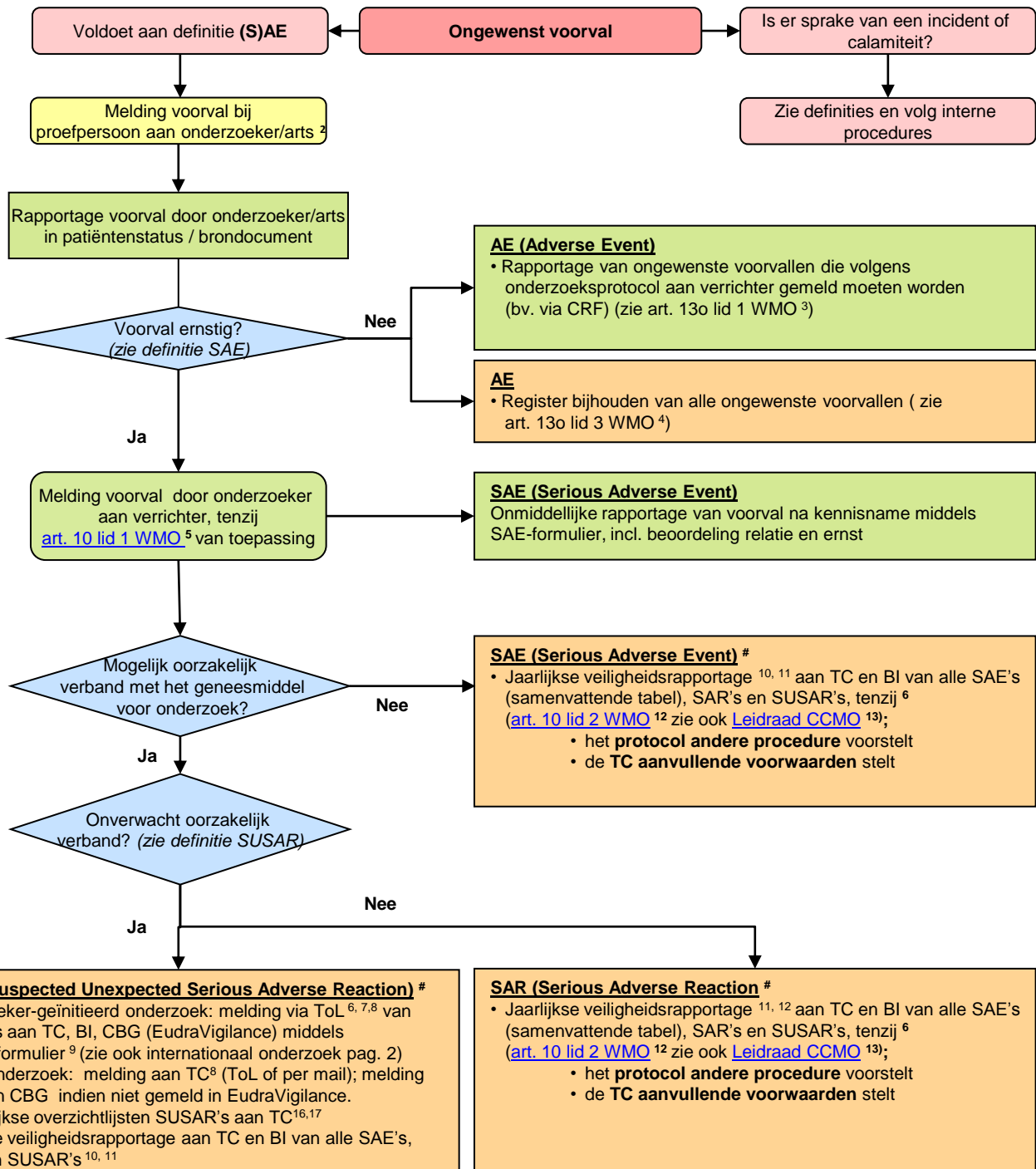


Ongewenste voorvallen flow

WMO-plichtig onderzoek

Geneesmiddelenonderzoek¹



Verantwoordelijkheid onderzoeker
 Verantwoordelijkheid verrichter

SAE, SAR, SUSAR melding en rapportage

Uitgangspunt is versnelde melding van SUSAR's opgetreden in het onderzoek dat door die toetsingscommissie is beoordeeld aan TC, BI en CBG via ToL ^{7,9} (bij industrie-geïnitieerd onderzoek via ToL of mail) en een jaarlijkse veiligheidsrapportage ^{10,11} aan TC en BI van alle SAE's (samenvattende tabel), SAR's en SUSAR's. Versnelde melding/periodieke overzichtslijsten van SAE's/SAR's kan wel van toepassing zijn indien in het protocol een andere procedure beschreven staat of indien TC aanvullende voorwaarden stelt ([leidraad meldingsprocedure SAE's](#)). De procedure van de SAE/SAR rapportage dient in het onderzoeksprotocol (of in een addendum bij het onderzoeksprotocol) te zijn vastgelegd.

Onderzoeken van eenzelfde verrichter/opdrachtgever naar hetzelfde geneesmiddel

SUSAR's die zijn voorgevallen in ander onderzoeken en die bij de verrichter/opdrachtgever zijn gemeld moeten eveneens versneld gemeld worden bij de TC als deze informatie gevolgen kan hebben voor de veiligheid van de proefpersoon. ¹⁶

Eenmaal per half jaar moet een overzichtlijst van alle SUSAR's van het onderzoeksgeneesmiddel bij de TC ingediend worden als deze niet eerder bij de TC gemeld zijn. ¹⁷

Termijnen indien versnelde melding van toepassing:

Letaal of levensbedreigend:

- ▶ Eerste melding < **7 dagen** na kennisneming door verrichter
- ▶ Melding volledige informatie < **15 dagen** na kennisneming door verrichter

Niet letaal of levensbedreigend:

- ▶ Melding volledige informatie < **15 dagen** na kennisneming door verrichter

Overige verplichtingen / relevante informatie geneesmiddelenonderzoek

- Rapportage van SUSAR's aan deelnemende centra. ⁹
- NL-SAE's/SAR's/SUSAR's etc. bij onderzoek naar [gentherapie/geneesmiddelen met GGO](#) dient u ook te melden bij het [Loket Gentherapie](#)

Overige verplichtingen / relevante informatie algemeen

- Een verrichter mag de causale beoordeling (oorzakelijk verband) van de onderzoeker niet degraderen.
- Stopzetten van voortzetting onderzoek door verrichter indien dit leidt tot onaanvaardbare risico's voor de proefpersoon. ¹⁴ Melding aan proefpersoon door degene die het onderzoek uitvoert. ¹⁵

Binnen ToL is de mogelijkheid de volgende documenten te uploaden

- SAE rapport, bv. een CIOMS report, als pdf in het eSAE formulier bij vraag B1
- Een periodieke overzichtsrapportage van SAE's en SUSAR's
- Een jaarlijkse veiligheidsrapportage ^{10,11}

Internationaal multi-center onderzoek

SUSAR's ¹⁶

Alle SUSAR's van alle landen die in die studie zijn voorgevallen dienen gemeld te worden. Voor melding via ToL kan een gemachtigde worden aangewezen.

Een verrichter is eindverantwoordelijk dat SUSAR's worden gemeld aan de EMA EudraVigilance database. Bij onderzoeker geïnitieerd onderzoek kunnen NL SUSAR's gemeld worden via ToL aan de EudraVigilance database. Dit gebeurt in opdracht van het CBG door het Lareb die de invoer in de EMA Eudravigilance database realiseert. Voor iedere lidstaat (EU Member state) geldt dat deze zelf verantwoordelijk is SUSAR's uit eigen land door te sturen aan de EudraVigilance database en deze ook te melden aan de bevoegde instantie van het desbetreffende land.

SAE's en SAR's

Uitgangspunt is alle SAE/SAR's en SUSAR's van alle landen die in die studie zijn voorgevallen te melden middels de jaarlijkse veiligheidsrapportage ^{12,13} aan TC en BI. Versnelde melding via ToL van alle SAE's/SAR's die in die studie zijn voorgevallen kan wel van toepassing zijn indien in het protocol een andere procedure beschreven staat of indien TC aanvullende voorwaarden stelt ([leidraad meldingsprocedure SAE's](#)). De procedure van de SAE/SAR rapportage dient in het onderzoeksprotocol (of in een addendum bij het onderzoeksprotocol) te zijn vastgelegd.

Indien de verrichter van het onderzoek in Nederland is gevestigd, zal bij de start van het onderzoek vastgelegd moeten worden of er nog een additionele meldingsplicht is per deelnemend land.

Definities en toelichting

Adverse Event (AE) (WMO-plichtig onderzoek) ([art. 1 lid 1q WMO](#) / [art. 13o lid 1 WMO](#))

Een schadelijk verschijnsel (medisch voorval) bij een proefpersoon dat niet noodzakelijk met wetenschappelijk onderzoek verband houdt. Onder AEs kunnen ook abnormale laboratoriumwaarden vallen.

Serious Adverse Event (SAE) (WMO-plichtig onderzoek) ([art. 1 lid 1s](#) en [art. 10 lid 6 WMO](#))

Een SAE is een ernstig ongewenst medisch voorval bij een proefpersoon dat niet noodzakelijk een oorzakelijk verband heeft met de behandeling en dat:

- dodelijk is, en/of
- levensgevaar oplevert voor de proefpersoon, en/of
- opname in een ziekenhuis of verlenging van de opname noodzakelijk maakt, en/of
- blijvende of significante invaliditeit of arbeidsongeschiktheid veroorzaakt, en/of
- zich uit in een aangeboren afwijking of misvorming
- zich, naar het oordeel van degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert, zou hebben kunnen ontwikkelen tot een ernstig ongewenst voorval, maar waarbij dit ernstig ongewenst voorval zich als gevolg van ingrijpen niet heeft verwezenlijkt.

Indien er bij geneesmiddelenonderzoek een mogelijk oorzakelijk verband is, zie definitie SUSAR en SAR.

Wanneer het relevant voor het onderzoek is **post-study SAEs** te verzamelen, dan dient in het protocol beschreven te worden tot wanneer deze gemeld moeten worden en op welke manier. (post-study SAE's = SAE's die zijn voorgevallen bij proefpersonen die het onderzoek hebben beëindigd maar waarbij het onderzoek nog niet is afgelopen)

Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR) Indien voldaan wordt aan volgende 3 voorwaarden:

1. het voorval ernstig (serious) is, zie SAE definitie.
2. er een zekere mate van waarschijnlijkheid bestaat dat het voorval een reactie is op het geneesmiddel voor onderzoek (het actieve product), het vergelijkingsproduct of de placebo in het onderzoek, ongeacht de toegediende dosis, m.a.w. er moet sprake zijn van een bijwerking (mogelijk oorzakelijk verband met het toegediende product). Dit is ter beoordeling van de onderzoeker en de verrichter, waarbij de verrichter het oordeel van de onderzoeker niet mag 'down graden'.
3. de bijwerking moet onverwacht zijn, d.w.z. dat de aard en de ernst **niet** overeenkomen met de informatie over het product zoals opgenomen in:
 - voor een geregistreerd geneesmiddel: Summary of Product Characteristics (SPC-tekst; in Nederland IB1-tekst (www.cbg-meb.nl)). In geval van een internationaal multicenter onderzoek met een geregistreerd product mag de verrichter zelf een SPC kiezen. Indien sprake is van een ten opzichte van de registratie afwijkende toedieningsvorm, indicatie, patiëntengroep of dosering wordt de samenvatting van de productinformatie aangevuld met de voor het desbetreffende onderzoek relevante aanvullende informatie.
 - voor een niet-geregistreerd geneesmiddel: de Investigator's Brochure (IB) van de fabrikant/farmaceut.De verrichter is verantwoordelijk voor de controle of een bijwerking al eerder is gemeld.

Serious Adverse Reaction (SAR)

1. het voorval ernstig (serious) is, zie SAE definitie.
2. er is sprake van een bijwerking (mogelijk oorzakelijk verband met het toegediende product) (zie SUSAR definitie)
3. de bijwerking is verwacht, d.w.z. dat de aard en de ernst overeenkomen met de informatie die over het product beschikbaar is (zie verdere verklaring SUSAR definitie).

Jaarlijkse veiligheidsrapportage (DSUR) ([art. 13q WMO](#) en [art. 5 en 5 Regeling Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen](#))

- Een lijst van alle vermoedens (onverwacht =SUSAR's en verwacht=SAR's) van ernstige bijwerkingen en SAE's samen met een geaggregeerde samenvattende tabel van alle gerapporteerde ernstige bijwerkingen geordend naar orgaansysteem per onderzoek;
- Een rapport betreffende de veiligheid van de proefpersonen, bestaande uit een volledige veiligheidsanalyse en een evaluatie van de balans tussen de werkzaamheid en de schadelijkheid van het geneesmiddel voor onderzoek.
Details over de veiligheidsrapportage is te vinden in de [richtsnoer ICH E2F – Development Safety Update Report \(DSUR\)](#) en in het onderzoeks dossier (CCMO) bij Jaarlijkse veiligheidsrapportage (L3). Veiligheidsrapportages moeten worden verstrekt tot het einde van de studie, meestal de laatste visite van de laatste proefpersoon, tenzij anders gedefinieerd in het onderzoeksprotocol in Nederland. Deze veiligheidsrapportage kan een bijlage zijn van de jaarlijkse voortgangsrapportage.

Definities en toelichting

Toetsingscommissie (TC) en bevoegde instantie (BI)

Indien METC de toetsingscommissie is, dan is de CCMO de bevoegde instantie.

Indien CCMO de toetsingscommissie is, dan is het Ministerie van VWS de bevoegde instantie. Zie ['Help mij op weg \(CCMO\)'](#).

Verrichter (sponsor)

Hieronder wordt begrepen de term 'sponsor' zoals gebruikt binnen GCP. De term 'verrichter' is afkomstig uit de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Een andere Nederlandse term hiervoor is 'opdrachtgever'. De verrichter is degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht: een persoon, bedrijf, instelling of organisatie die de verantwoordelijkheid op zich neemt voor het starten, het beheer of de financiering van het wetenschappelijk onderzoek.

Onderzoeker

De onderzoeker is verantwoordelijk voor de uitvoering van een onderzoek, de WMO spreekt over 'uitvoerder' (zie art. 1 WMO). In het geval dat een team met meerdere onderzoekers een monocenteronderzoek uitvoert, is er altijd sprake van één hoofdonderzoeker, dat is degene die de verantwoordelijkheid voor het onderzoek heeft.

Een persoon (meestal medisch behandelend arts) die verantwoordelijk is voor de uitvoer van het medisch behandelen van de patiënt / proefpersoon en het opvolgen van het protocol m.b.t. het onderzoek.

Afkortingen

AE	Adverse Event
BI	Bevoegde Instantie
CBG	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
CCMO	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
DSUR	Development Safety update Report
CRF	Case Report Form
DSMB	Data Safety Monitoring Board
EMA	European Medicines Agency
GGO	Genetisch gemodificeerd mechanismen
IB	Investigator Brochure
Lareb	Landelijke Registratie en Evaluatie van Bijwerkingen (Nederlands Bijwerkingen Centrum)
METC	Medisch Ethische ToetsingsCommissie
Min VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn & Sport
SAE	Serious Adverse Event
SAR	Serious Adverse Reaction
SPC	Summary of Product Characteristics
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
TC	Toetsingscommissie
ToL	ToetsingOnline (CCMO)
WMO	Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen

Bijlage flow

1. [Geneesmiddel voor onderzoek \(art. 1 lid 1o WMO\)](#): een farmaceutische vorm van een werkzame stof of een placebo die bij een wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen wordt onderzocht of als referentie wordt gebruikt, met inbegrip van een geneesmiddel waarvoor een vergunning voor het in de handel brengen is afgegeven maar dat op een andere manier wordt gebruikt of samengesteld, geformuleerd of verpakt dan de toegelaten vorm, voor een niet toegelaten indicatie wordt gebruikt of wordt gebruikt om nadere informatie over een toegelaten toepassing te verkrijgen.
2. [Art. 1 lid 1q WMO](#): Een schadelijk verschijnsel bij een proefpersoon dat niet noodzakelijk met het wetenschappelijk onderzoek verband houdt.
Melding vooraf proefpersoon aan onderzoeker kan gedaan worden door de proefpersoon zelf, maar ook bijvoorbeeld door een research nurse, partner van proefpersoon etc., of kan door de onderzoeker zelf worden geconstateerd.
3. [Art. 13o lid 1 WMO](#): Ongewenste voorvallen of abnormale laboratoriumwaarden die volgens het protocol voor de veiligheidsbeoordeling van cruciaal belang zijn, worden binnen de in het protocol vermelde termijn aan degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht, gerapporteerd.
4. [Art. 13o lid 3 WMO](#): Degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht, houdt gedetailleerde registers bij van alle ongewenste voorvallen die hem door degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert, worden gerapporteerd. Deze informatie wordt op verzoek overgedragen aan de Inspectie voor de Gezondheidszorg en de centrale commissie of Onze Minister indien art. 13i lid 5, van toepassing is en de bevoegde instanties van de lidstaten op het grondgebied waarvan het wetenschappelijk onderzoek wordt verricht.
5. [Art. 10 lid 1 WMO](#): Degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert, rapporteert alle ernstige ongewenste voorvallen, met uitzondering van de ernstige voorvallen waarover volgens het onderzoeksprotocol geen onmiddellijke rapportage door degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert, is vereist, onmiddellijk aan degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht. De onmiddellijke rapportage wordt gevolgd door gedetailleerde schriftelijke rapporten, waarin de proefpersonen met een codenummer worden aangeduid.
6. [Art. 10 lid 3](#): Tenzij in het onderzoeksprotocol andere termijnen zijn bepaald, geschiedt de rapportage, bedoeld in het 2^e lid, zo spoedig mogelijk en: a) binnen 7 dagen nadat degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht kennis heeft genomen van de voorvallen, indien het voorvallen betreft die tot de dood van de proefpersoon hebben geleid of kunnen leiden, waarbij een aanvullende termijn van 8 dagen geldt waarbinnen relevante informatie over de nasleep van het voorval wordt overlegd b) binnen 15 dagen nadat degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht kennis heeft genomen van de voorvallen, indien het ander voorvallen betreft.
7. [Art. 10 Regeling Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen](#): Degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht, maakt voor de rapportage, bedoeld in artikel 10, tweede lid, van de wet, uitsluitend gebruik van het daarvoor bestemde internetportaal van de centrale commissie.
8. **SUSARs moeten gedeblindeerd worden gemeld.** Voorkom dat deblinding de waarde van de studie vermindert. Van belang is dat de blinding blijft gehandhaafd voor de personen die verantwoordelijk zijn voor de analyse en interpretatie van de studieresultaten.
9. [Art. 13p lid 1, 2, 3, 4 WMO samengevat](#)
Degene die het wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen verricht, draagt er zorg voor dat melding binnen 7 (dood/levensbedreigend) / 15 (overige ernstige voorvallen) dagen middels ToetsingOnline van onverwachte ernstige bijwerkingen (SUSARs) plaatsvindt aan:
 - de toetsingscommissie (METC of CCMO)
 - de bevoegde instantie (CCMO of VWS)
 - het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG)De SUSAR wordt automatisch doorgestuurd naar alle bovengenoemde betrokken instanties. Een aparte melding aan het CBG is niet nodig. Het CBG (middels Lareb) draagt er zorg voor dat SUSARs worden gemeld aan de EudraVigilance-database. Degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht, informeert alle anderen die het onderzoek uitvoeren. De SUSAR-informatie die de verrichter aan de onderzoekers verstrekt, dient beknopt te zijn. Dit betekent dat SUSAR-informatie idealiter wordt gemeld in de vorm van line-listings met een beknopte samenvatting van de consequenties voor de veiligheid van de proefpersonen. De frequentie van informeren hangt af van de aard van het onderzoek.
10. [Art. 13g, WMO](#): Tijdens de gehele duur van het wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen verstrekt degene die het onderzoek verricht, eenmaal per jaar een lijst van alle vermoedens van ernstige bijwerkingen van geneesmiddelen voor onderzoek, die zich in dat jaar hebben voorgedaan en een rapport betreffende de veiligheid van de proefpersonen aan:
 1. de centrale commissie of Onze Minister indien art. 13i, vijfde lid, van toepassing is;
 2. de bevoegde instanties van de andere lidstaten op het grondgebied waarvan het wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen wordt uitgevoerd;
 3. de ingevolge art.2, tweede lid, bevoegde commissie.
11. Details betreffende deze veiligheidsrapportage, zoals bedoeld bij nummer 11, zijn te vinden in het [richtsnoer ICH Topic E2F- Development Safety Update Report \(DSUR\)](#).
12. [Art. 10 lid 2 WMO](#): Degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht, rapporteert alle ernstige ongewenste voorvallen, met uitzondering van die ernstige voorvallen, waarover volgens het onderzoeksprotocol geen rapportage is vereist, aan de ingevolge artikel 2, tweede lid, bevoegde commissie en, indien dit niet de centrale commissie is, in afschrift aan de centrale commissie.
13. [Leidraad CCMO](#): Om uniformiteit in de beoordeling van deze meldingsprocedure te bewerkstelligen heeft de CCMO samen met de Nederlandse Vereniging van METC's een leidraad opgesteld voor de toetsingscommissie. Deze leidraad bevat tevens handvatten voor opdrachtgevers en onderzoekers. Kern van de leidraad is dat er zo veel mogelijk wordt aangesloten bij al bestaande Europese regelgeving op het gebied van veiligheidsmeldingen. 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. Deze procedure moet worden goedgekeurd door de toetsingscommissie.

Bijlage flow

14. [Art. 10, lid 4 WMO](#): Indien er tijdens het wetenschappelijk onderzoek gegronde redenen zijn om aan te nemen dat voortzetting van het wetenschappelijk onderzoek zou leiden tot onaanvaardbare risico's voor de proefpersoon, schort degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht de uitvoering van het onderzoek op tot een nader positief oordeel is verkregen van de ingevolge art.2, 2^e lid, bevoegde instantie.
15. [Art. 11 lid 1b WMO](#): Degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert, draagt er zorg voor dat de proefpersoon tijdig wordt ingelicht over: b) het verloop van het onderzoek, waaronder in ieder geval worden begrepen situaties als bedoeld in art.10, 4^e lid.
16. Alleen NL SUSAR's worden via ToL in opdracht van het CBG naar het Lareb doorgestuurd voor invoer in de EMA Eudravigilance database. De verplichting om SUSAR's in de andere betrokken lidstaten te melden blijft overeind, echter dit is veelal per land verschillend. Binnen ToL kan worden aangegeven of een SUSAR al in de Eudravigilance database is ingevoerd. Indien dat het geval is, dan dient een pdf van deze melding te worden toegevoegd. Indien de verrichter in het buitenland zit, dan is deze verrichter verantwoordelijk dat alle SUSAR's voor die studie in ToL komen. Dit kan de verrichter zelf doen of delegeren naar een Nederlandse onderzoeker (zie verder www.ccmo.nl module 'machtigingen afgeven in de handleiding ToL').
17. [Art. 5, lid 2 van de Regeling Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen](#): Indien de in artikel 13p van de wet bedoelde vermoedens van onverwachte ernstige bijwerkingen directe consequenties kunnen hebben voor de veiligheid van proefpersonen, die betrokken zijn bij ander wetenschappelijk onderzoek van dezelfde verrichter met hetzelfde geneesmiddel, worden deze vermoedens overeenkomstig artikel 13p van de wet gemeld aan de ingevolge artikel 2, tweede lid, van de wet bevoegde commissies, die dat wetenschappelijk onderzoek hebben beoordeeld.
18. [Art. 5, lid 3 van de Regeling Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen](#): Degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht, draagt er zorg voor dat eens per half jaar een overzichtslijst van alle vermoedens van onverwachte ernstige bijwerkingen van een geneesmiddel voor onderzoek waarvan hij kennis heeft genomen, wordt ingediend bij de ingevolge artikel 2, tweede lid, van de wet bevoegde commissies, die wetenschappelijk onderzoek van dezelfde verrichter en met hetzelfde geneesmiddel als waarover het bedoelde vermoeden is gerezen, hebben beoordeeld. De overzichtslijst van alle vermoedens van onverwachte ernstige bijwerkingen van een geneesmiddel voor onderzoek bevat een korte toelichting waarin de belangrijkste conclusies worden vermeld.

WMO tekst geldend op 1 maart 2017; wet van 26 februari 1998