

Handreiking voor beoordeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek met levensmiddelen

1. Inleiding

Medisch-wetenschappelijk onderzoek waarbij personen aan handelingen worden onderworpen of gedragsregels worden opgelegd, valt onder de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). Ook voeding (levensmiddelen/voedingssupplementen) kan hierbij onderwerp van onderzoek zijn. Anders dan voor geneesmiddelenonderzoek en onderzoek naar medische hulpmiddelen en 'in vitro diagnostics', dat moet voldoen aan de Europese wet- en regelgeving, zijn de kaders ten aanzien van levensmiddelen en voedingssupplementen voor humaan interventieonderzoek¹ niet apart vastgelegd in wet- en regelgeving. Het doel van deze handreiking is om voor onderzoekers en sponsors inzichtelijk te maken aan welke eisen de levensmiddelen in het algemeen moeten voldoen en welke informatie moet worden aangeleverd voor beoordeling door een toetsingscommissie. Per studie dient te worden bekeken welke eisen er specifiek van toepassing zijn voor het veilig en correct gebruiken van levensmiddelen en -voedingssupplementen².

2. Wat valt er onder levensmiddelenonderzoek?

De algemene Nederlandse en Europese richtlijnen maken geen scherp onderscheid tussen geneesmiddelen enerzijds en levensmiddelen anderzijds. Doordat er voor bepaalde levensmiddelen termen gebruikt worden zoals 'voeding voor medisch gebruik' en doordat levensmiddelen/voedingssupplementen een gezondheidseffect kunnen bewerkstelligen, kunnen producten zich in een grijs gebied bevinden.

Om te bepalen of het levensmiddelenonderzoek betreft, kunnen de volgende stappen (als een beslisboom in onderstaande volgorde) gevolgd worden³:

1. Uitsluiting dat het onderzoek met een geneesmiddel of geneesmiddel voor klinisch onderzoek (IMP) betreft.

Volgens artikel 1, eerste lid onder b van de Geneesmiddelenwet en Richtlijn 2001/83/EG is een geneesmiddel een substantie, of een samenstel van substanties, die bestemd is om te worden toegediend of aangewend voor, dan wel op enigerlei wijze wordt gepresenteerd als zijnde geschikt voor:

- a) het genezen of voorkomen van een ziekte, gebrek, wond of pijn bij de mens;
- b) het stellen van een geneeskundige diagnose bij de mens; of
- c) het herstellen, verbeteren of anderszins wijzigen van fysiologische functies bij de mens door een farmacologisch, immunologisch of metabolisch effect te bewerkstelligen.

Indien een product aan de definitie van geneesmiddel voldoet, moet het product als zodanig worden beschouwd en voldoen aan wet- en regelgeving voor geneesmiddelen.

¹ Voor 'humaan interventieonderzoek' kan ook 'klinisch onderzoek' gelezen worden.

² Er kan onderscheid worden gemaakt tussen levensmiddelen, voedingssupplementen en -stoffen/nutriënten, waarbij de volgende definities worden gehanteerd:

- 'Levensmiddel' (of 'voedingsmiddel'): Alle stoffen en producten, verwerkt, gedeeltelijk verwerkt of onverwerkt, die bestemd zijn om door de mens te worden geconsumeerd of waarvan redelijkerwijs kan worden verwacht dat zij door de mens worden geconsumeerd (Verordening (EG) 178/2002).
- 'Voedingssupplementen': Als aanvulling op de normale voeding bedoelde levensmiddelen die een geconcentreerde bron van één of meer nutriënten of andere stoffen met een nutritioneel of fysiologisch effect vormen en in voorgedoseerde vorm op de markt worden gebracht, namelijk als capsules, pastilles, tabletten, pillen, en soortgelijke vormen, zakjes poeder, ampullen met vloeistof, druppelflacons, en soortgelijke vormen van vloeistoffen en poeders bedoeld voor inname in afgemeten kleine eenheidshoeveelheden (artikel 2 Europese Richtlijn 2002/46/EG).
- 'Voedingsstof': nutriënten, waaronder vitamines en mineralen of andere stoffen met een nutritioneel effect, die een bestanddeel vormen van levensmiddelen of voedingssupplementen.

In deze handreiking kan voor levensmiddel ook voedingssupplement of voedingsstof worden gelezen. Uiteraard dient bij indiening van een dossier verduidelijkt te worden of de aangeleverde informatie betrekking heeft op een levensmiddel, voedingssupplement of voedingsstof.

³ Deels gebaseerd op het document '[Handreiking inzake status van producten voor onderzoek: voedingsmiddel of geneesmiddel voor onderzoek?](#)' van de Inspectie voor de Gezondheidszorg (2009).

Bepaal of het onderzoek buiten de scope van de Clinical Trial Regulation (CTR) voor geneesmiddelenonderzoek valt met behulp van de Clinical Trial Decision Tool: [decisiontool \(pauljanssenfuturelab.eu\)](http://decisiontool.pauljanssenfuturelab.eu).

2. Bepaling of het onderzoek als levensmiddelenonderzoek kan worden aangemerkt met behulp van de keuzehulp/beslisboom.
Volgens Verordening (EG) 178/2002 is een levensmiddel (of voedingsmiddel) gedefinieerd als 'alle stoffen en producten, verwerkt, gedeeltelijk verwerkt of onverwerkt, die bestemd zijn om door de mens te worden geconsumeerd of waarvan redelijkerwijs kan worden verwacht dat zij door de mens worden geconsumeerd.'. Bepaal of het levensmiddelenonderzoek betreft met behulp van de keuzehulp/beslisboom.
3. Overleg met een erkende METC of CCMO.
In de praktijk zullen er desondanks twijfelgevallen zijn. Als er twijfel bestaat of het onderzoek onder geneesmiddelen- of levensmiddelenonderzoek valt, kan deze vraag het beste voorgelegd worden aan een erkende METC of CCMO.

Onder levensmiddelen kan een breed scala aan verschillende typen producten worden verstaan, waarvoor verschillende termen worden gebruikt. Enkele voorbeelden zijn: conventionele levensmiddelen, voedingssupplementen, voeding voor specifieke groepen⁴, waaronder voeding voor medisch gebruik⁵. Deze typen levensmiddelen en een beschrijving van de definities staan weergegeven in bijlage A.

3. Kaders voor eisen aan levensmiddelen voor onderzoek

In de bestaande nationale en Europese wet- en regelgeving voor levensmiddelen zijn voorschriften opgenomen over de productie, mogelijke gevaren, bewaring, verpakking en het vervoer van levensmiddelen. Een overzicht met de belangrijkste algemene regelgeving die geldt voor alle levensmiddelen staat weergegeven op de website van de Europese Commissie: [Algemene levensmiddelenwetgeving](#) en voor voedingssupplementen opgenomen in het Handboek Voedingssupplementen, verrijkte levensmiddelen en kruidenpreparaten van de NVWA: [Handboek Voedingssupplementen, verrijkte levensmiddelen en kruidenpreparaten | Publicatie | NVWA](#).

In de levensmiddelenwetgeving, waaronder verordeningen (EG) Nr. 178/2002 en Nr. 852/2004 wordt beschreven dat producenten van levensmiddelen verantwoordelijk zijn voor de voedselveiligheid, welke in de gehele voedselketen gewaarborgd moet zijn. Levensmiddelenproducenten moeten zorgdragen voor de invoering, uitvoering en handhaving van procedures die gebaseerd zijn op de beginselen van de gevaaranalyse en kritische controlepunten (Hazard Analysis and Critical Control Points; HACCP, zie beschrijving van HACCP systematiek in sectie 5.2), zoals bepaald in Artikel 5 van Verordening (EG) nr. 852/2004. De verordening maakt een flexibele uitvoering van deze procedures mogelijk, zodat zij voor verschillende typen levensmiddelen, productieprocedures en productielocaties in alle situaties kunnen worden toegepast. Indien geen kritische controlepunten of maatregelen van toepassing zijn, kunnen 'good hygiene practices' (GHP)⁶ voldoende zijn, welke in dat geval wel gemonitord en gevalideerd dienen te worden.

⁴ Voeding voor specifieke groepen omvat de volgende producten: volledige zuigelingenvoeding voor 0 tot 6 maanden, opvolgzuigelingenvoeding voor 6 tot 12 maanden, bewerkte levensmiddelen op basis van granen en babyvoeding, voeding voor medisch gebruik en de dagelijkse voeding volledig vervangende producten voor gewichtsbeheersing. Zie: [Handboek regelgeving voeding voor specifieke groepen | Publicatie | NVWA](#).

⁵ Definitie 'voeding voor medisch gebruik': dietvoeding voor medisch gebruik zoals gedefinieerd in Richtlijn 1999/21/EG van de Commissie (zie [verordening \(EG\) nr. 2073/2005](#)).

⁶ [Good Hygiene Practices \(GHP\) and HACCP Toolbox for Food Safety | Knowledge for policy \(europa.eu\)](#)

Hoe zwaar de eisen zijn die gesteld moeten worden voor gebruik van levensmiddelen voor medisch-wetenschappelijk onderzoek (zie sectie 5), is afhankelijk van het type levensmiddel, de aard van het gebruik van het te onderzoeken product, de concentratie/hoeveelheid, consumptiefrequentie, de duur van het gebruik, de consumptie, de kwetsbaarheid (medische conditie) van de onderzoekspopulatie en het verwachte effect, waaronder ook toxiciteit valt. Aan de hand van deze aspecten dienen er per studie specifieke eisen te worden gesteld. Naarmate het gezondheidsrisico voor studiedeelnemers toeneemt, dienen de eisen te worden aangescherpt. Hierbij kan bijvoorbeeld onderscheid gemaakt worden tussen vrij verkrijgbare (commerciële) levensmiddelen en niet vrij verkrijgbare (experimentele) levensmiddelen ('novel foods', zie sectie 6.1). Als een product vrij verkrijgbaar is en in de humane interventiestudie op de algemeen gangbare wijze wordt gebruikt, voldoet een beschrijving van de samenstelling van het product (zie sectie 5.4.4). Indien een product niet vrij verkrijgbaar (experimenteel) is, dient een adequaat overzicht met informatie zoals beschreven in sectie 5 aangeleverd te worden. Er kunnen ook andere type levensmiddelen zijn waarbij aspecten uit sectie 5 niet van toepassing zijn. Bijvoorbeeld, maar niet beperkt tot, onbewerkte levensmiddelen waarbij geen productieproces plaatsvindt. De niet van toepassing zijnde aspecten hoeven in dat geval niet te worden opgenomen in de aan te leveren informatie.

Het is van belang dat minimaal de informatie die nodig is om de veiligheid van een levensmiddel vast te stellen, wordt ingediend ter beoordeling. De toetsingscommissie toetst vervolgens aan de hand van de aangeleverde informatie of het in het protocol voorgeschreven gebruik van het levensmiddel aan de juiste eisen voldoet.

4. Verantwoordelijkheden

Er zijn verschillende partijen betrokken bij het garanderen van de veiligheid en kwaliteit van te onderzoeken producten:

- De producent (en leverancier) zijn verantwoordelijk voor goede aantoonbare kwaliteit en de voedselveiligheid van het levensmiddel; zie artikel 1 van Verordening (EG) nr. 852/2004. NB: Indien de onderzoeker het te onderzoeken product (mede) bereidt, is (ook) de onderzoeker (mede)producent en dus verantwoordelijk voor de juiste kwaliteit (zie sectie 5.4.2) van het te onderzoeken product.
- De opdrachtgever van het wetenschappelijk onderzoek zorgt voor volledige (product)informatie in het onderzoeksdossier en dient zich te vergewissen van de juiste kwaliteit en veiligheid van het te onderzoeken product. Dit betekent concreet dat de opdrachtgever o.a. een verklaring betreffende geschiktheid voor humaan gebruik, een risicoanalyse (voor kritische aspecten) en een adequate beschrijving van de samenstelling van het product moet aanleveren.
- De toetsingscommissie beoordeelt de productinformatie, de kwaliteitscertificaten behorende bij de productielocatie(s), en het studieprotocol.

5. Eisen voor het veilig en correct gebruik van levensmiddelen in humane interventiestudies en aan te leveren informatie ter beoordeling

5.1. Geschiktheid huma(a)n(e) gebruik / consumptie

Het te onderzoeken product dient geschikt te zijn voor huma(a)n(e) gebruik / consumptie. Deze geschiktheid dient uit de aangeleverde informatie te blijken. Als ergens vermeld staat dat het product niet primair voor humaan gebruik geschikt is, moet aanvullende informatie worden aangeleverd die de geschiktheid voor humaan gebruik onderbouwt.

5.2. Risicoanalyse voor kritische aspecten

De producent dient bij het productieproces voedselveiligheidsprocedures op te stellen volgens de HACCP principes. HACCP is een systeem voor risicobeheersing voor levensmiddelen,

welke gebaseerd is op de 7 HACCP basisprincipes (zie Bijlage B). Aan de hand hiervan worden de relevante gevaren gesignaleerd en maatregelen voor risicobeheersing vastgesteld om voedselveiligheid te waarborgen. Door middel van HACCP kunnen gevaren worden beoordeeld en controlesystemen worden ingevoerd, waarbij de nadruk op preventie ligt. Een product dat de status 'Generally Recognized as Safe' (GRAS) heeft, een status die in de Verenigde Staten gehanteerd wordt voor voedingsstoffen die veilig zijn voor het beoogde gebruik, is niet op zichzelf acceptabel voor onderzoek in Nederland. Ook voor die producten moet de informatie zoals beschreven in deze handreiking aangeleverd worden, zodat veiligheid en correct gebruik beoordeeld kan worden.

Alle kritische aspecten moeten zijn omschreven met daarbij de maatregelen die nodig zijn om risico's, met betrekking tot de veiligheid van het levensmiddel, te minimaliseren. In de HACCP-analyse is de feitelijke toepassing van de producten van belang, hetgeen inhoudt dat de HACCP-analyse moet geschieden op geleide van de risico's van de studie. Het productieproces dient volledig beschreven te worden. Voor alle processen, en met name de afwijkende processen, moet een adequate risicoanalyse worden gedaan en worden toegevoegd aan het onderzoeksdossier. Daarbij moet rekening worden gehouden met o.a. de consumptiewijze, de concentratie/hoeveelheid, de consumptiefrequentie, de gebruiksduur, de kwetsbaarheid van de onderzoekspopulatie, de bereiding en de ervaring met humaan gebruik van het product.

Elk exploitant van een levensmiddelenbedrijf heeft de verplichting om een voedselveiligheidsplan gebaseerd op de HACCP-principes op te stellen of gebruik te maken van een door een branche opgestelde en officieel goedgekeurde hygiënecode. Het is ook mogelijk om het voedselveiligheidssysteem dat op de HACCP richtlijnen is gebaseerd door een externe partij te laten certificeren. Enkele voorbeelden van dergelijke kwaliteitssystemen voor voedselveiligheid waar certificering voor kan worden verkregen zijn 'Food Safety System Certification (FSSC) 22000' (gebaseerd op de voedselveiligheidsnorm ISO22000), 'International Featured Standards' (IFS) en 'British Retail Consortium Global Standards' (BRCGS; voorheen BRC). Dit zijn vervangende normen van de HACCP-certificatienorm, die sinds 2021 niet meer wordt gebruikt. Een zelf opgesteld HACCP-voedselveiligheidsplan moet voldoen aan de voorwaarden van Verordening (EG) Nr. 853/2004, inclusief de wetenschappelijke onderbouwing voor alle producten en/of processen. Zowel het zelf opgestelde plan als de hygiënecode moeten voldoen aan de 7 beginselen van HACCP.

Als geen kritische controlepunten of maatregelen van toepassing zijn, kunnen 'good hygiene practices' (GHP) voldoende zijn, welke in dat geval wel gemonitord en gevalideerd dienen te worden. Onder GHP vallen fundamentele maatregelen en voorwaarden die worden toegepast in elk stadium in de voedselketen om veilige en geschikte levensmiddelen te verstrekken. GHP's omvatten ook goede fabricagepraktijken (waarbij de nadruk ligt op correcte werkmethoden (o.a. voorkomen van kruiscontaminatie), zoals de correcte (barcode gestuurde en/of via het vier ogen principe geverifieerde) identificatie en dosering van ingrediënten, de passende verwerkingstemperatuur, controle of verpakkingen schoon en onbeschadigd zijn), goede productiepraktijken, goede distributiepraktijken en goede handelspraktijken.

Bij een studie met een commercieel beschikbaar levensmiddel waar Europese markttoelating voor is verkregen en dat onveranderd, in de gebruikelijke hoeveelheid en op de geëigende wijze wordt verstrekt aan een niet-kwetsbare onderzoekspopulatie, wordt ervan uitgegaan dat het levensmiddel conform de HACCP-principes in de handel is gebracht. Een aparte HACCP-analyse als onderdeel van de studie, is daarom niet nodig.

5.3. Informatie in het protocol (of ander geschikt document in het onderzoeksdossier)

De volgende aspecten dienen in het protocol beschreven te worden:

- 5.3.1. *Keuze product*: de keuze voor het te onderzoeken product dient wetenschappelijk onderbouwd te worden, waarbij deze onderbouwing voldoende specifiek moet zijn. Bijvoorbeeld, bij vrijwel al het humaan interventieonderzoek 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 het onderzoek met eiwitten wordt uitgevoerd, maar dat ook waarom voor een bepaald type eiwit gekozen is.
- 5.3.2. *Voorgaand onderzoek (laboratorium- of dierstudies) en/of humaan gebruik van het te onderzoeken product*: een overzicht van voorgaand onderzoek met het te onderzoeken product of ervaring met het gebruik van het product dient beschreven te worden, waarbij wordt aangegeven wat al bekend is en/of welke informatie nog ontbreekt, bijvoorbeeld aan de hand van een literatuuroverzicht.
- 5.3.3. *Concentratie/hoeveelheid, duur interventie en consumptiewijze*: de hoeveelheid van het product die per keer wordt ingenomen, de frequentie van inname, de totale duur van de interventie en de consumptiewijze moeten beschreven en onderbouwd worden. Hierbij dient de gemiddelde of voorzienbare inname in het gangbare gebruik en de eventuele aanbevolen dagelijkse hoeveelheid (ADH) meegenomen te worden. Afwijkingen van het gangbare gebruik of het/de beoogde gebruik(sduur) dienen vermeld en onderbouwd te worden. Het gangbare gebruik en de gebruiksduur kunnen worden afgeleid van bijvoorbeeld de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid (ADH), en/of gebaseerd op 'no-observed-adverse-effect-level' (NOAEL) of 'lowest-observed-adverse-effect level' (LOAEL) data.
- 5.3.4. *Keuze onderzoekspopulatie*: de keuze voor de onderzoekspopulatie dient onderbouwd te worden. Er dient te worden nagegaan in hoeverre deze populatie representatief is voor de gangbare of toekomstige gebruikers van het te onderzoeken product. Indien gekozen wordt voor een kwetsbare onderzoekspopulatie zoals minderjarigen of wilsonbekwamen, dient dit adequaat onderbouwd te worden.
- 5.3.5. *Risicoanalyse en risicoafweging*: in principe is aan elk product een risico verbonden. Dit risico moet beschreven worden in het protocol. Op aspecten waarbij de risicoanalyse overlapt met de risicoanalyse voor kritische aspecten (zie sectie 5.2), kan daarnaar verwezen worden. Ook dient onderbouwd te worden waarom het aanvaardbaar is de studiedeelnemers aan dit risico bloot te stellen. Tevens dienen eventuele interacties van het te onderzoeken product met andere levensmiddelen of geneesmiddelen te worden weergegeven.
- 5.3.6. *Te onderzoeken product*: Er dient een beschrijving van het product toegevoegd te worden aan het protocol (zie ook sectie 5.4.1 productomschrijving). N.B. Als bijvoorbeeld sprake is van stoffen waartegen een allergie of intolerantie kan bestaan, kan dat in een exclusie criterium t.a.v. studiedeelnemers met allergie(ën) of intolerantie(s) worden opgenomen. Hetzelfde geldt voor producten/ingrediënten van dierlijke afkomst, waarbij een exclusie criterium t.a.v. vegetariërs/veganisten of vermelding in de informatiebrief kan worden opgenomen om studiedeelnemers hierop te attenderen.
- 5.3.7. *Uitgifte, instructies voor studiedeelnemers en controle op correct gebruik*: Als voorafgaande aan uitgifte, het product bereid/bewerkt/gereed wordt gemaakt in een voedingskeuken, moet dit proces beschreven worden. Zie sectie 5.4 voor uitleg van aspecten waarop zal worden getoetst. Indien het product niet onder toezicht van onderzoekspersoneel gebruikt zal worden, is voor correct gebruik van het te onderzoeken product een goede instructie noodzakelijk. Zowel het proces voor uitgifte als de instructies en wijze waarop de instructies gegeven zullen worden, moeten in het protocol beschreven staan. Ook dient beschreven te worden op welke momenten en voor welke termijn het product uitgegeven wordt en hoe controle op correct gebruik en inname van het product (compliance) zal plaatsvinden.

5.3.8. *Opslagcondities en voorraadbeheer*: de condities waarbij het product vervoerd en bewaard moet worden (zowel bij de onderzoeker als de proefpersoon) dienen in het protocol te worden beschreven. Zie ook sectie 5.4.7 en 5.4.9.

5.3.9. *Randomisatie en blinding*: Er moet beschreven worden of er sprake is van randomisatie en eventuele blinding. Als dit het geval is, moet worden toegelicht hoe het randomisatieproces plaatsvindt en of blinding op adequate wijze geborgd is. Dit betreft bijvoorbeeld de wijze van verpakken en/of etiketteren (uniform), smaak(correctie), textuur/mondgevoel(correctie), geur(correctie) en het visuele uiterlijk van het product. Ook dient er productinformatie van de comparator ingediend te worden ter beoordeling.

5.3.10. *Risico's voor ontwikkeling van nakomelingen*

Als sprake is van een (deel)populatie van vrouwen in de vruchtbare leeftijd, moeten de (potentiële) risico's voor de ontwikkeling van nakomelingen (bijvoorbeeld voortplantingstoxiciteit/teratogeniciteit/fetotoxiciteit/ontwikkelingstoxiciteit) of het geven van borstvoeding in het protocol beschreven worden, met indien nodig een plan voor minimalisatie van dergelijke risico's en de bijbehorende maatregelen. Deze informatie moet worden onderbouwd door data als deze beschikbaar zijn.

5.4. Productinformatie

Er dient productinformatie aangeleverd te worden, welke onderdeel kan zijn van het protocol, maar ook in de vorm van losse documenten kan worden ingediend wanneer de hoeveelheid informatie omvangrijk is. De uitgebreidheid van de informatie is afhankelijk van de aard van het gebruik van het te onderzoeken product. De informatie moet een volledig overzicht geven van de veiligheid en kwaliteit van het levensmiddel en eventueel de comparator als daar gebruik van wordt gemaakt. De informatie dient specifiek te zijn voor de batch van het product die gebruikt zal worden voor de studie.

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

5.4.1. *Productomschrijving*:

Het product dient volledig beschreven te worden. Daarbij kunnen bijvoorbeeld aspecten zoals samenstelling, structuur (vast, vloeibaar, gel, emulsie, etc.) en fysisch-chemische kenmerken (vochtgehalte, pH, etc.) weergegeven worden.

5.4.2. *Bereiding/productie*:

Producenten moeten ervoor zorgen dat alle stadia van de productie en verwerking van levensmiddelen voldoen aan de hygiënevoorschriften, zoals beschreven in [Verordening \(EG\) Nr. 852/2004](#). Het productieproces en de kwaliteitscontrole hierop dienen, voor zover deze niet beschreven worden in de HACCP-analyse, beschreven te worden.

Bij onderzoek met vrij verkrijgbare kant- en klare commerciële producten/maaltijden die onveranderd aan de studiedeelnemers worden verstrekt, is het niet nodig de bereiding te beschrijven. Het beschrijven van de bereiding/bewerking is wel nodig als vrij verkrijgbare producten worden gebruikt om hiervan maaltijden of complexere levensmiddelen te bereiden. N.B. de bereidingsstappen dienen zoveel mogelijk bij de producent of op de onderzoekslocatie plaats te vinden. Alleen eenvoudige verwerking (bijv. het oplossen van een middel in poedervorm in vloeistof) kan thuis worden uitgevoerd door studiedeelnemers.

Het gereed maken van een levensmiddel, maaltijd of meer complex levensmiddel voor consumptie in een humane interventiestudie moet geprotocolleerd zijn. Dat wil zeggen dat de bereidingsstappen vastgelegd moeten worden met voldoende waarborgen voor een juiste productie, bij voorkeur middels een standard operating procedure (SOP). Daarbij dient o.a. beschreven te worden door wie, waar en hoe geproduceerd wordt. Indien gebruik gemaakt wordt van SOPs, dient dit beschreven te worden.

Gedurende het gehele proces is goede identificatie van producten van groot belang om verwisselingen te voorkomen. Hierbij dienen waarborgen voor de juiste samenstelling en controles op o.a. mogelijke (kruis)contaminatie tijdens productie of opslag en hygiëne te worden ingesteld. Daarbij kan bijvoorbeeld gebruik gemaakt worden van dubbele controles, registratie van grondstoffen/benodigdheden-identificatie (met of zonder barcode verificatie), registratie van afweging, 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 te onderzoeken product. Deze aspecten moeten opgenomen zijn in een SOP (voor de dieetkeuken). Zie hygiëncodes per sector, waaronder zorginstellingen zoals ziekenhuizen, op de website van de NVWA: [Hygiëncodes per sector | HACCP | NVWA](#). De kwaliteitsborging van het hanteren van de SOP moet beschreven worden in het onderzoeksdoossier.

5.4.3. *Herkomst/leverancier:*

In aanvulling op de beschrijving van het productieproces, dient beschreven te worden wat de herkomst en kwaliteit van de grondstoffen is. Als het product afkomstig is van een bedrijf dat volgens een officieel erkend keurmerk of certificering werkt, dient dit te worden vermeld. Levensmiddelen en/of alle stoffen die bestemd zijn om in een levensmiddel te worden verwerkt, moeten in alle stadia van de productie, verwerking en distributie traceerbaar zijn. De producent moet kunnen nagaan wie de levensmiddelen of stoffen die bestemd zijn om in levensmiddelen te worden verwerkt heeft geleverd. De producent moet daarvoor beschikken over systemen en procedures met behulp waarvan deze informatie op verzoek aan de bevoegde autoriteiten kan worden verstrekt.

Bij import van levensmiddelen van buiten de EU dienen de producten aan de regels te voldoen zoals beschreven op de website van de NVWA: [Import levensmiddelen en consumentenproducten | NVWA](#).

5.4.4. *Exacte samenstelling:*

Om de studie te kunnen beschrijven, herhalen en vergelijken met andere studies, is het karakteriseren en standaardiseren van de bestanddelen en het kant-en-klare product nodig. Het gehalte aan actieve component(en) (zuiverheid en dosering), 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 te onderzoeken product, dat toegevoegd moet worden aan het onderzoeksdoossier. Hierbij dient gerealiseerd te worden dat een gelijk gehalte aan actieve component(en) niet automatisch betekent dat producten ook equivalent zijn. Op het analysecertificaat moet ten minste het volgende worden aangegeven:

1. Gehanteerde analysemethode. (Daarbij is het essentieel dat er geschikte analysemethoden gehanteerd worden die op de juiste wijze worden uitgevoerd, bijvoorbeeld door een gecertificeerd lab. Dit moet uit de aangeleverde informatie blijken, bijvoorbeeld d.m.v. onderbouwing of certificering.
2. Geformuleerde eis (met eenheid)
3. Gemeten waarde (met eenheid)
4. Conclusie over de gemeten waarden (voldoet/voldoet niet)

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 levensmiddel te worden gecontroleerd op gehalte en 'content uniformity' van die bestanddelen. Deze analyse dient te worden vastgelegd in een analysecertificaat, dat toegevoegd moet worden aan het onderzoeksdoossier. De reden hiervoor is dat er voor levensmiddelen (in tegenstelling tot 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.

Voor voedingssupplementen zijn specifieke voorschriften opgesteld voor stoffen (vitaminen en mineralen of verbindingen hiervan) waarvan gebruik mag worden gemaakt bij de vervaardiging van voedingssupplementen, welke worden beschreven in de [Europese Richtlijn 2002/46/EG](#).

Een voedingssupplement dat gebruikt wordt voor humaan interventie onderzoek dient aan deze richtlijn te voldoen.

5.4.5. *Microbiologische veiligheid:*

Levensmiddelen mogen geen micro-organismen of toxinen of metabolieten daarvan bevatten in dusdanige hoeveelheden dat er een onaanvaardbaar risico voor de menselijke gezondheid ontstaat. De bepaling van microbiologische veiligheid dient te worden vastgelegd in een analysecertificaat van de te gebruiken batch van het te onderzoeken product en toegevoegd te worden aan het onderzoeksdossier.

Er moeten microbiologische voedselveiligheidscriteria worden vastgesteld die grenswaarden voor bepaalde micro-organismen aangeven waarboven de besmetting van een levensmiddel als onaanvaardbaar beschouwd wordt. Microbiologische criteria dienen op een formele risicobeoordeling en internationaal erkende beginselen gebaseerd te zijn. Tevens dienen deze criteria relevant en doeltreffend te zijn wat betreft de bescherming van de gezondheid.

Er moet worden gecontroleerd of aan de microbiologische criteria wordt voldaan aan de hand van analysemethoden, waarbij waar nodig de meetonzekerheid, het bemonsteringsschema, de microbiologische grenswaarden en het aantal geteste eenheden dat aan die grenswaarde moet voldoen, worden beschreven. Ook dient te worden aangegeven voor welke punten in het proces het criterium van toepassing is.

In bijlage I van Verordening (EG) 2073/2005 worden microbiologische criteria weergegeven, waaronder bemonsteringsfrequenties, en grenswaarden voor verschillende levensmiddelencategorieën en micro-organismen/toxinen en metabolieten. De producent bepaalt zelf de bemonsteringsfrequentie, tenzij deze in bijlage I van Verordening (EG) 2073/2005 wordt weergegeven; in dat geval gelden die bemonsteringsfrequenties als minimum.

De toepassing van microbiologische criteria en processen om deze te controleren moeten een integrerend deel uitmaken van de uitvoering van op HACCP gebaseerde procedures en andere hygiënemaatregelen. Maatregelen die genomen kunnen worden om aan de criteria voor microbiologische veiligheid te voldoen, kunnen o.a. betrekking hebben op de controle van grondstoffen, hygiëne, temperatuur en houdbaarheidstermijn van het product.

5.4.6. *Toxicologische veiligheid:*

Levensmiddelen mogen geen contaminanten (schadelijke stoffen zoals pesticiden, mycotoxinen, plantentoxines, zware metalen, gehalogeneerde persistente organische verontreinigende stoffen, verontreinigingen als gevolg van verwerking (bijvoorbeeld PAK's, 3-MCPD) en andere verontreinigingen (bijvoorbeeld nitraten, perchloraat) bevatten in dusdanige hoeveelheden dat er een onaanvaardbaar toxicologisch risico voor de menselijke gezondheid ontstaat. De bepaling van toxicologische veiligheid dient te worden vastgelegd in een analysecertificaat van de te gebruiken batch van het te onderzoeken product en toegevoegd te worden aan het onderzoeksdossier.

Contaminanten moeten beperkt worden tot het laagst mogelijke gehalte dat redelijkerwijs tot stand kan worden gebracht door middel van goede praktijken. Er moeten criteria voor toxicologische voedselveiligheid worden vastgesteld die de grenswaarden voor bepaalde contaminanten aangeven waarboven het gehalte in een levensmiddel als onaanvaardbaar beschouwd wordt. Ook dient er te worden gecontroleerd of aan deze criteria wordt voldaan. Hiervoor moeten procedures worden vastgesteld over de analysemethoden, waarbij waar nodig de meetonzekerheid, het bemonsteringsschema, de grenswaarden en het aantal geteste eenheden dat aan die grenswaarde moet voldoen, worden weergegeven. Ook moet worden beschreven voor welke punten in het proces het criterium van toepassing is.

De regelgeving voor contaminanten en natuurlijke toxinen in voedsel is vastgelegd in [Verordening \(EEG\) 315/93](#). [Verordening \(EU\) 2023/915](#) geeft een overzicht van maximumgehalten aan bepaalde verontreinigingen in levensmiddelen en verwijst naar overige verordeningen voor richtlijnen voor de bemonstering en analyse hiervan. De voorschriften voor gewasbeschermingsmiddelen zijn vastgelegd in [verordening \(EG\) nr. 1107/2009](#). Alle zaken met betrekking tot wettelijke limieten voor residuen van bestrijdingsmiddelen in levensmiddelen en diervoeders vallen onder de [verordening \(EG\) nr. 396/2005](#). Deze verordening bevat ook bepalingen over officiële controles op pesticiden residuen in levensmiddelen van plantaardige en dierlijke oorsprong die kunnen voortvloeien uit het gebruik ervan in gewasbeschermingsmiddelen.

5.4.7. *Houdbaarheid en stabiliteit:*

De condities waarbij het product bewaard moet worden en de houdbaarheidstermijn (indien van toepassing zowel voor als na opening) dienen te worden beschreven en te worden aangegeven op het product. Ook dient beschreven te worden hoe de houdbaarheid onderbouwd is en gecontroleerd wordt. Zie [Verordening \(EG\) nr. 2073/2055 inzake microbiologische criteria voor levensmiddelen](#) en [NVWA infoblad 85](#). Levensmiddelen welke gekoeld moeten worden bewaard om de stabiliteit van actieve bestanddelen te garanderen en/of microbiologisch bederf of de uitgroei van pathogene bacteriën tegen te gaan, moeten zodanig worden vervoerd of in voorraad worden gehouden dat de temperatuur ten hoogste de door de producent aangegeven temperatuur bedraagt.

5.4.8. *Verpakking en etikettering:*

De gegevens die op het etiket dienen te staan, hangen af van de situatie waar en hoe het product gebruikt wordt. Wordt het product thuis gebruikt, op de onderzoekslocatie of onder supervisie van studiepersoneel? Betreft het een geblindeerde studie? Als het product niet vrij verkrijgbaar is, moet het etiket in ieder geval de volgende informatie bevatten:

- Dat het product alleen voor humane interventieonderzoeksdoeleinden gebruikt wordt
- Houdbaarheidsdatum en vereiste bewaaromstandigheden
- Naam en contactgegevens van de opdrachtgever van het onderzoek
- De ingrediënten van het product met bij een geblindeerde studie de toevoeging 'of placebo'.

Wanneer het product thuis gebruikt wordt en gluten/allergenen of andere ingrediënten kan bevatten waar studiedeelnemers of andere leden van hetzelfde huishouden allergisch of intolerant voor kunnen zijn, moet een veiligheidswaarschuwing op het etiket worden vermeld.

In het protocol (of in een bijlage) moeten voorbeelden van de etiketten worden getoond.

5.4.9. *Overige:*

Voor alle producten dienen transport, ontvangst, opslag en opslagcondities (zowel bij de onderzoeker als bij de studiedeelnemers) te worden geprotocolleerd.

5.5. Informatie voor studiedeelnemers

Er dient informatie voor de studiedeelnemers aangeleverd te worden, welke bij voorkeur onderdeel is van het informatie- en toestemmingsformulier dat voor (potentiële) deelnemers aan WMO-plichtig onderzoek gebruikt wordt. Zie model informatiebrief op de website van de CCMO ([E1/E2. Informatiebrief en toestemmingsformulier proefpersonen | Onderzoekers | Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek \(ccmo.nl\)](#)).

Naast de gebruikelijke informatie die vereist is voor het adequaat informeren van studiedeelnemers bij medisch-wetenschappelijk onderzoek, zoals weergegeven in het model van de informatiebrief, dienen in ieder geval de volgende aspecten t.a.v. het te onderzoeken levensmiddel te worden weergegeven:

- a) Beschrijving van het product. Om wat voor type product gaat het en in welke vorm (bijv. tablet, vloeistof of vast levensmiddel)? Als een product/ingrediënt van dierlijke afkomst is, kunnen studiedeelnemers daarop geattendeerd worden.
- b) Voorschriften voor inname.
- c) Bewaarcondities en eventuele (eenvoudige) bereidingsinstructies indien het levensmiddel (ook) thuis wordt gebruikt. Zie sectie 5.4.7 en 5.4.8. Complexe bereidingsstappen moeten bij de producent of op de onderzoekslocatie plaatsvinden. Alleen eenvoudige verwerking (bijv. het oplossen van een poeder in een vloeistof of vloeibaar voedsel) is thuis toegestaan.
- d) Eventuele risico's, waaronder, maar niet beperkt tot, mogelijke allergie(ën), intolerantie(s), interacties met andere levensmiddelen of geneesmiddelen en/of risico's voor ontwikkeling van nakomelingen. Zie ook sectie 5.3.5 en 5.3.10.

De informatie voor studiedeelnemers moet in begrijpelijke taal (op B1-niveau) beschikbaar zijn.

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

6. Informatie betreffende specifieke typen levensmiddelen

6.1. Novel foods

Nieuwe levensmiddelen dienen de EFSA novel food toelatingsprocedure te doorlopen⁷. Als de procedure nog niet volledig doorlopen is en/of er nog geen goedkeuring is verkregen, kan een product in principe wel onderzocht worden in een humane interventiestudie. In dat geval moet het product minimaal aan de primaire eis betreffende voedselveiligheid, welke in de gehele voedselketen gewaarborgd moet zijn, voldoen. Voor meer informatie, zie [Handboek Nieuwe Voedingsmiddelen van de NVWA](#) en de [website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen \(CBG-MED\)](#).

6.2. Medische levensmiddelen

Specifieke regelgeving voor medische levensmiddelen en dieetvoeding is vastgelegd in [Richtlijn 1999/21/EG betreffende dieetvoeding voor medisch gebruik \(zie ook Handboek regelgeving voeding voor specifieke groepen | Publicatie | NVWA](#) voor een actueel overzicht van wetgeving). Wegens het brede spectrum aan dergelijke voeding en gezien de snelle ontwikkeling van de wetenschappelijke kennis waarop deze voeding is gebaseerd, zijn er geen gedetailleerde regels voor de samenstelling vastgesteld. Wat betreft vitaminen, mineralen en spoorelementen, dienen medische levensmiddelen te voldoen aan de maximumgehalten die worden beschreven in Richtlijn 1999/21/EG. Een overzicht van stoffen die voor specifieke voedingsdoeleinden aan voor bijzondere voeding bestemde levensmiddelen

⁷ Behalve als het gebruik van nieuwe voedingsmiddelen buiten de EU meer dan 25 jaar lang veilig is gebleken. Voor traditionele levensmiddelen uit derde landen die een geschiedenis van veilig gebruik hebben en die nieuw zijn in de EU is er een kennisgevingsprocedure. Zie handboek [Nieuwe voedingsmiddelen van de NVWA](#).

mogen worden toegevoegd staat weergegeven in [VERORDENING \(EG\) Nr. 953/2009](#). Medische levensmiddelen moeten onder medisch toezicht worden gebruikt, wat in het protocol beschreven moet staan. Als er sprake is van een gezondheidsrisico wanneer het product wordt gebruikt door andere personen dan waarvoor het product specifiek is bestemd, dient dit risico in het protocol beschreven te worden.

Bijlage A

Onder levensmiddelen worden onder andere de volgende typen en definities⁸ verstaan:

- **Conventionele levensmiddelen:** producten die commercieel verkrijgbaar zijn en gebruikelijk door mensen geconsumeerd worden, met natuurlijke of kunstmatige mengsels van voedende stoffen.
- **Functionele levensmiddelen (functional foods):** levensmiddelen waaraan bioactieve stoffen in geconcentreerde vorm zijn toegevoegd, met als doel om een bepaald gezondheidseffect te bereiken.
- **Voeding voor specifieke groepen.** Dit omvat de volgende producten (zie [Handboek regelgeving voeding voor specifieke groepen | Publicatie | NVWA](#)):
 - o volledige zuigelingenvoeding voor 0 tot 6 maanden
 - o opvolgzuigelingenvoeding voor 6 tot 12 maanden
 - o bewerkte levensmiddelen op basis van granen en babyvoeding
 - o dagelijkse voeding volledig vervangende producten voor gewichtsbeheersing
 - o voeding voor medisch gebruik⁹: levensmiddelen die worden geconsumeerd of intraveneus wordt toegediend onder toezicht van een arts en die bedoeld zijn voor het specifieke dieetmanagement van een ziekte of aandoening waarvoor specifieke voedingsvereisten zijn vastgesteld door medische evaluatie.
- **Novel foods:** 'nieuwe' levensmiddelen en ingrediënten die niet vóór 15 mei 1997 binnen de Europese Unie als levensmiddel werden verkocht.
- **Kruidenpreparaten:** producten in de vorm van pillen, poeders, druppels, capsules of drankjes met stoffen uit natuurlijke kruiden, bedoel als aanvulling op de dagelijkse voeding. Kruiden die in de keuken worden gebruikt om gerechten meer smaak te geven, vallen niet onder kruidenpreparaten.
- **Voedingssupplementen:** producten in de vorm van pillen, poeders, druppels, capsules of drankjes met synthetische of geïsoleerde vitamines, mineralen of bioactieve stoffen, bedoeld als aanvulling op de dagelijkse voeding.
- **Nutraceuticals:** voedingssupplementen waaraan bioactieve stoffen in geconcentreerde vorm zijn toegevoegd, met als doel om een bepaald gezondheidseffect te bereiken.
- **Voedingsstoffen/Nutriënten:** organische en anorganische stoffen in voeding die een rol spelen bij fysiologische functies die nodig zijn voor alle levensprocessen van de mens, zoals eiwitten (aminozuren), vetten, koolhydraten (macronutriënten) en vitamines en mineralen (micronutriënten).
- **Bioactieve stoffen:** stoffen in levensmiddelen of voedingssupplementen of stoffen die van nature in planten voorkomen die op zichzelf niet noodzakelijk zijn (waarvoor geen behoefte is vastgesteld), maar die wel een rol spelen bij de gezondheid. Voorbeelden: flavonoïden, cafeïne, carotenoïden, carnitine, choline, co-enzym Q, creatine, dithiolthionen, fytonutriënten, fytochemicaliën, fytosterolen, fyto-oestrogenen, glucosinolaten, polyfenolen, prebiotica, taurine.

⁸ Encyclopedie voedingscentrum ([Voedingscentrum Encyclopedie | Voedingscentrum](#))

⁹ Zie ook definitie 'voeding voor medisch gebruik': dieetvoeding voor medisch gebruik zoals gedefinieerd in Richtlijn 1999/21/EG van de Commissie (Verordening (EG) nr. 2073/2005).

Bijlage B

HACCP berust op de volgende zeven beginselen:

- a) het onderkennen van elk gevaar dat voorkomen, geëlimineerd of tot een aanvaardbaar niveau gereduceerd moet worden;
- b) het identificeren van de kritische controlepunten in het stadium of de stadia waarin controle essentieel is om een gevaar te voorkomen of te elimineren dan wel tot een aanvaardbaar niveau te reduceren;
- c) het vaststellen van kritische grenswaarden voor de kritische controlepunten teneinde te kunnen bepalen wat aanvaardbaar en wat niet aanvaardbaar is op het vlak van preventie, eliminatie of reductie van een onderkend gevaar;
- d) het vaststellen en toepassen van efficiënte bewakingsprocedures op de kritische controlepunten;
- e) het vaststellen van corrigerende maatregelen wanneer uit de bewaking zou blijken dat een kritisch controlepunt niet volledig onder controle is;
- f) het vaststellen van procedures om na te gaan of de onder a) tot en met e) bedoelde maatregelen naar behoren functioneren, waarbij regelmatig verificatieprocedures worden uitgevoerd;
- g) het opstellen van aan de aard en de omvang van het levensmiddelenbedrijf aangepaste documenten en registers, teneinde aan te tonen dat de onder a) tot en met f) omschreven maatregelen daadwerkelijk worden toegepast.