

## **Leidraad voor erkende METC's/CCMO voor de beoordeling van de meldingsprocedure van SAE's aan de toetsingscommissie**

Op grond van artikel 10, lid 1 van de *Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen* (WMO) moet degene die het onderzoek uitvoert alle ernstige ongewenste voorvallen (SAE's), onmiddellijk aan de verrichter melden met uitzondering van de ernstige ongewenste voorvallen waarover volgens het onderzoeksprotocol geen onmiddellijke rapportage is vereist. De verrichter is op grond van artikel 10, lid 2 van de WMO, verantwoordelijk voor het melden van SAE's aan de oordelende toetsingscommissie (METC/CCMO) en de CCMO (indien zij niet de oordelende toetsingscommissie is) met uitzondering van SAE's waarover volgens het protocol geen rapportage is vereist.

Ernstige ongewenste voorvallen die tot de dood hebben geleid of levensbedreigend zijn moeten **binnen 7 dagen** nadat de verrichter daarvan kennis heeft genomen bij de METC gemeld worden. Alle overige SAE's **binnen 15 dagen**. Dit geldt voor al het onderzoek dat onder de reikwijdte van de WMO valt.

In de WMO artikel 10, lid 2, wordt aan de verrichter (opdrachtgever) van het onderzoek de mogelijkheid geboden om bepaalde SAE's op andere momenten dan binnen de wettelijke termijn van 7/15 dagen of helemaal niet te rapporteren aan de toetsingscommissie of bepaalde SAE's op te nemen in periodieke overzichtlijsten (zie ook kst33646 (nr 6), nota nav verslag, dd 18 feb 2014 en Memorie van toelichting kst 33646 (nr 3)).

Deze leidraad is bedoeld om handvatten voor de toetsingscommissie te bieden bij de beoordeling van de meldingsprocedure voor SAE's aan de toetsingscommissie.

### **Uitgangspunten**

- De onderzoeker (uitvoerder) registreert alle SAE's die in het desbetreffende onderzoek zijn opgetreden.
- De onderzoeker meldt deze SAE's, tenzij anders in protocol vastgelegd, onmiddellijk aan de opdrachtgever van het onderzoek.
- De opdrachtgever (verrichter) is verantwoordelijk dat deze SAE's binnen de daarvoor wettelijke termijnen bij de oordelende toetsingscommissie gemeld worden.
- Uitgangspunt is dat alle SAE's worden gemeld bij de oordelende toetsingscommissie. Indien voor bepaalde SAE's geen verplichting geldt om ze binnen de wettelijke termijnen van 7 of 15 dagen te melden dan moet de motivering hiervoor in het onderzoeksprotocol zijn vastgelegd.
- De procedure voor het melden van SAE's wordt vastgelegd in het onderzoeksprotocol welke door de oordelende toetsingscommissie moet worden beoordeeld en goedgekeurd.
- Bij geblindeerd onderzoek zal de blinding alleen worden opgeheven als dat in het belang van de veiligheid van de proefpersoon is. Voor het melden van SAE's aan de oordelende toetsingscommissie hoeft de blinding van SAE's dus niet systematisch te worden opgeheven. Dit geldt niet voor SAE's die een SUSAR zijn (zie paragraaf 7.11.1 van CT-3 richtsnoer: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2011\\_c172\\_01/2011\\_c172\\_01\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2011_c172_01/2011_c172_01_en.pdf)).
- Het melden van SAE's aan de oordelende toetsingscommissie (METC en CCMO) gebeurt via de webportal ToetsingOnline (zie artikel 10 van de Regeling medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen: <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2015-20221.html> ). Deze verplichting geldt niet voor SUSAR's.

### **Categorieën onderzoek**

1. Voor **geneesmiddelenonderzoek** in de zin van de WMO geldt minimaal de verplichting voor het melden van vermoedens van onverwachte ernstige bijwerkingen (SUSAR's), zoals vastgelegd in artikel 13p van de WMO. Daarnaast geldt als minimale verplichting de jaarlijkse veiligheidsrapportage (artikel 13o WMO) waarin een overzichtslijst van alle vermoedens van verwachte en onverwachte ernstige bijwerkingen is opgenomen. Om te voldoen aan de verplichting om alle SAE's te melden wordt, in overeenstemming met ICH Topic E2F – Development Safety Update Report, in de jaarlijkse veiligheidsrapportage een cumulatieve samenvatting van alle SAE's die in het afgelopen jaar zijn voorgevallen in een tabel opgenomen. Afhankelijk van de aard van de studie kan de toetsingscommissie verplichten om

bepaalde SAE's wel versneld te melden. De procedure die beschrijft welke SAE's, op welke tijdstippen en op welke wijze (individueel, line-listings) worden gemeld aan de toetsingscommissie moet vastgelegd zijn in het onderzoeksprotocol en goedgekeurd door de toetsingscommissie.

2. Voor onderzoek met **medische hulpmiddelen met een notificatieplicht bij IGZ** d.w.z. medische hulpmiddelen zonder CE-certificaat of CE-gecertificeerde middelen die gebruikt worden buiten de in de certificatie genoemde omstandigheden ([http://www.igz.nl/onderwerpen/medische\\_technologie/medische\\_hulpmiddelen/klinisch\\_onderzoek/](http://www.igz.nl/onderwerpen/medische_technologie/medische_hulpmiddelen/klinisch_onderzoek/)) geldt minimaal de verplichting voor het melden van SAE's aan de METC/CCMO, binnen 2 werkdagen en niet later dan 4 kalenderdagen, die tijdens het onderzoek zijn voorgevallen en die leiden/hebben geleid tot aanpassing of terugtrekking van het te onderzoeken medisch hulpmiddel, zoals vastgelegd in de richtlijn MEDDEV 2.7/3 voor medische hulpmiddelen vallend onder EU-richtlijn 90/385/EEC en EU richtlijn 93/42/EEC. De overige SAE's moeten per kwartaal gemeld worden aan de toetsingscommissie volgens het meddev 2.7.3 report form ([http://ec.europa.eu/consumers/sectors/medical-devices/files/meddev/2\\_7\\_3\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/consumers/sectors/medical-devices/files/meddev/2_7_3_en.pdf)). Afhankelijk van de aard van de studie kan de toetsingscommissie verplichten om bepaalde SAE's wel versneld te melden. De procedure die beschrijft welke SAE's, op welke tijdstippen en op welke wijze (individueel, line-listings) worden gemeld aan de toetsingscommissie moet vastgelegd zijn in het onderzoeksprotocol en goedgekeurd door de toetsingscommissie.
3. **Observationeel onderzoek** waarbij proefpersonen alleen aan **extra standaarddiagnostiek** (zoals bloedafname, standaard lichamelijk onderzoek, CT-scan, MRI) worden onderworpen. Hiervoor geldt niet de verplichting om de SAE's binnen de wettelijke termijnen te melden. Een periodieke overzichtslijst (jaarlijks of anderszins) wordt alleen verplicht gesteld als hiervan een toegevoegde waarde is te verwachten voor de veiligheid van de proefpersoon. De procedure die beschrijft welke SAE's, op welke tijdstippen en op welke wijze (individueel, line-listings) worden gemeld aan de toetsingscommissie moet vastgelegd zijn in het onderzoeksprotocol en goedgekeurd door de toetsingscommissie.
4. Voor **onderzoek niet vallend onder bovenvermelde drie categorieën** wordt een onderscheid gemaakt tussen enerzijds een SAE waarvan het vermoeden bestaat dat ze gerelateerd is aan de gedragwijze die de proefpersoon is opgelegd en/of de handeling waar de proefpersoon aan is onderworpen en anderzijds een SAE waarvoor dit vermoeden niet geldt. SAE's waarbij het vermoeden bestaat dat ze mogelijk gerelateerd zijn aan een gedragwijze/handeling worden versneld (binnen 7 of 15 dagen) gemeld aan de METC/CCMO. Een overzicht van alle SAE's wordt vermeld in de jaarlijkse overzichtsrapportage. De procedure die beschrijft welke SAE's, op welke tijdstippen en op welke wijze (individueel, line-listings) worden gemeld aan de toetsingscommissie moet vastgelegd zijn in het onderzoeksprotocol en goedgekeurd door de toetsingscommissie.

#### **Overwegingen bij beoordeling meldingsprocedure anders dan bovenstaande indeling**

- Voor risicovol onderzoek blijkend uit een gestructureerde risico analyse kan van bovenstaande indeling worden afgeweken zodat wel alle SAE's direct worden gemeld, alleen bepaalde SAE's (bijvoorbeeld alleen overlijden en levensbedreigend) direct worden gemeld, er frequenter een overzichtlijst SAE's wordt ingediend of, in geval van geblindeerd onderzoek, wel als voorwaarde wordt gesteld dat SAE's gedeblindeerd worden gemeld aan de oordelende toetsingscommissie.
- Voor onderzoek waarbij een DSMB is ingesteld kan mogelijk van bovenstaande indeling worden afgeweken.
- Voor onderzoek waarbij sterfte (of één van de andere SAE-categorieën) een uitkomstparameter is van het onderzoek kan van bovenstaande indeling worden afgeweken om de integriteit van de data te behouden.

## **Overgangperiode**

De wijzigingen in de WMO gaan in per 1 oktober 2015. Vanaf deze datum moeten alle studies voldoen aan de nieuwe bepalingen van artikel 10 van de WMO. Voor studies die beoordeeld zijn vóór 1 oktober 2015 wordt de mogelijkheid geboden om er voor te zorgen, indien nodig, dat uiterlijk 31 december 2015 de informatie in het onderzoeksprotocol over het registreren en melden van SAE's wordt aangepast middels het indienen van een amendement bij de oordelende toetsingscommissie. Voor de overige studies geldt geen overgangperiode.

### *Investigator-initiated onderzoek*

Vanaf 2010 waren indieners van *investigator-initiated* onderzoek al verplicht, op grond van een memorandum van overeenstemming, om SAE's te melden bij de oordelende toetsingscommissie, waarbij ook de mogelijkheid bestond om bepaalde SAE's periodiek in overzichtlijsten te melden. Deze plicht is nu vastgelegd in de WMO en zal waarschijnlijk tot weinig amendementen leiden.

### *Commercieel onderzoek*

Voor *commercieel* onderzoek is de verplichting voor het melden van SAE's bij de oordelende toetsingscommissie nieuw. Op basis van de bovenstaande indeling in categorieën onderzoek, die zoveel mogelijk aansluit bij de al bestaande EU-regelgeving, zal er voor geneesmiddelenonderzoek niet veel veranderen. Voor de overige categorieën kan de opdrachtgever van het onderzoek de meldingsprocedure wijzigen middels het indienen van een protocol amendement bij de toetsingscommissie

CCMO en NVMETC

Den Haag, dd 11 september 2015