

Handreiking voor het veilig en correct gebruiken van voedingsmiddelen in humane (klinische) studies

MEC azM/UM versiedatum 7 oktober 2010

Inleiding

In studieverband worden frequent voedingsmiddelen aan mensen verstrekt. Dergelijk onderzoek valt onder de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). Het begrip voedingsmiddelen is een breed begrip. Hiertoe behoren o.a. geïsoleerde verbinding(en) en extracten (bijv. supplementen), gemodificeerde voeding (bijv. gesupplementeerde of verrijkte voedingsmiddelen of genetisch gemodificeerde voeding) en 'gewone' voeding. In deze handreiking worden de eisen waaraan de bereiding, aflevering en het verstrekken van deze producten in het algemeen moeten voldoen, toegelicht. Per studie dient te worden bekeken welke eisen er specifiek van toepassing zijn voor het veilig en correct gebruiken van voedingsmiddelen.

Kader voor eisen aan voedingsmiddelenonderzoek

Anders dan voor geneesmiddelenonderzoek, dat moet voldoen aan de Europese wet- en regelgeving voor geneesmiddelenonderzoek, zijn de eisen voor voedingsmiddelenonderzoek minder expliciet vastgelegd in wet- en regelgeving. In de bestaande wet- en regelgeving voor levensmiddelen (het Warenwetbesluit Bereiding en behandeling van levensmiddelen, de Warenwetregeling c.q. het Warenwetbesluit hygiëne van levensmiddelen en enkele EG-verordeningen) zijn voorschriften opgenomen over de opslag, bereiding, behandeling, bewerking, verpakking en het transport van levensmiddelen. Op basis hiervan dienen door de producent bij het productieproces voedselveiligheidsprocedures te worden opgesteld volgens een HACCP-analyse (zie volgende pagina). In analogie met de eisen voor geneesmiddelenonderzoek kunnen de eisen voor voedingsmiddelenonderzoek worden afgeleid. Hoe zwaar de eisen zijn die gesteld moeten worden, is afhankelijk van de aard van het gebruik van het onderzoeksproduct. Aan de hand van de aard van het gebruik dienen er per studie specifieke eisen te worden gesteld. Deze zijn onder meer afhankelijk van de dosering, de toedieningwijze, de kwetsbaarheid van de onderzoekspopulatie en het verwachte effect, waaronder ook toxiciteit valt. Naarmate het risico toeneemt, dienen de eisen te worden aangescherpt.

Bij de beoordeling door de MEC azM/UM wordt daarom onderscheid gemaakt tussen vrij verkrijgbare (commerciële) voedingsmiddelen en niet vrij verkrijgbare (experimentele) voedingsmiddelen. Als een product vrij verkrijgbaar is en in de (klinische) studie onder dezelfde omstandigheden en in dezelfde samenstelling wordt gebruikt, worden er minder hoge eisen gesteld aan de productinformatie en het protocol.

Verantwoordelijkheden

De verantwoordelijkheden van de verschillende actoren die betrokken zijn bij het garanderen van de deugdelijkheid van onderzoeksproducten zijn verschillend.

* De **producent** draagt zorg voor goede kwaliteit van het onderzoeksproduct.

* De **opdrachtgever (verrichter)** van het wetenschappelijk onderzoek zorgt voor volledige productinformatie in het onderzoeks dossier en dient zich te vergewissen van de juiste kwaliteit van het onderzoeksproduct. Dit betekent concreet dat er openheid

over de samenstelling van de in de studie te gebruiken batch van het specifieke product zal moeten worden gegeven. Ook kan het betekenen dat er een verklaring “geschikt voor humaan gebruik” en een HACCP document van de producent dient te worden aangeleverd.

* De *MEC azM/UM* beoordeelt de productinformatie en het protocol.

NB: Het komt regelmatig voor dat de onderzoeker het onderzoeksproduct (mede) bereidt. Dit betekent dat dan ook de onderzoeker verantwoordelijk is voor de juiste kwaliteit van het onderzoeksproduct.

Eisen voor het veilig en correct gebruiken van voedingsmiddelen in (klinische) studies: aan te leveren documenten/informatie

1. Het onderzoeksproduct dient *geschikt te zijn voor humaan gebruik*. Deze geschiktheid dient uit de aangeleverde informatie te blijken.

2. Hazard Analysis Critical Control Points (HACCP)-analyse:

In een HACCP-systeem moeten alle kritische aspecten zijn omschreven met daarbij de maatregelen die nodig zijn om elk risico, met betrekking tot de veiligheid van het levensmiddel, uit te sluiten. In de HACCP-analyse is de feitelijke toepassing van de producten van belang, hetgeen inhoudt dat de HACCP-analyse dient te geschieden op geleide van de risico's van de studie. Het productieproces dient beschreven te worden. Voor alle processen (met name de afwijkende processen) dient een adequate risico-analyse te worden gedaan en te worden toegevoegd aan het onderzoeks dossier, waarbij rekening gehouden wordt met o.a. de toedieningswijze, de dosering, de kwetsbaarheid van de onderzoekspopulatie, de bereiding en de klinische ervaring met het product.

Bij een studie met een *vrij verkrijgbaar voedingsmiddel* dat onveranderd, in de gebruikelijke hoeveelheid en op de geëigende wijze wordt verstrekt aan een niet-kwetsbare onderzoekspopulatie, is een HACCP-analyse niet nodig.

3. De volgende aspecten dienen in het protocol beschreven te worden:

- ***Keuze product:*** de keuze voor het onderzoeksproduct dient onderbouwd te worden. Deze onderbouwing dient voldoende specifiek te zijn. Bijvoorbeeld, bij vrijwel al het klinisch onderzoek met eiwitten blijkt dat het effect mede afhangt van het type eiwit, zoals de aminozuursamenstelling. Dit betekent dat dus niet alleen onderbouwd moet worden waarom men het onderzoek met eiwitten wil doen, maar dat ook de keuze van het specifieke gekozen eiwit dient te worden onderbouwd. De vigerende stand van onderzoek (preklinisch en klinisch) met en gebruik van het onderzoeksproduct dient (uitgebreid) beschreven te worden (wat is al bekend, welke informatie ontbreekt er nog, literatuuroverzicht, etc).
- ***Dosering, duur interventie en toedieningswijze:*** de hoeveelheid die per keer ingenomen wordt, de frequentie van inname, de totale duur van de interventie en de toedieningswijze moeten beschreven en onderbouwd worden. Hierbij dient de

gemiddelde of voorzienbare inname in het gangbare gebruik en de eventuele ADH (aanbevolen dagelijkse hoeveelheid) meegenomen te worden. Afwijkingen van de gangbare inname, het gangbare gebruik of het beoogde gebruik dienen vermeld en onderbouwd te worden.

- **Keuze onderzoekspopulatie:** de keuze voor de onderzoekspopulatie dient onderbouwd te worden. O.a. dient nagegaan te worden in hoeverre deze populatie representatief is voor de gangbare of toekomstige gebruikers van het onderzoeksproduct. Indien gekozen wordt voor een kwetsbare onderzoekspopulatie, dient dit uitgebreid onderbouwd te worden.
- **Risicoanalyse en risicoafweging:** in principe is aan elk product een risico verbonden. Dit risico moet uitgebreid beschreven worden in het protocol. Tevens dient uitgewerkt te worden waarom het aanvaardbaar is de proefpersonen aan dit risico bloot te stellen.
- Naast een beschrijving van het **onderzoeksproduct** (bij oraal in te nemen producten inclusief een beschrijving van de smaak), dienen (voor zover van toepassing) de **uitgifte** van het onderzoeksproduct aan de proefpersonen, de **instructie** aan de proefpersonen (voor een correct gebruik is een goede instructie noodzakelijk), de **opslagcondities** (zowel bij de onderzoeker als bij de proefpersoon), **houdbaarheid** van het product, **voorraadbeheer**, alsmede de controle op correct gebruik (**compliance**) te worden beschreven.

4. Productinformatie

Er dient een productinformatie aangeleverd te worden, hetzij als onderdeel van het protocol, hetzij als een zelfstandig document. De uitgebreidheid van de informatie is afhankelijk van de aard van het gebruik van het onderzoeksproduct.

In de productinformatie dienen de volgende aspecten aan bod te komen:

- **Bereiding/productie:** het productieproces en de kwaliteitscontrole hierop dienen, voor zover deze niet beschreven worden in de HACCP-analyse, beschreven te worden. Het beschrijven van de bereiding is ook nodig indien vrij verkrijgbare producten worden gebruikt om hiervan zelf maaltijden of complexere voedingsmiddelen te bereiden. De bereiding van een voedingsmiddel, maaltijd of meer complex voedingsmiddel voor een (klinische) studie dient geprotocolleerd te zijn (beschrijven en vastleggen van de bereidingsstappen) met voldoende waarborgen voor een juiste productie (o.a. door wie, waar en hoe geproduceerd wordt, herkomst/kwaliteit van de grondstoffen). Hierbij zijn waarborgen voor de juiste samenstelling en controle op o.a. mogelijke contaminatie van de batch tijdens productie (bijv. door versleping) of opslag en hygiëne belangrijke punten van aandacht, naast dubbele controles, weegstroken, codeboek met controlepunten, etc. Onder bereiding valt ook het afmeten van een bepaalde hoeveelheid product en het verpakken en etiketteren van het kant-en-klare onderzoeksproduct. De productieruimte (bijv. een dieetkeuken) dient te voldoen aan de daarvoor geldende eisen.

Bij onderzoek met *vrij verkrijgbare producten* die worden gekocht in bijvoorbeeld een supermarkt en onveranderd aan de proefpersonen worden verstrekt is het niet nodig de bereiding te beschrijven.

- **Exacte samenstelling:** met betrekking tot de samenstelling van het onderzoeksproduct dient nog opgemerkt te worden dat om de studie te kunnen beschrijven, herhalen en vergelijken met andere studies, het karakteriseren en standaardiseren van de bestanddelen en het kant-en-klare product nodig is. Het gehalte aan actieve component(en), en de 'content uniformity', dient gewaarborgd te zijn. De bepaling hiervan dient te worden vastgelegd in een **analysecertificaat van de te gebruiken batch van het onderzoeksproduct**, dat toegevoegd dient te worden aan het onderzoeksdossier. Hierbij dient gerealiseerd te worden dat een gelijk gehalte aan actieve component(en) niet automatisch betekent dat producten ook equivalent zijn.

Bij onderzoek met *vrij verkrijgbare producten* waarvan verwacht wordt dat de bestanddelen (mede)bepalend zijn voor de uitkomst van de studie, dient elke te gebruiken batch van het commercieel verkregen voedingsmiddel te worden gecontroleerd op gehalte en 'content uniformity' van die bestanddelen. Deze analyse dient te worden vastgelegd in een **analysecertificaat**, dat toegevoegd dient te worden aan het onderzoeksdossier. De reden hiervoor is dat er voor voedingsmiddelen (in tegenstelling tot voor geneesmiddelen) onvoldoende waarborgen zijn dat de samenstelling constant is en dat het gehalte aan actieve bestanddelen gelijk is aan het gedeclareerde gehalte. Een analysecertificaat hoeft niet te worden aangeleverd bij onderzoek met vrij verkrijgbare producten waarvan *niet* verwacht wordt dat de bestanddelen (mede)bepalend zijn voor de uitkomst van de studie.

- **Overigen:** voor alle producten dienen transport, ontvangst, opslag en opslagcondities (zowel bij de onderzoeker als bij de proefpersonen) te worden geprotocolleerd. De houdbaarheidstermijn dient te worden gegeven en aangegeven te worden op de producten. Ook dient beschreven te worden hoe de houdbaarheid onderbouwd is en gecontroleerd wordt.

Nb. Indien het niet mogelijk is om alle gevraagde documenten aan te leveren, dient dit in de aanbiedingsbrief uitgebreid gemotiveerd te worden.