dit gesprek schriftelijke rapportage aan de METC toe.

Op 13 november 2007 is de vierde voortgangsrapportage (einde onderzoek) per e-mail bij de oordelende METC van het UMC Utrecht ingediend. Op dat moment waren er 298 patiënten in de studie geïncludeerd. Naast de twee eerder gemelde sterfgevallen, werd het overlijden van 31 patiënten gemeld. De onderzoekers lichten in deze rapportage toe waarom de 31 overleden patiënten niet eerder aan de METC waren gemeld. De METC verzoekt de onderzoekers op 15 november 2007 om de voortgangsrapportage te corrigeren voor wat betreft het aantal geïncludeerde patiënten omdat twee gerandomiseerde patiënten uiteindelijk niet participeerden in de studie. De voortgangsrapportage is besproken tijdens de DB-vergadering van 27 november 2007.⁴⁹ Bij brief dd 23 januari 2008 bevestigt de METC aan de onderzoekers dat de voortgangsrapportage van 22 november 2007 voor kennisgeving is aangenomen.

2.3. Procedurele en administratieve aspecten van de METC-toetsing

2.3.1. Attendance in METC-vergaderingen

Het onderzoeksdossier is tweemaal besproken in een plenaire METC-vergadering van kamer E. De eerste heeft plaatsgevonden op 2 september 2003. In deze vergadering zijn de door de CCMO deskundig bevonden verplichte disciplines arts en proefpersonenlid aanwezig. In de vergadering ontbreken een door de CCMO deskundig bevonden ethicus, jurist en methodoloog. Hoewel niet verplicht, zijn tijdens deze plenaire METC-vergadering wel een ziekenhuisapotheker en een klinisch farmacoloog aanwezig.

De tweede plenaire bespreking van de studie vindt plaats op 11 december 2007. Besproken is de reactie van de onderzoekscoördinator op de vragen van het DB naar aanleiding van de indiening van amendement 5. Tijdens de vergadering zijn de verplichte disciplines arts, ethicus, jurist, methodoloog en proefpersonenlid aanwezig. De door de CCMO deskundig bevonden ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog was niet

⁴⁷ Voortgangsrapportage getekend dd 04-02-07

⁴⁸ Voortgangsverslag ontvangen dd 01-02-06

⁴⁹ Op 28 november 2007 stuurt de voorzitter van de METC de CCMO de voortgangsrapportage en meldt in de begeleidende dat de resultaten en conclusies gepubliceerd zullen worden en publiciteit wordt verwacht.

aanwezig. De METC had de studie niet als geneesmiddelenonderzoek geclassificeerd, waardoor de aanwezigheid van deze disciplines niet verplicht was.

2.3.2. Verslaglegging van METC-vergaderingen

Het verslag van de plenaire vergadering van 2 september 2003 geeft niet aan welke wettelijke disciplines de aanwezigen vertegenwoordigen. Het verslag meldt niet dat de voorzitter bij de aanvang van de vergadering is nagegaan of alle wettelijke disciplines aanwezig waren respectievelijk of één of meer leden een belangenconflict hebben. In het verslag wordt niet vermeld dat de vragen die tijdens de vergadering worden geformuleerd, worden voorgelegd aan de vertegenwoordigers van de verplichte disciplines die ontbreken. Ook blijkt uit het verslag niet dat mandaat is verleend aan het DB om de reactie van de onderzoeker op de vragen van de commissie af te handelen. In het verslag van de plenaire vergadering van 11 december 2007 is genoteerd welke disciplines de aanwezige leden vertegenwoordigen. De voorzitter heeft bij aanvang van de vergadering vastgesteld dat alle verplichte disciplines aanwezig zijn. Bij aanvang wordt genoteerd of één of meer leden een belangenconflict heeft bij één van de te bespreken studies.

Het verslag van de plenaire vergadering wordt deels opgesteld in de vorm van een brief aan de onderzoekscoördinator⁵⁰.

2.3.3. Vastlegging METC-besluiten

De oordelen van de METC van het UMC Utrecht ten aanzien van de PROPATRIA-studie zijn vastgelegd in schriftelijke besluiten. In het eerste besluit van 16 oktober 2003 is een 11-tal centra (waaronder het UMC Utrecht) genoemd. De overige centra zijn later bij amendement toegevoegd. De METC heeft hierover aparte nadere besluiten genomen. De verzekeringsbescheiden van het UMC Utrecht zijn voor de eigen instelling en twee andere deelnemende instellingen beoordeeld. Deze stukken zijn niet expliciet genoemd in de opsomming van de beoordeelde documenten. De beroepsclausule verwijst niet naar artikel 23 van de WMO maar naar artikel 7:1 van de Algemene wet bestuursrecht (Awb). De samenstelling van de METC op het moment van de besluitvorming is niet vermeld in het besluit. Verwezen wordt naar een algemene lijst.

In de nadere besluiten waarmee de centra worden toegevoegd aan de studie ontbreekt de datum waarop de stukken bij de METC van het UMC Utrecht zijn ingediend. Tevens ontbreekt de vermelding van de datum waarop het oorspronkelijke onderzoeksdossier is goedgekeurd. Bij de opsomming van de centra waarop het nadere besluit betrekking heeft worden opnieuw de centra vermeld die al eerder zijn goedgekeurd. Er wordt daarbij geen scheiding aangebracht tussen de reeds goedgekeurde centra en de nieuw toe te voegen centra. De formulering van de nadere besluiten is niet uniform. Zo worden in het nadere besluit van 20 mei 2004 (toevoegen Meander) geen deelnemende centra genoemd. In de beroepsclausule is niet naar artikel 23 van de WMO verwezen. In de nadere besluiten van 7 april 2005 (toevoegen Canisius-Wilhemina ziekenhuis) en 15 december 2004 (toevoegen Rijnstate ziekenhuis) zijn meer variaties aangebracht in de beroepsclausule.

⁵⁰ Zo stelt het verslag *'Hieronder de opmerkingen van de commissie. Deze opmerkingen gaarne ter harte nemen indien u een nieuw amendement of nieuw onderzoek indient.'*

Deel II

Beoordeling van de METC-toetsing van de PROPATRIA-studie

3. Beoordeling van de METC-toetsing PROPATRIA-studie door de CCMO

3.1. Beoordeling taken en verantwoordelijkheden

Het CCMO-onderzoek beperkt zich tot de beoordeling van de toetsing van het onderzoeksdossier door de erkende METC van het UMC Utrecht. Daarbij is de vaststelling van belang dat het onderzoeksdossier op 6 augustus 2003 ter beoordeling is ingediend bij deze commissie. De CCMO-beoordeling van de METC-toetsing dient derhalve plaats te vinden op basis van de toentertijd geldende wet- en regelgeving en inzichten. Tijdens het onderzoek is op 1 maart 2006 de gewijzigde WMO in werking getreden. Als gevolg van deze wetswijziging werden zwaardere eisen gesteld aan de toetsing van geneesmiddelenonderzoek. Erkende METC's die dergelijk onderzoek toetsen dienen vanaf 1 maart 2006 de beschikking te hebben over een door de CCMO deskundig bevonden ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog. De vertegenwoordigers van deze disciplines beoordelen met name de productinformatie van het te onderzoeken geneesmiddel. Vóór 1 maart 2006 waren deze disciplines niet verplicht in de erkende METC's.

De procedures ten aanzien van de toetsing van multicenteronderzoek waren in 2003 geregeld in de Multicenterrichtlijn.⁵¹ Met ingang van 1 mei 2004 is deze richtlijn vervangen door de Richtlijn Externe Toetsing (RET).⁵² De RET kent een overgangsregeling; al het onderzoek dat bij de METC was ingediend vóór 1 mei 2004 wordt beoordeeld volgens de procedures zoals beschreven in de Multicenterrichtlijn. Het belangrijkste verschil tussen de Multicenterrichtlijn en de RET is de rol van de oordelende METC bij het aanvragen van de zogenaamde lokale uitvoerbaarheidverklaringen van de Raden van Bestuur van de deelnemende centra. Volgens de Multicenterrichtlijn is dit een taak van de oordelende METC. Bij de evaluatie van de Multicenterrichtlijn bleek dat deze procedure aanleiding gaf tot verwarring. Het was immers de taak van de *opdrachtgever* om zorg te dragen voor het aanleveren van de toetsingsbescheiden aan de oordelende METC. Doordat de oordelende METC verantwoordelijk was voor het aanvragen van de lokale uitvoerbaarheidverklaring, kreeg de METC een ongewenste dubbelrol. Enerzijds moest zij een onafhankelijke inhoudelijke toets uitvoeren, maar tevens werd van haar in feite verwacht administratieve ondersteuning te bieden aan de indiener. Deze ongewenste samenloop van taken bij de METC werd opgeheven met de komst van de RET die bepaalt dat de opdrachtgever verantwoordelijk is voor het aanvragen van de lokale uitvoerbaarheidverklaringen en de indiening van deze stukken bij de oordelende METC. Ten slotte wordt sinds 2004 door de erkende METC's en de CCMO gezamenlijk gewerkt aan professionalisering van de toetsing en het verbeteren en vastleggen van de werkprocessen en procedures. Vanaf 1 juli 2006 hebben alle erkende METC's hun bedrijfsprocessen inclusief de taken en verantwoordelijkheden vastgelegd in zogenaamde *Standard Operating Procedures* (SOP's). In 2003 hadden slechts enkele erkende METC's dergelijke SOP's. In 2003 had de METC van het UMC Utrecht nog geen volledig kwaliteitssysteem. Nadien heeft de METC aanzienlijke procedurele verbeteringen aangebracht.

⁵¹ Richtlijn toetsingsprocedure multicenter-onderzoek van 11 december 2000, *Staatscourant* 2000, 242, p 23

⁵² Richtlijn Externe Toetsing dd 18 maart 2004, *Staatscourant* 2004, 127, p 29

In het ABR-formulier versie 6 augustus 2003 is als opdrachtgever het UMC Utrecht vermeld. Daarmee is de Raad van Bestuur eindverantwoordelijk voor de studie. Abusievelijk heeft de arts-onderzoeker uit het UMC Utrecht het ABR-formulier namens de opdrachtgever ondertekend. De hoofdonderzoeker (afdelinghoofd) heeft het formulier ten onrechte namens de uitvoerder ondertekend. Hij had het formulier in de hoedanigheid van opdrachtgever, namens de Raad van Bestuur, moeten tekenen. De arts-onderzoeker had het formulier als uitvoerder moeten tekenen. Gelet op de aan de verschillende partijen toekomende wettelijke verantwoordelijkheden had de METC deze omissie moeten constateren en om een gecorrigeerd exemplaar van het ABR-formulier moeten vragen. Voor het verloop van de studie had dit overigens geen betekenis.

3.2. Beoordeling van de inhoudelijke METC-toetsing

3.2.1. Probioticapreparaat

De CCMO heeft zich gebogen over de vraag of de METC bij haar beoordeling in 2003 terecht heeft geaccepteerd dat het onderzoek met het multispecies probioticapreparaat niet als geneesmiddelenonderzoek beschouwd werd. Daarbij heeft de CCMO onder andere de definitie van het begrip geneesmiddel in de toenmalige Wet op de geneesmiddelenvoorziening en de jurisprudentie van het Hof van Justitie betrokken.

Voor de classificatie van het onderzoeksproduct als geneesmiddel is het onder meer van belang of kan worden gesproken over een farmaceutisch product dat wordt toegediend om op enigerlei wijze fysiologische functies bij de mens te herstellen, te verbeteren of te wijzigen.

Van belang is te vermelden dat de classificatie geen eenvoudig zwart-wit onderscheid is. Ook andere instanties dan METC's worstelen soms met de afbakening tussen voedingsmiddelen versus geneesmiddel.⁵³ Bij de PROPATRIA-studie heeft men een specifiek multispecies probioticapreparaat geproduceerd en toegediend aan patiënten. Het doel van de studie was niet het product te onderzoeken als voedingsmiddel met het oog op een gunstig effect op de gezondheid in het algemeen, maar als middel om op gerichte wijze het fysiologisch functioneren bij patiënten te beïnvloeden.

De CCMO is van mening dat het onderscheid wel/geen geneesmiddel onvoldoende de kern van de problematiek raakt. Het gaat er veeleer om of het probioticapreparaat zoals gebruikt in de PROPATRIA-studie behandeld had moeten worden met de waarborgen die gangbaar zijn bij geneesmiddelenonderzoek. Van belang is daarbij dat het ging om een speciaal vervaardigd preparaat dat op ongebruikelijke wijze aan een groep ernstige zieke patiënten zou worden toegediend. Dit specifieke preparaat was nog niet eerder getest in klinische studies. Dat wijst eerder in de richting van een zorgvuldige analyse van de productie, zuiverheid en onderbouwing van de gekozen dosis van het preparaat en de toetsing van deze gegevens door de oordelende METC analoog aan die welke plaatsvindt bij geneesmiddelenstudies, dan in de richting van behandeling als *gangbaar* voedingsmiddel.

⁵³ Schillemans, *Staatscourant* 21 nov 2007: 3; Defares en Langer *NTER*, november 2007 nr 11: 221-225

De CCMO meent op die gronden dat de opdrachtgever onvoldoende informatie over de productie en zuiverheid van het probioticapreparaat heeft verstrekt aan de oordelende METC. Ook heeft de opdrachtgever verzuimd de rationale voor de keuze van elk van de zes gebruikte bacteriestammen⁵⁴ en de gekozen dosis op te nemen in het onderzoeksprotocol. Daarnaast zijn onvoldoende gegevens aangeleverd uit vooronderzoek. De onderzoekers verwijzen in het onderzoeksprotocol weliswaar naar drie kleine studies met gunstige resultaten waarbij probiotica zijn onderzocht bij acute pancreatitis bij de rat (twee studies) en de mens⁵⁵ (één studie), maar deze studies zijn verricht met andere preparaten. Het is de vraag of deze studies voldoende voorspellende waarde hadden voor de te verwachten effecten in de PROPATRIA-studie. De METC van haar kant had om deze informatie moeten vragen toen bleek dat deze gegevens niet ter toetsing waren aangeboden. Het DB had zich bij de beoordeling van de reactie van de onderzoekscoördinator niet zonder meer mogen neerleggen bij de mededelingen van de onderzoekscoördinator dat de producent Winclove Bio Industries beschikte over een door de Keuringsdienst van Waren goedgekeurd HACCP-systeem en er onmiskenbaar consensus bestond dat het gebruik van probiotica bij ernstig zieke patiënten absoluut veilig is. Gezien de aard van de opmerkingen van referent 1 bij de primaire beoordeling van de PROPATRIA-studie, had het verder meer in de rede gelegen om de reactie van de onderzoekscoördinator nogmaals voor te leggen aan deze referent.

3.2.2. Opzet studie

De CCMO heeft zich vervolgens gebogen over de vraag of de METC bij de toetsing van methodologie (opzet) van de PROPATRIA-studie belangrijke aspecten over het hoofd heeft gezien. Cruciaal is de vraag in hoeverre oversterfte kon worden verwacht in de groep patiënten die het probioticapreparaat kreeg toegediend. Er waren aanwijzingen uit één kleine studie dat probioticoediening aan patiënten met de acute vorm van pancreatitis mogelijk kon leiden tot een gunstig effect. Mede op basis van deze en andere studies gaven de onderzoekers aan geen ernstige bijwerkingen van de probiotica te verwachten. In het onderzoeksprotocol worden de procedures en de beslisregels van de interimanalyse door de DSMC echter onvoldoende geëxpliciteerd. Het was daardoor niet duidelijk naar welke eindpunten zou worden gekeken, of en zo ja wanneer de blindering daarbij zou worden verbroken en in welke situaties de studie zou worden gestaakt. De METC had hierover vragen moeten stellen.

Oorspronkelijk was de interimanalyse na honderd patiënten gepland. Tijdens het onderzoek bleek dat de frequentie van infectieuze complicaties lager was dan bij de *sample size* calculatie werd aangenomen. Om die reden werd middels een amendement⁵⁶ een protocolwijziging voorgesteld waarbij op basis van de bij de eerste honderd patiënten verzamelde gegevens de *sample size* tot 296 patiënten werd

⁵⁴ Volgens het onderzoeksprotocol (versie 9 en 10) bestaat het preparaat uit zeven probioticastammen. De onderzoekers melden in hun de wetenschappelijke publicaties (*BMC Surgery* 2004, 4:12 en *the Lancet* on line 14-02-08) dat het preparaat uit zes probioticastammen bestaat.

⁵⁵ Olah *et al.*, *Br J Surg* 2002; 89: 1103-1107; RCT met 45 patiënten: placebo 30% infecties, probiotica 5% infecties, p=0,047

⁵⁶ Amendement 3

opgehoogd en het moment van de formele interimanalyse werd verschoven. De METC had geen aanleiding dit amendement niet goed te keuren.

Na afronding van het klinische deel van de studie werd de code verbroken en analyseerden de onderzoekers de gegevens. Zij vonden geen significant verschil tussen de groepen op het primair eindpunt, de parameter infectieuze complicaties. Wel werd er een significant verschil gevonden in sterfte.⁵⁷ De oversterfte van de patiënten in de probioticagroep kwam voor de onderzoekers onverwacht. Gelet op de ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval had men dit niet veel eerder (dat wil zeggen bij een kleinere groepsgrootte) kunnen constateren.

De CCMO is van mening dat er bij de beoordeling van het onderzoeksprotocol in 2003 en de daarop volgende inhoudelijke amendementen geen ernstige problemen met betrekking tot het *study design* aan de orde waren die de METC had moeten detecteren.

3.2.3. Proefpersoneninformatie en informed consent procedure

De taak van de METC bij toetsing van de proefpersoneninformatie en *informed consent* procedure beperkt zich tot de beoordeling van de *schriftelijke* informatie zoals deze is aangeleverd in het onderzoeksdossier.

Naar aanleiding van de vragen van de METC is de oorspronkelijk ingediende versie van de proefpersoneninformatie door de onderzoekers enigszins aangepast en is de tekst '*Er zijn geen bijwerkingen bekend*' in de uiteindelijke versie van de informatiebrief opgenomen.⁵⁸ Deze tekst suggereert dat de patiënt een nieuwe experimentele behandeling krijgt aangeboden waarbij geen bijwerkingen te verwachten zijn. Daarmee is de schriftelijke informatie naar de mening van de CCMO te lichtig. In het onderzoeksprotocol wordt immers gemeld dat er gevallen zijn gerapporteerd van endocarditis, bacteriëmie en leverabces als gevolg van lactobacillen. De toonzetting hangt samen met het feit dat de onderzoekers er vanuit gingen dat aan de toediening van de door hen gebruikte probioticastammen geen risico's verbonden waren. Dit komt ook tot uiting in de tekst '*Probiotica zijn gezonde/ongevaarlijke bacteriën die in uw darm de plaats innemen van bacteriën die infecties zouden kunnen veroorzaken.*' Hiermee is de toon van de proefpersoneninformatie te optimistisch. Gegevens over de risico's van het specifieke multispecies probioticapreparaat dat in de PROPATRIA-studie gebruikt werd, waren immers niet voorhanden.

Samengevat meent de CCMO dat de METC meer aandacht had moeten geven aan de tekst in de informatiebrief. De METC had moeten aandringen op een meer terughoudende toonzetting waarbij duidelijk werd gemaakt dat de patiënten werden gevraagd een bijdrage te leveren aan een wetenschappelijk onderzoek met een nieuw probioticapreparaat waarvan de risico's niet volledig bekend waren. De METC

⁵⁷ 24 overleden patiënten in de probioticagroep (16%) versus 9 in de placebogroep (6%; RR 2,5 en 95 CI 1,2 – 5,2)

⁵⁸ Informatiebrief versie 10. In het onderzoeksdossier staan twee verschillende versies 10 van de proefpersoneninformatie. In één versie wordt gemeld '*Er zijn geen bijwerkingen bekend van behandeling met probiotica*'. In de andere versie 10 is de tekst beknopter '*Er zijn geen bijwerkingen bekend.*' Op basis van de informatie uit het onderzoeksdossier wordt geconcludeerd dat deze laatste versie is gebruikt bij de informatieverstrekking aan de proefpersonen.

ging bij de toetsing te gemakkelijk mee met het idee van de onderzoekers dat het een onschuldig onderzoek betrof.

3.2.4. Verzekeringsaspecten

De opdrachtgever van het onderzoek dient er voor zorg te dragen dat voor alle deelnemers aan de studie een proefpersonenverzekering is afgesloten. De METC moet controleren of dit daadwerkelijk is gebeurd.

Uit het METC-dossier en nadere uitleg van de voorzitter van de commissie⁵⁹ blijkt dat de METC de volgende werkwijze hanteerde. Aan de Raden van Bestuur van de toe te voegen centra werd een brief gestuurd met het verzoek om advies over de lokale uitvoerbaarheid te geven. In de brief van de METC is vermeld dat ieder centrum een eigen proefpersonenverzekering moest afsluiten. Op basis van de ontvangen proefpersoneninformatiebrief van het Canisius Wilhelmina ziekenhuis is de METC er vervolgens ten onrechte van uitgegaan dat door het betreffende centrum de gevraagde proefpersonenverzekering was afgesloten. In deze informatiebrief staat immers expliciet vermeld dat het UMC Utrecht een proefpersonenverzekering heeft afgesloten. De METC kon alleen daardoor al weten dat een verzekering ontbrak. De CCMO meent dat de METC door dit niet te signaleren haar controlerende taak onvoldoende heeft uitgevoerd.

3.2.5. Inhoudelijke amendementen

In totaal zijn vijf inhoudelijke amendementen ter toetsing aan de METC voorgelegd. Amendement 1 betreft een verandering van het exclusie criterium. Amendement 2 gaat over het toevoegen van geavanceerde serummarkers voor ernst van de ziekte en het meten van darmpermeabiliteit door polyethyleenglycol (PEG) toediening in de darm. Met amendement 3 wordt de interimanalyse uitgesteld en de *sample size* uitgebreid. Het vierde amendement betreft een nieuwe substudie naar fecale microflora (feces samples verzamelen). Al deze amendementen worden door de METC goedgekeurd. Amendement 5 betreft een endo-echo en wordt door de METC afgewezen.⁶⁰

In het algemeen lijkt de procedure die de onderzoekers hanteren bij het opstellen en indienen van amendementen nogal *ad hoc* en niet erg gestandaardiseerd. De METC had bij de onderzoeker moeten aandringen op een meer gestandaardiseerde werkwijze.

Naar het oordeel van de CCMO heeft de METC deze amendementen niettemin inhoudelijk zorgvuldig getoetst en is zij tot een juist oordeel gekomen.

3.2.6. Bijwerkingen

In het onderzoeksprotocol staat dat bijwerkingen en ongewenste neveneffecten gemeld moeten worden bij de landelijke studietoetscoördinator.⁶¹ Er wordt niet gedefinieerd wat onder bijwerkingen en ongewenste neveneffecten verstaan moet

⁵⁹ Brief voorzitter METC UMC Utrecht aan de CCMO dd 11 juni 2008, kenmerk AvG/08/11634

⁶⁰ Abusievelijk wordt in het verslag van de vergadering van 11-12-2007 gemeld dat de commissie akkoord gaat '...en geeft het onderzoeksdossier een negatief oordeel.'

⁶¹ De landelijke studietoetscoördinator is tevens de onderzoekscoördinator bij deze studie.

worden. Bij het onderzoeksprotocol is als appendix een meldformulier opgenomen.⁶² Dit formulier is echter algemeen van aard, het bevat geen nadere specificaties en gaat voorbij aan de standaards die hiervoor gebruikt worden.

De procedure voor het melden van bijwerkingen wordt slechts globaal beschreven en lijkt afhankelijk te zijn van de persoonlijke aanwezigheid van de arts-onderzoeker/studiecoördinator zonder voorzieningen vanuit de organisatie. Onduidelijk is of men voorziet in het doorgeleiden van de meldingen naar de oordelende METC. Tevens wordt uit het onderzoeksprotocol niet duidelijk wat precies de opdracht was aan de DSMC en welke procedures gevolgd zouden worden.

De opdrachtgever dient er voor zorg te dragen dat de administratieve en organisatorische aspecten van (multicenter) klinisch onderzoek zorgvuldig en naar behoren worden afgehandeld. Hiervan lijkt niet altijd sprake te zijn. Tijdens de studie worden slechts twee patiënten die zijn overleden als zodanig gemeld. In één geval gaat het om een patiënt met darmnecrose⁶³ van wie door de chirurg wordt aangegeven dat hij zich zorgen maakt over de probiotica als mogelijke oorzaak. Hij geeft ook argumenten waarom dat oorzakelijk verband er zou kunnen zijn. De melding wordt besproken in de tweede vergadering van de DSMC⁶⁴ die concludeert dat een relatie met de probiotica onwaarschijnlijk is. De DSMC adviseert de onderzoekers de studie voort te zetten. De onderzoekers nemen deze aanbeveling over. De METC neemt het bericht voor kennisgeving aan.

In de derde vergadering van de DSMC⁶⁵ worden de interimresultaten besproken. Bij deze vergadering waren twee van vijf leden aanwezig.⁶⁶ Daarnaast waren de onderzoekers en de steeringcommissie aanwezig bij deze DSMC-vergadering.⁶⁷ De interimresultaten toonden voor 184 patiënten een tweemaal zo hoge sterfte in groep A als in groep B.⁶⁸ Dit verschil was niet statistisch significant. Vanwege de blinding was niet duidelijk of de probioticagroep de laagste of de hoogste sterfte kende. Het is niet duidelijk om welke reden de DSMC in haar besloten vergadering niet heeft besloten de blinding te verbreken. Dan was duidelijk geworden dat de oversterfte de probioticagroep betrof. Hoewel de verschillen niet significant waren, zou een beschouwing van de gedeblindeerde gegevens aanleiding hebben kunnen geven de doodsoorzaken nader te bezien voor wat betreft een mogelijke relatie met de toegediende probiotica. Ook had men kunnen besluiten om tijdens het resterende deel van het onderzoek elk nieuw sterfgeval in het DSMC te bespreken. Opvallend is verder dat er door de DSMC geen opmerkingen worden gemaakt over de achttien sterfgevallen die tot dan toe niet waren gemeld.

Afgezien van de vraag of de PROPATRIA-studie wel of niet gezien moet worden als geneesmiddelenonderzoek, had men de definiëring van de bijwerkingen en de meldingsprocedure in analogie aan geneesmiddelenonderzoek kunnen opstellen.

Voor de artsen in de deelnemende centra zal mogelijk niet altijd duidelijk zijn geweest

⁶² Onderzoeksprotocol versie 10 appendix IX *Meldingsformulier bijwerkingen*.

⁶³ Tweede gemelde sterfgeval (patiënt C06)

⁶⁴ Tweede vergadering van de DSMC dd 28-04-05

⁶⁵ Derde vergadering van de DSMC dd 14-03-06

⁶⁶ Brief (ongetekend) van prof dr Y van der Graaf dd 5 april 2006, kenmerk 2006.24/yg/cb aan prof dr H Gooszen

⁶⁷ Notulen 3^e vergadering PROPATRIA Safety- and monitoringscommittee

⁶⁸ 14 versus 6 sterfgevallen (relatief risico = 2,2 risico verschil = 8,2%)

wanneer een sterfgeval wel en wanneer niet gemeld moest worden. Door het definiëren en beschrijven van het begrip *Serious Adverse Event* (SAE) zou duidelijk zijn geworden dat alle sterfgevallen gemeld hadden moeten worden bij de coördinerend onderzoeker, DSMC en oordelende METC.

Hoewel de primaire verantwoordelijkheid voor een heldere definiëring van de bijwerkingen, en een duidelijke meldprocedure en beschrijving van de opdracht van de DSMC bij de onderzoeker en opdrachtgever liggen, had de METC hierom moeten vragen.

3.3. Beoordeling van de procedurele en administratieve aspecten van de METC-toetsing

3.3.1. Attendance in METC-vergaderingen

Bij de beoordeling van het onderzoeksdossier tijdens de plenaire METC-vergadering van kamer E op 2 september 2003 zijn slechts twee van de vijf verplichte disciplines vertegenwoordigd. Het betreft de discipline arts en proefpersonenlid. Een door de CCMO goedgekeurde ethicus, methodoloog en jurist ontbraken in deze vergadering. Uit het verslag van de vergadering wordt niet duidelijk of de voorgenomen besluiten later alsnog ter accordering zijn voorgelegd aan de ontbrekende disciplines. Hiermee hield de METC zich niet aan de eis dat bij de plenaire METC-vergadering de verplichte disciplines lijfelijk aanwezig moeten zijn.

In de tweede plenaire METC-vergadering waarin het onderzoeksdossier besproken wordt, zijn alle wettelijke disciplines wel vertegenwoordigd.

3.3.2. Verslaglegging van METC-vergaderingen

De verslaglegging van de plenaire METC-vergadering van 2 september 2003 laat gebreken zien. Verzuimd werd te vermelden welke disciplines de aanwezigen vertegenwoordigen, of alle wettelijke disciplines waren vertegenwoordigd, en of de voorzitter bij aanvang van de vergadering heeft gecontroleerd of één van de aanwezigen een belangenconflict had. Ook blijkt niet dat aan het DB mandaat is verleend om de zaak af te handelen. Gelet op de zwaarte van de bevoegdheid van het DB, had de METC de mandatering schriftelijk moeten vastleggen.

De verslaglegging van de plenaire vergadering van 11 december 2007 laat een aanzienlijke verbetering zien. De gebreken geconstateerd bij het verslag uit 2003 treden niet meer op. Toch zijn er nog enkele onduidelijkheden en administratieve onvolkomenheden. Zo blijkt niet uit het verslag dat het DB gemandateerd wordt om de reactie op de METC-vraagbrief af te handelen zonder ruggespraak met de voltallige vergadering en/of referenten. Verder blijkt dat pas nadat het negatieve besluit over amendement 5 is genomen, het schriftelijke advies van referent 2 bij de METC is binnengekomen. Het verslag wordt (deels) opgesteld in de vorm van een brief aan de onderzoekskoördinator. Een aanpak die mogelijk gekozen is vanwege de hoge werkbelasting van de medewerkers van het secretariaat van de METC.

3.3.3. Vastlegging METC-besluiten

De schriftelijke vastlegging van de METC-besluiten is niet geheel compleet. In de besluiten staat niet altijd duidelijk vermeld welke documenten (oa verzekeringsbescheiden en/of verklaringen van de Raden van Bestuur) zijn

beoordeeld en hoe de beoordelingen tot stand zijn gekomen. In het eerste besluit van 16 oktober 2003 wordt een 11-tal deelnemende centra genoemd (waaronder het UMC Utrecht), terwijl voor tien daarvan de formele goedkeuring pas later gegeven wordt. Er is geen uniforme vastlegging van de deelnemende centra waarvoor goedkeuring is en zal worden gegeven. Daarmee is het besluit verwarrend voor de onderzoekers en artsen in de deelnemende centra. In het besluit wordt verder niet verwezen naar een overzicht waarop de METC-leden vermeld staan die op het moment van de besluitvorming aanwezig waren in de plenaire vergadering. In de nadere besluiten waarmee de centra worden toegevoegd aan de lijst van deelnemende centra wordt niet vermeld wanneer de stukken bij de METC zijn ingediend. Het verloop van de beoordeling is voor een buitenstaander niet eenvoudig te reconstrueren omdat in de nadere besluiten niet verwezen wordt naar het primaire besluit op basis waarvan de studie is goedgekeurd. Ten onrechte wordt de datum waarop het onderzoeksprotocol is besproken in de vergadering gehanteerd als de datum waarop het besluit is genomen. Dit moet zijn de datum waarop het schriftelijk besluit is opgesteld en naar de opdrachtgever en onderzoekers is verzonden.

4. Conclusies

De CCMO is allereerst van oordeel dat de METC bij de primaire beoordeling van de PROPATRIA-studie inhoudelijk kritischer had moeten zijn. In het bijzonder had zij moeten constateren dat de opdrachtgever onvoldoende informatie had aangeleverd over de productie en zuiverheid van onderzoeksproduct, de rationale voor de gekozen bacteriestammen, de dosis van het multispecies probioticapreparaat en het pre-klinisch voorwerk; zij had om deze informatie moeten vragen.

De CCMO is verder van mening dat de door de opdrachtgever aangeleverde proefpersoneninformatie te optimistisch van toon was. De METC had moeten aandringen op een meer terughoudende toonzetting. Voorts had zij moeten signaleren dat de opdrachtgever verzuimd had zorg te dragen voor een proefpersonenverzekering voor de patiënten in één van de deelnemende centra.

De METC had moeten aandringen op duidelijkheid omtrent de definiëring van ongewenste ernstige voorvallen en de bijbehorende meldprocedure in het onderzoeksprotocol. De METC had er tevens op moeten wijzen dat het bijwerkingenmeldformulier niet voldeed aan de gangbare standaarden.

Ook de taken, procedures en beslisregels van de DSMC in verband met de interimanalyse hadden in het onderzoeksprotocol duidelijk vastgelegd moeten worden. Hoewel de primaire verantwoordelijkheid voor de vastlegging van deze zaken bij de opdrachtgever ligt, had het op de weg van de METC gelegen om deze aspecten bij haar beoordeling te betrekken. De METC had tevens moeten aandringen op een aanpassing van het meldformulier voor bijwerkingen conform de gangbare standaarden.

Op sommige punten had de METC procedureel en administratief een grotere zorgvuldigheid aan de dag moeten leggen. De afbakening van de bevoegdheden ten aanzien van de besluitvorming door de voltallige METC enerzijds en het DB anderzijds, is door de METC onvoldoende vastgelegd. De verslaglegging van de plenaire METC-vergadering in 2003 is op enkele punten niet voldoende. Uit de stukken blijkt wel dat de METC tussen 2003 en 2007 aanzienlijke administratieve en procedurele verbeteringen heeft doorgevoerd, in lijn met de verbetering van de werkprocessen en procedures waaraan door de CCMO en de erkende METC's sedert 2004 gewerkt is.

Alles bijeen genomen is de METC derhalve in een aantal opzichten tekort geschoten in zorgvuldigheid bij de uitvoering van haar toetsingstaak. Kernpunt daarbij is de weinig kritische houding waarmee de gegevens van het onderzoeksproduct zijn benaderd. Het is mogelijk dat de studie bij een kritischer toetsing ook zou zijn goedgekeurd, maar het is aannemelijk dat er dan een grotere waakzaamheid zou zijn geweest. Nu heeft tot op het laatste moment de veronderstelling geleefd dat het om een onschuldig onderzoeksmiddel ging. Er kan geen uitspraak worden gedaan of de oversterfte in dat geval voorkomen zou zijn geweest.

5. Algemene aanbevelingen

- a. Ongeacht de formele classificatie van een onderzoeksproduct (wel/geen geneesmiddel) dienen erkende METC's erop toe te zien dat de opdrachtgever voldoende informatie verstrekt over de productie, zuiverheid, dosis, risico's, preklinisch onderzoek en eerdere klinische studies ten aanzien van zo'n product, zeker als het gaat om een speciaal vervaardigd preparaat dat op ongebruikelijke wijze aan proefpersonen wordt toegediend.
- b. De melding van ongewenste ernstige voorvallen aan de erkende METC's (ook voor niet-geneesmiddelenonderzoek) dient gestandaardiseerd te worden. In het onderzoeksprotocol zou duidelijk moeten worden omschreven wat als ongewenst voorval wordt beschouwd en wat de meldprocedure inhoudt. De meldingen zouden in de toekomst digitaal volgens een vastgesteld *format* bij de oordelende METC ingediend moeten worden. Dit zou wettelijk moeten worden vastgelegd.
- c. De oordelende METC's dienen er attent op te zijn dat uit lokale uitvoerbaarheidverklaringen van de Raden van Bestuur van de deelnemende centra daadwerkelijk blijkt of de verzekering van de proefpersonen in deze centra adequaat geregeld is.
- d. De erkende METC's dienen de wijze van afhandeling van beoordeling door een dagelijks bestuur schriftelijk vast te leggen.
- e. De erkende METC's dienen (waar nodig) de werkwijze en samenstelling van *Data and Safety Monitoring Committee's* te betrekken bij de beoordeling.
- f. De erkende METC's dienen in hun besluiten duidelijk te vermelden welke documenten zij betrokken hebben bij de toetsing en, bij multicenteronderzoek, voor welke centrum/centra het onderzoek wordt goedgekeurd.