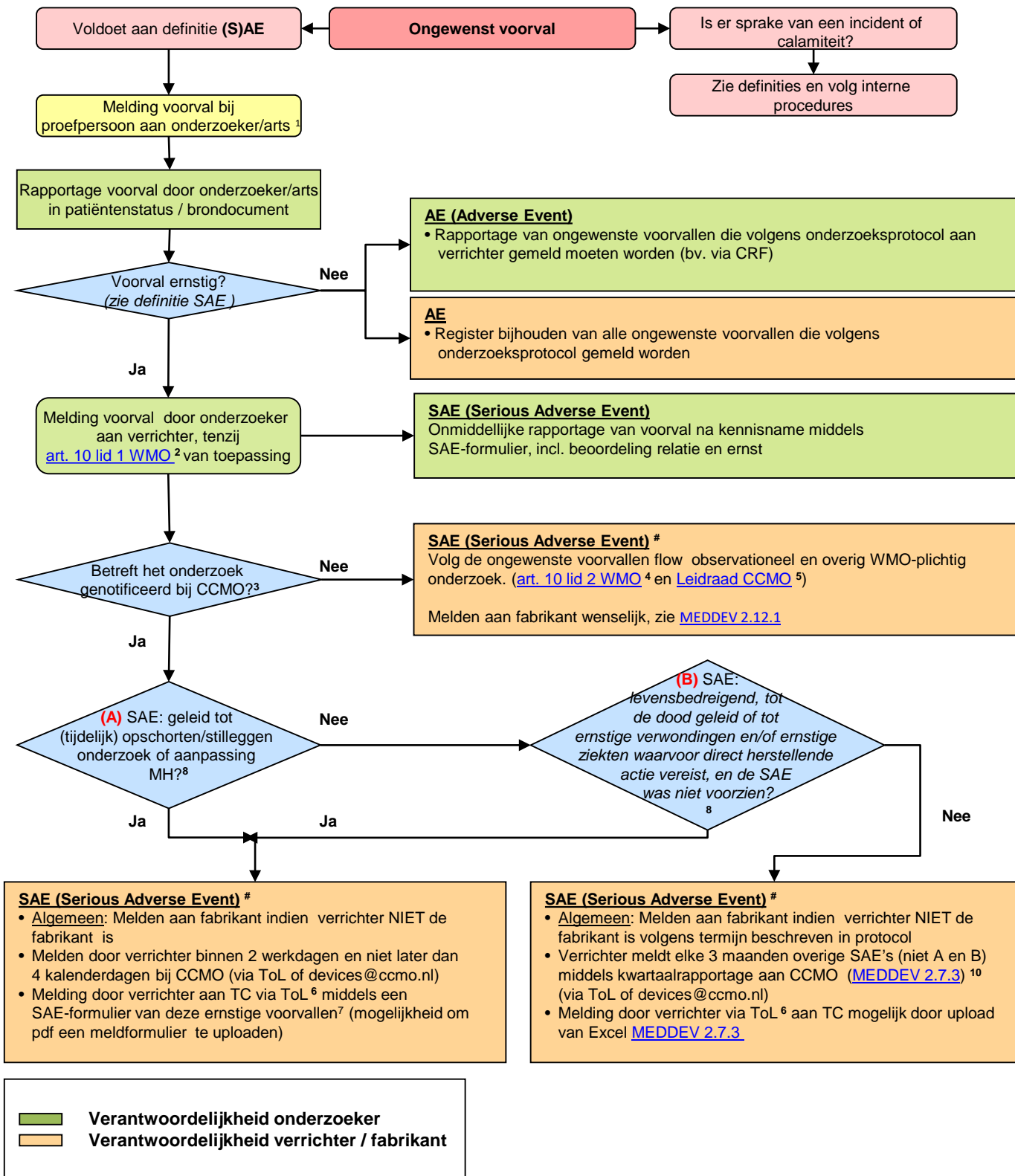


# Ongewenste voorvallen flow

## WMO-plichtig onderzoek

### Onderzoek met medische hulpmiddelen



## # SAE melding en rapportage

### Termijnen aan TC via ToL indien versnelde SAE melding van toepassing:

Letaal of levensbedreigend: <sup>7</sup>

- ▶ 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

Zie ook de [leidraad meldingsprocedure SAE's](#).

### 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

### 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.<sup>11</sup> Melding aan proefpersoon door degene die het onderzoek uitvoert.<sup>12</sup>

### Verrichter is niet fabrikant

- Het is wenselijk om de fabrikant te informeren als USER zijnde. Zie hiervoor de [MEDDEV 2.12.1](#), sectie 9 'USER's role within the Vigilance system'.

### Internationaal multi-center onderzoek

Rapportage van alle ernstige voorvallen (SAE's) die in die studie zijn voorgevallen (zowel in de Nederlandse als buitenlandse deelnemende centra) aan de TC in ToL. Uitgezonderd zijn die voorvallen waarover volgens het onderzoeksprotocol geen onmiddellijke rapportage is vereist<sup>4</sup>. Voor melding via ToL kan een gemachtigde worden aangewezen.

De verrichter is verantwoordelijk voor melding van SAE's aan de TC. SAE's in de overige deelnemende landen dienen conform de lokaal geldende wetten en richtlijnen gemeld te worden.

Alle ernstige ongewenste voorvallen moeten volledig worden geregistreerd en onmiddellijk ter kennis worden gebracht aan de bevoegde autoriteiten van de lidstaat waar het klinisch onderzoek ter notificatie is aangemeld.

### Blinding

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.

# Definities en toelichting

## **Adverse Event (AE)** (WMO-plichtig onderzoek) ([art. 1 lid 1q 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.

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)

## **Fabrikant (Besluit medische hulpmiddelen art. 1 lid 1d)**

de persoon, rechtspersoon daaronder begrepen, of diens gemachtigde, die:

- 1) verantwoordelijk is voor het ontwerp, de vervaardiging, de verpakking en de etikettering van een medisch hulpmiddel met het oog op het in de handel brengen ervan onder eigen naam, ongeacht of deze verrichtingen worden uitgevoerd door diezelfde persoon of onder zijn verantwoordelijkheid door een derde; of
- 2) die één of meer geprefabriceerde producten assembleert, verpakt, behandelt, vernieuwt of etiketteert, of aan deze producten de bestemming van een medisch hulpmiddel toekent met het oog op het in de handel brengen ervan onder eigen naam.

## **Toetsingscommissie (TC) en bevoegde instantie (IGJ)**

Voor klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen is de toetsingscommissie de METC of de CCMO. Zie '[Wegwijs in de toetsingsprocedure](#)' (CCMO). De CCMO is vanaf 1 september 2020 de bevoegde autoriteit voor de aanmelding (notificatieplicht) van klinisch onderzoek met een medisch hulpmiddel, dan wel een actief implantaat, waarbij een fabrikant betrokken is die verantwoordelijk is voor de ontwikkeling van het medisch hulpmiddel met de bedoeling het in de handel te brengen.

## **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.

# Definities en toelichting

## Hoofdonderzoeker

Bij monocenteronderzoek is er sprake van één hoofdonderzoeker, en bij multicenteronderzoek is er sprake van één centrale hoofdonderzoeker. De hoofdonderzoeker is verantwoordelijk voor de opzet, uitvoering en afronding van het gehele onderzoek.

## Onderzoeker

De onderzoeker is verantwoordelijk voor de uitvoering van een onderzoek waarvoor deze geautoriseerd is door de hoofdonderzoeker. Bij een monocenteronderzoek wordt soms van onderzoeker in plaats van hoofdonderzoeker gesproken als de verantwoordelijke voor de uitvoering van het onderzoek. 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.

## Bijlage flow

1. [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.
2. [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.
3. Zie ook de [CCMO-website](#). Een fabrikant dient een klinisch onderzoek met een medisch hulpmiddel, dan wel een actief implantaat, waarbij een fabrikant betrokken / verantwoordelijk is voor de ontwikkeling van het medisch hulpmiddel met de bedoeling het in de handel te brengen aan de CCMO (bevoegde autoriteit voor klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen vanaf 1 september 2020) voor te leggen (**notificatieplicht**). Deze verplichting geldt zowel voor medische hulpmiddelen zonder CE-markering als voor medische hulpmiddelen met een CE-markering, die buiten het beoogde gebruik zoals gedefinieerd in de betreffende conformiteitsbeoordelingsprocedure worden ingezet (nieuwe indicatie).
4. [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.
5. [Leidraad CCMO](#): Om uniformiteit in de beoordeling van deze meldingsprocedure te bewerkstellings 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.
6. [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.
7. [Art. 10, lid 3](#): Tenzij in het onderzoeksprotocol andere termijnen zijn bepaald, geschiedt de rapportage, bedoeld in het 2<sup>e</sup> 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.
8. De sponsor informeert de CCMO onmiddellijk (binnen 2 werkdagen en niet later dan 4 kalenderdagen) over SAE's die duiden op een onvermijdelijk risico op de dood, ernstige verwondingen of ernstige ziekten, én die directe herstellende actie vereisen voor patiënten. Hieronder vallen ook alle SAE's die leiden tot het (tijdelijk) opschorten van inclusie van patiënten in het klinisch onderzoek, (tijdelijk) stilleggen van het klinisch onderzoek of aanpassing van het medisch hulpmiddel.
9. Voorvallen die redelijkerwijs waren te voorzien en zo zijn beschreven in het protocol en de patiënteninformatie (zogenaamde *calculated risks*) zijn van punt B uitgesloten, voor zover zij niet leiden tot (tijdelijk) opschorten of stilleggen van het klinisch onderzoek of aanpassing van het medisch hulpmiddel.
10. SAE's die niet vallen onder punt A en/of B in de flow mogen per kwartaal getotaliseerd worden gemeld aan CCMO conform de [MEDDEV 2.7.3](#). De CCMO hanteert de termijn die eerder door de IGJ is vastgesteld. Deze is langer dan vermeld in hoofdstuk 4 van de MEDDEV 2.7.3 waar wordt uitgegaan van een maximale termijn van 7 dagen. Melding moet conform de rapportagetabel behorend bij de MEDDEV 2.7.3. Daarbij is het belangrijk dat de mogelijkheid behouden blijft om in kolommen te filteren.
11. [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 onaantvaardbare 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<sup>e</sup> lid, bevoegde instantie.
12. [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<sup>e</sup> lid.

# Afkortingen

AE	Adverse Event
CCMO	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
CRF	Case Report Form
IGJ	Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
METC	Medisch Ethische ToetsingsCommissie
SAE	Serious Adverse Event
TC	Toetsingscommissie
ToL	ToetsingOnline (CCMO)
WMO	Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen