

## II

(Mededelingen)

MEDEDELINGEN VAN DE INSTELLINGEN, ORGANEN EN INSTANTIES VAN  
DE EUROPESE UNIE

## EUROPESE COMMISSIE

**Mededeling van de Commissie — Gedetailleerde richtsnoeren voor de opstelling, de verificatie en de indiening van verslagen over ongewenste voorvallen/bijwerkingen bij klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik („CT-3”)**

(2011/C 172/01)

**1. INLEIDING****1.1. Rechtsgrondslag**

1. Deze gedetailleerde richtsnoeren zijn gebaseerd op artikel 18 van Richtlijn 2001/20/EG van het Europees Parlement en de Raad van 4 april 2001 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten inzake de toepassing van goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik <sup>(1)</sup> (hierna „Richtlijn 2001/20/EG” genoemd), dat als volgt luidt:

„In overleg met het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling, de lidstaten en de betrokken partijen formuleert en publiceert de Commissie gedetailleerde richtsnoeren voor de opstelling, de verificatie en de indiening van de verslagen over ongewenste voorvallen/bijwerkingen, alsmede de wijze van decoding betreffende onverwachte ernstige bijwerkingen.”

2. Krachtens artikel 3, lid 1, van Richtlijn 2001/20/EG moeten alle in de lidstaten vastgestelde maatregelen voor de bescherming van proefpersonen in overeenstemming zijn met de procedures en termijnen waarin Richtlijn 2001/20/EG voorziet, waaronder de procedures en termijnen voor de opstelling, de verificatie en de indiening van verslagen over bijwerkingen bij klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Dit document bevat richtsnoeren voor deze aspecten.
3. De nationale bevoegde instanties en ethische commissies van de lidstaten van de Europese Unie (EU) en van de landen die deel uitmaken van de Europese Economische Ruimte (EER) <sup>(2)</sup>, opdrachtgevers en onderzoekers, alsook

personen aan wie bepaalde taken en functies in verband met veiligheidsrapportage worden overgedragen, moeten onderhavige richtsnoeren volgen bij de toepassing van Richtlijn 2001/20/EG.

**1.2. Toepassingsgebied**

4. Deze gedetailleerde richtsnoeren betreffen de opstelling, de verificatie en de indiening van verslagen over ongewenste voorvallen en bijwerkingen bij klinische proeven die onder Richtlijn 2001/20/EG vallen, d.w.z. die aan de in deze richtlijn gegeven definitie van „klinische proef” beantwoorden en in ten minste één EU-lidstaat worden uitgevoerd.
5. Voor nadere gegevens over de reikwijdte van Richtlijn 2001/20/EG wordt verwezen naar punt 1.2. van de Gedetailleerde richtsnoeren voor verzoeken aan de bevoegde instanties om toelating van een klinische proef met een geneesmiddel voor menselijk gebruik, voor kennisgevingen van substantiële wijzigingen en voor verklaringen dat de proef is beëindigd <sup>(3)</sup> (hierna „gedetailleerde richtsnoeren CT-1” genoemd).

**1.3. Definities**

6. De definities in Richtlijn 2001/20/EG, in de uitvoeringsbesluiten van die richtlijn en in de huidige versie van de desbetreffende richtsnoerdocumenten van de Commissie zijn eveneens van toepassing op onderhavige gedetailleerde richtsnoeren.
7. Wat de termen „ongewenst voorval”, „bijwerking”, „vermoeden”, „onverwacht” en „ernstig” betreft, wordt verwezen naar de desbetreffende punten in onderhavige gedetailleerde richtsnoeren.

<sup>(1)</sup> PB L 121 van 1.5.2001, blz. 34.

<sup>(2)</sup> Tenzij uitdrukkelijk anders is vermeld, worden in dit document met de EU, de EU-lidstaten of de lidstaten ook de EER of de EER-landen bedoeld.

<sup>(3)</sup> PB C 82 van 30.3.2010, blz. 1.

8. In deze gedetailleerde richtsnoeren wordt met „betrokken lidstaat” de lidstaat bedoeld waar de klinische proef door de nationale bevoegde instantie is toegelaten en een gunstig oordeel van de ethische commissie heeft gekregen.

#### 1.4. Relatie met andere richtsnoerdocumenten

9. Onderhavige gedetailleerde richtsnoeren moeten met name in samenhang worden gezien met:

- de gedetailleerde richtsnoeren CT-1; en
- de *Note for guidance on clinical safety data management: Definition and standards for expedited reporting* <sup>(4)</sup> („Richtsnoernota voor het beheer van klinische veiligheidsgegevens: definities en normen voor versnelde rapportage”, hierna „richtsnoernota ICH E2A” genoemd).

10. Waar nodig wordt de inhoud van bovengenoemde documenten in onderhavige gedetailleerde richtsnoeren overgenomen om de toepassing van de voorschriften voor veiligheidsrapportage te vergemakkelijken.

#### 2. RELATIE MET GENEESMIDDELENBEWAKINGSVOORSCHRIFTEN

11. De geneesmiddelenbewakingsvoorschriften in Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik <sup>(5)</sup> (hierna „Richtlijn 2001/83/EG” genoemd) en Verordening (EG) nr. 726/2004 van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 tot vaststelling van communautaire procedures voor het verlenen van vergunningen en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik en tot oprichting van een Europees Geneesmiddelenbureau <sup>(6)</sup> (hierna „Verordening (EG) nr. 726/2004” genoemd) zijn niet van toepassing op geneesmiddelen voor onderzoek (gvo's) en geneesmiddelen die in het kader van een klinische proef worden gebruikt maar niet onder de definitie van een gvo vallen <sup>(7)</sup> (niet-gvo's) <sup>(8)</sup>.

12. Hieruit volgt dat:

- veiligheidsrapportage *ofwel* onder Richtlijn 2001/20/EG *ofwel* onder de bepalingen inzake geneesmiddelenbewaking van Richtlijn 2001/83/EG en Verordening (EG) nr. 726/2004 valt. Bijwerkingen mogen niet tweemaal worden gerapporteerd, d.w.z. zowel in het kader van Richtlijn 2001/20/EG als in het kader van Verordening (EG) nr. 726/2004 en Richtlijn 2001/83/EG;

- bijwerkingen van gvo's of niet-gvo's bij klinische proeven alleen mogen worden gerapporteerd of gevolgd overeenkomstig Richtlijn 2001/20/EG. Bij de toepassing van die richtlijn moeten onderhavige gedetailleerde richtsnoeren in acht worden genomen.

13. De verantwoordelijkheden van opdrachtgevers en onderzoekers met betrekking tot veiligheidsrapportage worden dus uitsluitend bepaald door Richtlijn 2001/20/EG.

#### 3. VERANTWOORDELIJKHEDEN VAN OPDRACHTGEVERS EN ONDERZOEKERS MET BETREKKING TOT CONTROLE EN VEILIGHEIDSRAPPORTAGE

14. De onderzoeker moet:

- ernstige ongewenste voorvallen aan de opdrachtgever rapporteren (zie punt 4);
- bepaalde niet-ernstige ongewenste voorvallen en/of abnormale laboratoriumwaarden aan de opdrachtgever rapporteren (zie punt 5).

15. De opdrachtgever moet:

- ongewenste voorvallen rapporteren (zie punt 6);
- vermoedens van onverwachte ernstige bijwerkingen (*suspected unexpected serious adverse reactions* — SUSAR's) aan de nationale bevoegde instantie (rechtstreeks of via de Eudravigilance-module voor klinische proeven, zie punt 7.4) en aan de ethische commissie rapporteren (zie punt 7.5);
- de onderzoekers informeren (zie punt 7.10);
- de nationale bevoegde instantie en de ethische commissie eenmaal per jaar een veiligheidsrapport verstrekken (zie punt 8).

16. De opdrachtgever moet voortdurend de verwachte baten en risico's van de klinische proef afwegen <sup>(9)</sup>, wat betekent dat de veiligheid van de gvo's continu moet worden beoordeeld.

17. De opdrachtgever moet voorzien in systemen en schriftelijke standaardwerkprocedures om in alle fasen (documentatie, gegevensvergaring, validatie, beoordeling, archivering, rapportage en follow-up) te kunnen waarborgen dat aan de nodige kwaliteitsnormen wordt voldaan.

<sup>(4)</sup> CPMP/ICH/377/95 (<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ich/037795en.pdf>).

<sup>(5)</sup> PB L 311 van 28.11.2001, blz. 67.

<sup>(6)</sup> PB L 136 van 30.4.2004, blz. 1.

<sup>(7)</sup> Zie voor nadere informatie over deze termen het document *Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and „non investigational medicinal products” (NIMPs)* ([http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

<sup>(8)</sup> Artikel 3, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EG. Zie ook artikel 107, lid 1, derde alinea, van Richtlijn 2001/83/EG, gewijzigd bij Richtlijn 2010/84/EU van 15 december 2010.

<sup>(9)</sup> Punt 2.2. van ICH E6 — *Good clinical practice*.

18. Voor klinische proeven met geneesmiddelen voor onderzoek voor geavanceerde therapie worden specifieke richtsnoeren gegeven in het document *Detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal products* <sup>(10)</sup>.

19. Bij overdracht van taken blijven de opdrachtgever en de onderzoeker de eindverantwoordelijkheid dragen voor de uitvoering van de klinische proef conform de toepasselijke wetgeving.

#### 4. RAPPORTAGE VAN ERNSTIGE ONGEWENSTE VOORVALLEN DOOR DE ONDERZOEKER AAN DE OPDRACHTGEVER

##### 4.1. Rechtsgrondslag en doel

20. Artikel 16, lid 1, van Richtlijn 2001/20/EG luidt als volgt:

„De onderzoeker rapporteert alle ernstige ongewenste voorvallen onmiddellijk aan de opdrachtgever, behalve wanneer het gaat om ernstige ongewenste voorvallen waarover volgens het protocol of het onderzoekersdossier geen onmiddellijke rapportage is vereist. De onmiddellijke rapportage wordt gevolgd door gedetailleerde schriftelijke rapporten. In het eerste rapport en in de latere rapporten worden de proefpersonen aangeduid met een codenummer.”

21. Doel van deze verplichting is ervoor te zorgen dat de opdrachtgever over de nodige informatie beschikt om te allen tijde de baten-risicoverhouding van de klinische proef te kunnen beoordelen overeenkomstig artikel 3, lid 2, onder a), van Richtlijn 2001/20/EG.

##### 4.2. „Ernstig ongewenst voorval”

###### 4.2.1. „Ongewenst voorval”

22. In artikel 2, onder m), van Richtlijn 2001/20/EG wordt een „ongewenst voorval” gedefinieerd als:

„een schadelijk verschijnsel bij een patiënt of een proefpersoon bij een klinisch onderzoek aan wie een geneesmiddel wordt toegediend, dat niet noodzakelijk met die behandeling verband houdt”.

23. Een ongewenst voorval kan dus elk ongunstig en onbedoeld teken (bijvoorbeeld ook een abnormale laboratoriumwaarde), elk symptoom of elke ziekte zijn dat/die tijdelijk met het gebruik van een geneesmiddel gepaard gaat, ongeacht of het teken, het symptoom of de ziekte met het geneesmiddel in verband wordt gebracht <sup>(11)</sup>.

###### 4.2.2. „Ernstig ongewenst voorval”

24. In artikel 2, onder o), van Richtlijn 2001/20/EG wordt een „ernstig ongewenst voorval” gedefinieerd als:

„een ongewenst voorval (dat), ongeacht de dosis, dodelijk is, levensgevaar oplevert voor de proefpersoon, opname in een ziekenhuis of verlenging van de opname noodzakelijk maakt, blijvende of significante invaliditeit of arbeidsongeschiktheid veroorzaakt dan wel zich uit in een aangeboren afwijking of misvorming”.

25. Deze kenmerken/gevolgen moeten worden beoordeeld op het moment van het voorval. Zo verwijst bijvoorbeeld een levensgevaarlijk voorval naar een voorval waarbij de proefpersoon ten tijde van het voorval dreigde te overlijden, niet naar een voorval dat hypothetisch tot de dood had kunnen leiden als het ernstiger was geweest.

26. Sommige medische voorvallen kunnen de proefpersoon in gevaar brengen of een ingreep noodzakelijk maken om een van bovengenoemde kenmerken/gevolgen te voorkomen. Dergelijke voorvallen (hierna „belangrijke medische voorvallen” genoemd) moeten ook worden beschouwd als „ernstig” in de zin van de definitie.

27. Er is een medisch en wetenschappelijk oordeel nodig om uit te maken of een voorval „ernstig” is in het licht van deze criteria <sup>(12)</sup>.

##### 4.3. Termijnen

28. De onderzoeker moet alle ernstige ongewenste voorvallen onmiddellijk aan de opdrachtgever rapporteren, behalve wanneer het gaat om ernstige ongewenste voorvallen waarover volgens het protocol of het onderzoekersdossier geen onmiddellijke rapportage is vereist <sup>(13)</sup>.

###### 4.3.1. Onmiddellijke rapportage en vervolgrapport

29. De onmiddellijke rapportage moet de opdrachtgever in staat stellen de juiste maatregelen te nemen om potentiële nieuwe risico's in een klinische proef aan te pakken. Daarom moet de onderzoeker het eerste rapport op zeer korte termijn beschikbaar stellen, in elk geval uiterlijk 24 uur nadat hij van het ernstige ongewenste voorval kennis heeft gekregen.

30. Het vervolgrapport moet de opdrachtgever in staat stellen uit te maken of het ernstige ongewenste voorval een herbeoordeling van de baten-risicoverhouding van de klinische proef noodzakelijk maakt, tenzij de nodige informatie daartoe al beschikbaar was en verstrekt in het eerste rapport.

###### 4.3.2. Niet-onmiddellijke rapportage

31. Wanneer geen onmiddellijke rapportage is vereist (zie punt 4.3 hierboven), moet de onderzoeker binnen de gepaste termijn rapporteren, rekening houdend met de specifieke kenmerken van de proef of het ernstige ongewenste voorval, alsook met eventuele aanwijzingen in het protocol of het onderzoekersdossier <sup>(14)</sup>.

<sup>(10)</sup> EudraLex, deel 10.

<sup>(11)</sup> Punt 2.A.1. van richtsnoernota ICH E2A.

<sup>(12)</sup> In punt 2.B. van richtsnoernota ICH E2A worden voorbeelden gegeven.

<sup>(13)</sup> Zie ook de punten 2.5. en 2.6. van de gedetailleerde richtsnoeren CT-1.

<sup>(14)</sup> Vgl. voetnoot 13.

#### 4.4. **Begin en einde van de rapportage over ernstige ongewenste voorvallen aan de opdrachtgever**

32. De onderzoeker moet aan de opdrachtgever alle ernstige ongewenste voorvallen met betrekking tot door hem in de klinische proef behandelde proefpersonen rapporteren. Na beëindiging van de proef hoeft de onderzoeker de proefpersonen niet actief op ongewenste voorvallen te controleren, tenzij anders bepaald in het protocol<sup>(15)</sup>.
33. Ernstige ongewenste voorvallen die zich na de behandeling van de proefpersoon bij die persoon voordoen, moeten aan de opdrachtgever worden gerapporteerd als de onderzoeker zich ervan bewust wordt<sup>(16)</sup>.

#### 5. **RAPPORTAGE VAN NIET-ERNSTIGE ONGEWENSTE VOORVALLEN EN/OF ABNORMALE LABORATORIUMWAARDEN DOOR DE ONDERZOEKER AAN DE OPDRACHTGEVER**

34. Artikel 16, lid 2, van Richtlijn 2001/20/EG luidt als volgt:

„Ongewenste voorvallen en/of abnormale laboratoriumwaarden die volgens het protocol voor de veiligheidsbeoordeling van cruciaal belang zijn, worden volgens de rapportageverplichtingen en binnen de in het protocol vermelde termijn aan de opdrachtgever gerapporteerd.”

35. Voor de definitie van „ongewenst voorval” wordt verwezen naar punt 4.2.1.

#### 6. **BIJHOUDEN VAN REGISTERS DOOR DE OPDRACHTGEVER**

36. Artikel 16, lid 4, eerste zin, van Richtlijn 2001/20/EG luidt als volgt:

„De opdrachtgever houdt gedetailleerde registers bij van alle ongewenste voorvallen die hem door de onderzoeker of onderzoekers worden gerapporteerd.”

#### 7. **RAPPORTAGE VAN VERMOEDENS VAN ONVERWACHTE ERNSTIGE BIJWERKINGEN DOOR DE OPDRACHTGEVER**

##### 7.1. **Rechtsgrondslag en doel**

37. Artikel 17, lid 1, onder a), b) en d), van Richtlijn 2001/20/EG luidt als volgt:

„De opdrachtgever zorgt ervoor dat alle relevante informatie over vermoedens van onverwachte ernstige bijwerkingen die tot de dood van een proefpersoon hebben geleid of kunnen leiden, wordt geregistreerd en zo spoedig mogelijk wordt gerapporteerd aan de bevoegde instanties

van alle betrokken lidstaten, alsmede aan de ethische commissie, in elk geval uiterlijk zeven dagen nadat de opdrachtgever van het geval kennis heeft gekregen, en dat relevante informatie over de nasleep daarvan vervolgens binnen nog eens acht dagen wordt meegedeeld.

Alle vermoedens van andere onverwachte ernstige bijwerkingen worden zo spoedig mogelijk aan de betrokken bevoegde instanties, alsmede aan de betrokken ethische commissie gerapporteerd, maar uiterlijk binnen 15 dagen nadat de opdrachtgever er voor het eerst van op de hoogte is gesteld. [...]

De opdrachtgever informeert ook de andere onderzoekers.”

38. Artikel 17, lid 3, onder a), van Richtlijn 2001/20/EG luidt als volgt:

„Elke lidstaat zorgt ervoor, dat alle vermoedens van onverwachte ernstige bijwerkingen van een geneesmiddel voor onderzoek waarvan hij in kennis is gesteld, onverwijld worden opgeslagen in een Europese databank die overeenkomstig artikel 11, lid 1, uitsluitend toegankelijk is voor de bevoegde autoriteiten van de lidstaten, voor het Bureau en voor de Commissie.”

39. De „Europese databank” waarvan sprake in artikel 17 van Richtlijn 2001/20/EG is de Eudravigilance-module voor klinische proeven (*Eudravigilance Clinical Trials Module — EVCTM*)<sup>(17)</sup>.

40. De verplichte rapportage aan de nationale bevoegde instanties (rechtstreeks of onrechtstreeks via EVCTM, zie punt 7.4) heeft tot doel de nationale bevoegde instanties te informeren over SUSAR's en informatie te verzamelen over het veiligheidsprofiel van een gvo. Dit stelt de desbetreffende nationale bevoegde instantie vervolgens in staat:

— op basis van de verschillende gerapporteerde SUSAR's uit te maken of een gvo een onbekend risico vormt voor de proefpersonen; en

— indien nodig maatregelen te nemen om de veiligheid van de proefpersonen te beschermen.

41. De verplichte rapportage aan de ethische commissie (zie punt 7.5) heeft tot doel de ethische commissie te informeren over SUSAR's die zich op het grondgebied van de betrokken lidstaat hebben voorgedaan.

42. De informatieplicht ten aanzien van de onderzoekers (zie punt 7.10) heeft tot doel de onderzoekers te informeren over veiligheidsproblemen op grond van de vastgestelde SUSAR's.

<sup>(15)</sup> Voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapie worden specifieke richtsnoeren gegeven in punt 8 van het document *Detailed guidelines on good clinical practice specific for advanced therapy medicinal products* ([http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

<sup>(16)</sup> Zie punt 3.E.3. van richtsnoernota ICH E2A.

<sup>(17)</sup> <http://eudravigilance.ema.europa.eu/human/index02asp>

## 7.2. Vermoeden van onverwachte ernstige bijwerking

### 7.2.1. „Bijwerking” — causaliteit

43. In artikel 2, onder n), van Richtlijn 2001/20/EG wordt een „bijwerking” gedefinieerd als:

„een schadelijke en niet gewenste reactie op een geneesmiddel voor onderzoek, ongeacht de toegediende dosis”.

44. Onder deze definitie vallen ook medicatiefouten en vormen van gebruik waarin het protocol niet voorziet, zoals verkeerd gebruik en misbruik van het geneesmiddel.

45. De definitie impliceert een redelijke mogelijkheid van een causaal verband tussen het voorval en het gvo. Dit betekent dat er feiten (bewijzen) of argumenten zijn die een causaal verband suggereren.

46. Een schadelijke en niet gewenste reactie op een niet-gvo die niet voortvloeit uit een mogelijke wisselwerking met een gvo, is per definitie geen SUSAR (zie ook punt 7.6). Punt 7.11.3 beschrijft wat in dergelijk geval kan worden gedaan.

### 7.2.2. „Ernstige” bijwerking

47. Wat het criterium „ernstig” betreft, wordt verwezen naar punt 4.2.2.

### 7.2.3. „Onverwachte” bijwerking

#### 7.2.3.1. Definitie

48. In artikel 2, onder p), van Richtlijn 2001/20/EG wordt een „onverwachte bijwerking” gedefinieerd als:

„een bijwerking waarvan de aard en de ernst niet overeenkomen met de informatie over het product (zoals het onderzoekersdossier voor een geneesmiddel voor onderzoek waarvoor geen vergunning is afgegeven of in het geval van een geneesmiddel waarvoor een marktvergunning is afgegeven, de in de bijsluitervervatte samenvatting van de kenmerken van het product)”.

49. De term „ernst” wordt hier gebruikt om de intensiteit van een specifiek voorval te beschrijven en mag niet worden verward met de term „ernstig”<sup>(18)</sup>.

50. Wanneer een rapport belangrijke informatie over de specificiteit, frequentie of ernst van een bekende en reeds gedocumenteerde ernstige bijwerking toevoegt, wordt dit beschouwd als een onverwacht voorval<sup>(19)</sup>.

<sup>(18)</sup> Zie voor voorbeelden punt 2.B. van richtsnoernota ICH E2A.

<sup>(19)</sup> Zie voor voorbeelden punt 2.C.2. van richtsnoernota ICH E2A.

### 7.2.3.2. Referentiegegevens over de veiligheid

51. De vraag of een bijwerking als een onverwachte bijwerking moet worden beschouwd, wordt bepaald door de opdrachtgever in de referentiegegevens over de veiligheid (RGV). Hij moet dit doen op basis van reeds waargenomen voorvallen, niet op grond van wat op basis van de farmacologische eigenschappen van een geneesmiddel kan worden verwacht<sup>(20)</sup>.

52. De RGV zijn opgenomen in de samenvatting van de productkenmerken of in het onderzoekersdossier<sup>(21)</sup>. In de begeleidende brief die samen met de aanvraag bij de nationale bevoegde instantie wordt ingediend, moet naar de RGV worden verwezen<sup>(22)</sup>.

53. Indien de RGV in het onderzoekersdossier zijn opgenomen, moet het onderzoekersdossier daartoe een duidelijk te herkennen rubriek bevatten. In die rubriek moet ook informatie worden gegeven over de frequentie en de aard van de bijwerkingen.

54. Indien voor het gvo in meerdere betrokken lidstaten een handelsvergunning is verleend met verschillende samenvattingen van de productkenmerken, moet de opdrachtgever de meest geschikte samenvatting van de productkenmerken kiezen als RGV met het oog op de veiligheid van de proefpersonen<sup>(23)</sup>.

55. De RGV kunnen in de loop van een klinische proef veranderen. Gewoonlijk gaat het daarbij om substantiële wijzigingen<sup>(24)</sup>. Voor het rapporteren van SUSAR's moet de RGV-versie worden gebruikt die geldt op het moment waarop het SUSAR zich voordoet<sup>(25)</sup>. Een wijziging in de RGV is dus van invloed op het aantal bijwerkingen dat als SUSAR moet worden gerapporteerd. Voor de RGV-versie die moet worden gebruikt voor het jaarlijkse rapport betreffende de veiligheid, zie punt 8.

## 7.3. Beoordeling van de ernst, de causaliteit en de vraag of de bijwerking onverwacht is

56. De opdrachtgever moet alle bijwerkingen rapporteren die zowel:

— een redelijke mogelijkheid van een causaal verband (zie punt 7.2.1) met een gvo inhouden,

<sup>(20)</sup> Zie punt 2.C. van richtsnoernota ICH E2A.

<sup>(21)</sup> Zie voor nadere informatie punt 2.6. van de gedetailleerde richtsnoeren CT-1.

<sup>(22)</sup> Zie voor nadere informatie punt 2.3. van de gedetailleerde richtsnoeren CT-1.

<sup>(23)</sup> Vgl. voetnoot 21.

<sup>(24)</sup> Zie voor nadere informatie de punten 3.3. en 3.4. van de gedetailleerde richtsnoeren CT-1.

<sup>(25)</sup> Vgl. voetnoot 21.

— „ernstig” zijn (zie punt 7.2.2), en

— „onverwacht” zijn (zie punt 7.2.3).

#### 7.3.1. „Ernstig”

57. Het is gewoonlijk de rapporterende onderzoeker die uitmaakt of een voorval ernstig is (zie punt 4.2.2).

#### 7.3.2. Causaliteit

58. Het is gewoonlijk de onderzoeker die beoordeelt of er een redelijke mogelijkheid van een causaal verband bestaat.

59. Heeft de rapporterende onderzoeker geen informatie over causaliteit verstrekt, dan moet de opdrachtgever hem of haar raadplegen en ertoe aanzetten hierover advies uit te brengen. De opdrachtgever mag de causaliteitsbeoordeling van de onderzoeker niet afzwakken. Indien de opdrachtgever het met de causaliteitsbeoordeling van de onderzoeker niet eens is, moeten zowel het standpunt van de onderzoeker als dat van de opdrachtgever in het rapport worden weergegeven.

#### 7.3.3. „Onverwacht”

60. Het is gewoonlijk de opdrachtgever die afweegt of een bijwerking onverwacht is.

61. De vraag of een ernstige bijwerking onverwacht is, wordt beoordeeld aan de hand van de RGV (zie punt 7.2.3.2).

62. Indien de rapporterende onderzoeker in dit verband informatie heeft verstrekt, dient de opdrachtgever daar rekening mee te houden.

### 7.4. Rapportage van SUSAR's aan de nationale bevoegde instantie (rechtstreeks of onrechtstreeks via EVCTM)

#### 7.4.1. Inleiding

63. SUSAR's moeten aan de nationale bevoegde instantie van de betrokken lidstaat worden gerapporteerd.

64. Bovendien moeten de rapporten in EVCTM worden ingevoerd.

65. Om de werkstromen te vereenvoudigen en dubbele invoer in EVCTM te vermijden, zullen in de toekomst alle SUSAR's via EVCTM aan de nationale bevoegde instantie moeten worden gerapporteerd. Daarom wordt EVCTM momenteel uitgebreid met nieuwe functies (zie punt 9.3). Zodra die nieuwe functies beschikbaar zijn, wordt een „definitieve regeling” (zie punt 7.4.3) van toepassing. Tot dan, d.w.z. tijdens de overgangperiode, geldt een „overgangsregeling” (zie punt 7.4.2).

66. De Commissie, het Europees Geneesmiddelenbureau („het Bureau”) en de nationale bevoegde instanties zullen gezamenlijk vaststellen wanneer de definitieve regeling is bereikt, waarna de Commissie dit openbaar zal maken.

67. Voor het rapporteren aan de nationale bevoegde instantie wordt een onderscheid gemaakt tussen rechtstreekse en onrechtstreekse rapportage:

— „rechtstreekse rapportage”: de opdrachtgever rapporteert het SUSAR in de vorm van een veiligheidsrapport over een individueel geval (*individual case safety report* — ICSR) rechtstreeks aan de nationale bevoegde instantie van de betrokken lidstaat <sup>(26)</sup>;

— „onrechtstreekse rapportage”/„onrechtstreekse rapportage via EVCTM”: de opdrachtgever rapporteert het SUSAR in de vorm van een ICSR via EVCTM aan de nationale bevoegde instantie van de betrokken lidstaat <sup>(27)</sup>.

#### 7.4.2. Te rapporteren SUSAR's en rapportagevoorschriften (overgangsregeling)

68. De overgangsregeling (zie punt 7.4.1) voor de rapportage van SUSAR's aan de nationale bevoegde instanties luidt als volgt:

##### 7.4.2.1. Te rapporteren SUSAR's (overgangsregeling)

69. De opdrachtgever van een klinische proef die in ten minste één lidstaat wordt uitgevoerd, moet de volgende SUSAR's rapporteren:

— alle SUSAR's die bij die klinische proef optreden, ongeacht of het SUSAR zich op een proeflocatie in een lidstaat dan wel op een proeflocatie in een betrokken derde land voordoet;

— alle SUSAR's met betrekking tot dezelfde werkzame stof (ongeacht de farmaceutische vorm en de onderzochte sterkte of indicatie) die optreden bij een klinische proef die uitsluitend in een derde land of uitsluitend in een andere lidstaat wordt uitgevoerd, indien die klinische proef:

— wordt gefinancierd door dezelfde opdrachtgever, of

— wordt gefinancierd door een andere opdrachtgever die tot dezelfde moedermaatschappij behoort of die op basis van een formele overeenkomst gezamenlijk met de andere opdrachtgever een geneesmiddel ontwikkelt <sup>(28)</sup>.

<sup>(26)</sup> Voor meer informatie over welke de „betrokken” lidstaat is, zie hierna.

<sup>(27)</sup> Vgl. voetnoot 26.

<sup>(28)</sup> De verstrekking van het gvo of van informatie over veiligheidsaanlegenheden aan een potentiële toekomstige houder van de vergunning voor het in de handel brengen, moet niet worden beschouwd als gezamenlijke ontwikkeling.

#### 7.4.2.2. Rapportagevoorschriften (overgangsregeling)

70. In de overgangsregeling gelden de volgende rapportagevoorschriften:

- a) Rapportage aan de nationale bevoegde instantie <sup>(29)</sup>;
- De in punt 7.4.2.1, eerste bullet, bedoelde SUSAR's worden gerapporteerd aan de nationale bevoegde instantie van elke lidstaat waar de nationale bevoegde instantie de klinische proef heeft toegelaten;
  - De in punt 7.4.2.1, tweede bullet, bedoelde SUSAR's worden gerapporteerd aan de nationale bevoegde instantie van elke lidstaat waar de nationale bevoegde instantie de klinische proef heeft toegelaten die in de EU wordt uitgevoerd.

71. De rapportage van SUSAR's aan de nationale bevoegde instantie begint bij de toelating van de klinische proef door die instantie <sup>(30)</sup> en eindigt met de afronding van de behandeling van alle proefpersonen die in de betrokken lidstaat zijn ingeschreven.

b) Invoer in EVCTM:

72. De lidstaat waar het SUSAR zich heeft voorgedaan, moet ervoor zorgen dat de SUSAR's die overeenkomstig onderhavig punt aan deze lidstaat worden gerapporteerd, in EVCTM worden ingevoerd. Daartoe kan de lidstaat:

- de nationale bevoegde instantie voor de invoer in EVCTM verantwoordelijk maken;
- voor onrechtstreekse rapportage kiezen; of
- de keuze tussen onrechtstreekse of rechtstreekse rapportage aan de opdrachtgever laten. Indien de opdrachtgever voor rechtstreekse rapportage kiest, moet ervoor worden gezorgd dat de nationale bevoegde instantie de invoer in EVCTM doet.

73. Indien het SUSAR zich in een derde land heeft voorgedaan en de klinische proef ook in de EU wordt uitgevoerd, moet de opdrachtgever onrechtstreeks via EVCTM rapporteren of een lidstaat kiezen waar de nationale bevoegde instantie de invoer in EVCTM doet en waar de nationale bevoegde instantie de klinische proef heeft toegelaten.

<sup>(29)</sup> Voor een lijst van contactgegevens en databanken van de nationale bevoegde instanties, zie: [http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/index_en.htm)

<sup>(30)</sup> Voor SUSAR's die vóór de toelating optreden, zie punt 2.1.4.2. van de gedetailleerde richtsnoeren CT-1.

74. Indien de klinische proef uitsluitend in een derde land wordt uitgevoerd en het SUSAR aan de nationale bevoegde instantie van een lidstaat wordt gerapporteerd (zie punt 7.4.2.1, tweede bullet), moet de opdrachtgever onrechtstreeks via EVCTM rapporteren of een lidstaat kiezen waar de nationale bevoegde instantie de invoer in EVCTM doet en waar de nationale bevoegde instantie de klinische proef heeft toegelaten die in de EU wordt uitgevoerd.

75. SUSAR's die na het einde van de proef <sup>(31)</sup> worden vastgesteld, moeten eveneens worden gerapporteerd. Dit moet gebeuren via onrechtstreekse rapportage via EVCTM.

#### 7.4.3. Te rapporteren SUSAR's en rapportagevoorschriften (definitieve regeling)

76. De definitieve regeling (zie punt 7.4.1) voor de rapportage van SUSAR's luidt als volgt:

##### 7.4.3.1. Te rapporteren SUSAR's (definitieve regeling)

77. De opdrachtgever van een klinische proef die in ten minste één lidstaat wordt uitgevoerd, moet de volgende SUSAR's rapporteren:

- alle SUSAR's die bij die klinische proef optreden, ongeacht of het SUSAR zich op een proeflocatie in een lidstaat dan wel in een betrokken derde land voordoet; en
- alle SUSAR's met betrekking tot dezelfde werkzame stof (ongeacht de farmaceutische vorm en de onderzochte sterkte of indicatie) die optreden bij een klinische proef die uitsluitend in een derde land wordt uitgevoerd, indien die klinische proef:
  - wordt gefinancierd door dezelfde opdrachtgever, of
  - wordt gefinancierd door een andere opdrachtgever die tot dezelfde moedermaatschappij behoort of die op basis van een formele overeenkomst gezamenlijk met de andere opdrachtgever een geneesmiddel ontwikkelt <sup>(32)</sup>.

##### 7.4.3.2. Rapportagevoorschriften (definitieve regeling)

78. SUSAR's die overeenkomstig punt 7.4.3.1 moeten worden gerapporteerd, worden onrechtstreeks via EVCTM aan de nationale bevoegde instanties van alle betrokken lidstaten gerapporteerd.

<sup>(31)</sup> Zie punt 4 van de gedetailleerde richtsnoeren CT-1 voor meer informatie over het begrip „einde van de proef”.

<sup>(32)</sup> Vgl. voetnoot 28.

79. Het kan gebeuren dat opdrachtgevers niet over de nodige middelen of ervaring voor onrechtstreekse rapportage beschikken. In dat geval mag de opdrachtgever:

- rechtstreeks rapporteren, mits een lidstaat waar het SUSAR moet worden gerapporteerd, in deze mogelijkheid voorziet;
- de onrechtstreekse rapportage door iemand anders laten doen. Wanneer er bijvoorbeeld een handelspartner is (bv. de houder van de vergunning voor het in de handel brengen van het gvo), kan de onrechtstreekse rapportage aan die partner worden overgelaten <sup>(33)</sup>.

80. SUSAR's die na het einde van de proef <sup>(34)</sup> worden vastgesteld, moeten eveneens worden gerapporteerd. Dit moet gebeuren via onrechtstreekse rapportage via EVCTM.

#### 7.5. Rapportage van SUSAR's aan de ethische commissie

81. Ethische commissies hebben geen toegang tot EVCTM <sup>(35)</sup>.

82. Opdrachtgevers moeten aan de ethische commissie die overeenkomstig artikel 7 van Richtlijn 2001/20/EG het „ene enkele oordeel” geeft, alle SUSAR's rapporteren die in de desbetreffende klinische proef optreden, indien deze zich op het grondgebied van die lidstaat voordoen.

83. Er wordt aanbevolen dat de ethische commissie en de nationale bevoegde instantie waar nodig nauw contact met elkaar onderhouden over onderwerpen die verband houden met de veiligheid van de proefpersonen.

#### 7.6. Niet als SUSAR's te rapporteren bijwerkingen

84. In de punten 7.4 en 7.5 worden de te rapporteren SUSAR's volledig opgesomd. Hoeven bijgevolg door de opdrachtgever niet als SUSAR's te worden gerapporteerd:

- bijwerkingen die geen verband houden met een gvo maar met een niet-gvo die de proefpersoon heeft gekregen en die geen wisselwerking met het gvo aangaat (zie punt 7.2.1);
- SUSAR's die zich voordoen in een (gedeeltelijk of uitsluitend) in de EU uitgevoerde klinische proef waarvan hij niet de opdrachtgever is. Dergelijke SUSAR's kunnen onder de aandacht van de opdrachtgever komen via individuele rapporten, publicaties (zoals academische literatuur) of regelgevende instanties <sup>(36)</sup>;

- bijwerkingen die buiten een klinische proef optreden in een derde land en verband houden met een geneesmiddel dat daar in de handel is maar dat in de EU uitsluitend als gvo wordt gebruikt.

85. Deze gevallen worden aangepakt via een andere rapportage dan die voor SUSAR's en via vervolgmaatregelen (zie de punten 7.11.3 en 7.11.4).

86. De geneesmiddelenbewakingsvoorschriften zijn ook in deze gevallen niet van toepassing (zie punt 2).

#### 7.7. Termijnen voor het rapporteren van relevante informatie over SUSAR's die tot de dood van een proefpersoon hebben geleid of kunnen leiden

##### 7.7.1. Rapportage van „relevante informatie”

87. De opdrachtgever moet alle „relevante” informatie rapporteren, d.w.z. de informatie die nodig is om:

- na te gaan of de verwachte therapeutische voordelen en de verwachte voordelen voor de volksgezondheid opwegen tegen de voorzienbare risico's; en
- het rapport administratief te verwerken.

88. Er is een medisch en wetenschappelijk oordeel nodig om uit te maken welke informatie relevant is.

89. Met name nieuwe administratieve informatie die van invloed kan zijn op de manier waarop een geval wordt beheerd, moet als „relevant” worden beschouwd. Een voorbeeld is informatie die mogelijke dubbelmeldingen kan helpen opsporen (bv. de opdrachtgever krijgt kennis van nieuwe identificatiegegevens die misschien al bij eerdere meldingen zijn gebruikt).

90. Het kan gebeuren dat een voorval dat aanvankelijk als SUSAR is gerapporteerd, geen SUSAR blijkt te zijn, bijvoorbeeld omdat het niet ernstig of onverwacht is of omdat een causaal verband ontbreekt (hierna „lagere inschaling” genoemd). Lagere inschalingen moeten als relevante informatie worden beschouwd.

91. Voorbeelden van niet-relevante informatie zijn kleine datawijzigingen of correcties van tikfouten in de vorige versie.

<sup>(33)</sup> Zie punt 5.1. van het aanvraagformulier voor klinische proeven ([http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

<sup>(34)</sup> Vgl. voetnoot 31.

<sup>(35)</sup> Artikel 17, lid 3, onder a), van Richtlijn 2001/20/EG.

<sup>(36)</sup> Indien hij deze SUSAR's rapporteert, zou dat tot een dubbele opname leiden aangezien in een goed functionerend systeem deze SUSAR's al gerapporteerd zullen zijn.



## 7.7.2. Termijnen, startpunt

92. Voor de toepassing van de voorschriften voor rapportage van relevante informatie binnen de termijnen, geldt het volgende:
93. Voor de versnelde eerste rapportage (dag 0 = Di 0) begint de klok te lopen zodra de opdrachtgever de informatie voor de minimale rapportagecriteria heeft ontvangen <sup>(37)</sup>.
94. Voor SUSAR's die tot de dood van een proefpersoon hebben geleid of kunnen leiden, moet de opdrachtgever ten minste de minimale informatie zo spoedig mogelijk rapporteren en in elk geval uiterlijk zeven dagen nadat hij van het geval kennis heeft gekregen.
95. Indien het eerste rapport onvolledig is, bijvoorbeeld omdat de opdrachtgever niet alle informatie/de volledige beoordeling binnen zeven dagen heeft verstrekt, moet de opdrachtgever binnen nog eens acht dagen een vervolledigd rapport op basis van de initiële informatie indienen. In een dergelijk geval mag de ontvangstdatum voor het eerste rapport niet worden gewijzigd <sup>(38)</sup>.
96. Indien de opdrachtgever over een reeds gerapporteerd geval belangrijke nieuwe informatie ontvangt, wordt de klok opnieuw op dag nul gezet, namelijk de datum van ontvangst van de nieuwe informatie. Deze informatie moet binnen 15 dagen in de vorm van een vervolgrapport worden gerapporteerd <sup>(39)</sup>.
97. De minimale informatie omvat ten minste:
- een geldig EudraCT-nummer (indien van toepassing) <sup>(40)</sup>;
  - het onderzoeksnummer van de opdrachtgever <sup>(41)</sup>;
  - één identificeerbare proefpersoon met een codenummer <sup>(42)</sup>;
  - één identificeerbare rapporteur <sup>(43)</sup>;
- één SUSAR <sup>(44)</sup>;
- één verdacht gvo (mét de naam/code van de werkzame stof) <sup>(45)</sup>;
- een causaliteitsbeoordeling <sup>(46)</sup>.
98. Daarnaast moet met het oog op een correcte elektronische verwerking van het rapport de volgende administratieve informatie worden verstrekt:
- het unieke identificatienummer van het veiligheidsrapport (over het individuele geval) bij de afzender <sup>(47)</sup>;
  - de ontvangstdatum van de initiële informatie uit de primaire bron <sup>(48)</sup>;
  - de ontvangstdatum van de meest recente informatie <sup>(49)</sup>;
  - het wereldwijd unieke identificatienummer van het geval <sup>(50)</sup>;
  - het identificatienummer van de afzender <sup>(51)</sup>.
99. Voor de indeling en structuur van de informatie, zie punt 7.9.

### 7.8. Termijnen voor SUSAR's die niet tot de dood van een proefpersoon hebben geleid of kunnen leiden

100. SUSAR's die niet tot de dood van een proefpersoon hebben geleid of kunnen leiden, moeten binnen 15 dagen worden gerapporteerd.
101. Het kan gebeuren dat een SUSAR tot de dood van een proefpersoon leidt of kan leiden, terwijl het SUSAR aanvankelijk niet zo was ingeschat. Het niet-dodelijke of niet-levensbedreigende SUSAR moet zo spoedig mogelijk en uiterlijk binnen 15 dagen worden gerapporteerd. Het vervolgrapport over het dodelijke of levensbedreigende karakter van het SUSAR moet zo spoedig mogelijk worden ingediend en uiterlijk binnen zeven dagen nadat de opdrachtgever te weten kwam dat de bijwerking tot de dood van een proefpersoon heeft geleid of kan leiden. Zie punt 7.7.2 voor het vervolgrapport.

<sup>(37)</sup> Indien de taak aan een andere persoon is overgedragen, wordt de datum van ontvangst door die andere persoon als startpunt genomen.

<sup>(38)</sup> In geval van elektronische indiening van het ICSR betekent dit dat de datum in ICH E2B(R2)-gegevenselement A.1.6 (*Receive date*) dezelfde moet zijn als die in ICH E2B(R2)-gegevenselement A.1.7 (*Receipt date*).

<sup>(39)</sup> In geval van elektronische indiening van het ICSR betekent dit dat de datum in ICH E2B(R2)-gegevenselement A.1.6 (*Receive date*) dezelfde moet zijn als de datum waarop het eerste rapport werd ontvangen. In ICH E2B(R2)-gegevenselement A.1.7 (*Receipt date*) moet de datum worden ingevuld waarop de opdrachtgever belangrijke nieuwe informatie over het geval ontving.

<sup>(40)</sup> Moet in geval van elektronische indiening worden ingevoerd in ICH E2B(R2)-gegevenselement A.2.3.1.

<sup>(41)</sup> Moet in geval van elektronische indiening worden ingevoerd in ICH E2B(R2)-gegevenselement A.2.3.2.

<sup>(42)</sup> Moet in geval van elektronische indiening worden ingevoerd in ICH E2B(R2)-rubriek B.1.

<sup>(43)</sup> Moet in geval van elektronische indiening worden ingevoerd in ICH E2B(R2)-rubriek A.2.

<sup>(44)</sup> Moet in geval van elektronische indiening worden ingevoerd in ICH E2B(R2)-rubriek B.2.

<sup>(45)</sup> Moet in geval van elektronische indiening worden ingevoerd in ICH E2B(R2)-rubriek B.4.

<sup>(46)</sup> Moet in geval van elektronische indiening worden ingevoerd in ICH E2B(R2)-rubriek B.4.k.18.

<sup>(47)</sup> Moet in geval van elektronische indiening worden ingevoerd in ICH E2B(R2)-gegevenselement A.1.0.1.

<sup>(48)</sup> Moet in geval van elektronische indiening worden ingevoerd in ICH E2B(R2)-gegevenselement A.1.6.

<sup>(49)</sup> Moet in geval van elektronische indiening worden ingevoerd in ICH E2B(R2)-gegevenselement A.1.7.

<sup>(50)</sup> Moet in geval van elektronische indiening worden ingevoerd in ICH E2B(R2)-gegevenselement A.1.10.

<sup>(51)</sup> Moet in geval van elektronische indiening worden ingevoerd in ICH E2B(R2)-gegevenselement A.3.1.2.

102. Indien blijkt dat een SUSAR dat aanvankelijk niet als dodelijk of levensbedreigend was ingeschat, tot de dood van een proefpersoon heeft geleid of kan leiden terwijl het eerste rapport nog niet is ingediend, moet een gecombineerd rapport worden aangemaakt.

### 7.9. Indeling van het rapport

#### 7.9.1. In geval van onrechtstreekse rapportage

103. Voor meer informatie over de onrechtstreekse rapportage van veiligheidsrapporten over individuele gevallen (ICSR's) via EVCTM, wordt verwezen naar de volgende documenten:

- de huidige versie van richtsnoernota ICH E2B over *Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports* (hierna „ICH E2B (R2)” genoemd) <sup>(52)</sup>; en
- de huidige versie van de *Note for guidance — EudraVigilance Human — Processing of safety messages and individual case safety reports (ICSRs)* <sup>(53)</sup>.

104. Voorts dient te worden benadrukt dat:

- de opdrachtgever, voordat hij het aanvraagformulier voor klinische proeven invult <sup>(54)</sup>, informatie over het gvo moet verstrekken in het *EudraVigilance Medicinal Product Dictionary* („EVMPD”) <sup>(55)</sup> <sup>(56)</sup>;
- gegevens in vrijetekstvelden in het Engels moeten worden ingevoerd;
- alleen rapporten die aan de validatieregels voldoen <sup>(57)</sup>, in EVCTM worden aanvaard;
- voor de gegevens in gecodeerde velden internationaal overeengekomen terminologie, formaten en normen voor de uitvoering van geneesmiddelenbewaking moeten worden gebruikt.

<sup>(52)</sup> <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>

<sup>(53)</sup> Document met referentienummer EMA/H/20665/04/Final Rev. 2 van 15 oktober 2010 ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000199.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800250b3](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000199.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800250b3)).

<sup>(54)</sup> [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(55)</sup> Om de informatie van enerzijds de aanvragen voor klinische proeven en anderzijds de daarmee samenhangende SUSAR's die aan de bevoegde instanties worden gerapporteerd, te normaliseren, zal een lijst van alle werkzame stoffen die in het *EudraVigilance Medicinal Product Dictionary* worden ingevoerd (ook stoffen in ontwikkeling en codes), openbaar worden gemaakt voor gebruik bij het invullen van de desbetreffende velden voor EudraCT in het aanvraagformulier voor klinische proeven.

<sup>(56)</sup> Het Bureau zal voorzien in een „help”-functie voor opdrachtgevers die problemen ondervinden bij de toegang tot of invoer van informatie in EVMPD.

<sup>(57)</sup> Zie *Note for guidance — EudraVigilance Human — Processing of safety messages and individual case safety reports (ICSRs)*, ref. EMA/H/20665/04/Final Rev. 2 van 15 oktober 2010.

105. Wat initialen of namen van personen betreft, indien deze door de afzender gekend zijn maar niet kunnen worden meegedeeld vanwege voorschriften inzake de bescherming van persoonsgegevens, moet dit in het rapport worden aangegeven <sup>(58)</sup>.

#### 7.9.2. In geval van rechtstreekse rapportage

106. De informatie moet op dezelfde manier worden gestructureerd als voor onrechtstreekse rapportage, zodat de nationale bevoegde instantie de gegevens in EVCTM kan invoeren.

107. Dit geldt ook voor de in punt 7.4.2 beschreven overgangsregeling.

### 7.10. Informeren van de onderzoeker

108. Artikel 17, lid 1, onder d), van Richtlijn 2001/20/EG bepaalt dat de opdrachtgever ook de andere onderzoekers moet informeren.

109. De informatie moet beknopt en bruikbaar zijn. Daarom moet, voor zover haalbaar, de informatie over SUSAR's regelmatig in een lijst van SUSAR's worden verzameld naarmate de aard van het onderzoeksproject/de klinische ontwikkeling en de hoeveelheid SUSAR's dit toelaten. Deze lijst moet vergezeld gaan van een beknopte samenvatting van de evolutie in het veiligheidsprofiel van het gvo.

110. Wat geblindeerde behandelingstoewijzing betreft, zie punt 7.11.1.

### 7.11. Andere kwesties

#### 7.11.1. Onthullen van de behandelingstoewijzing <sup>(59)</sup>

111. Als algemene regel geldt dat alleen SUSAR's waarbij de behandelingskeuze voor de betrokken proefpersoon onthuld is, door de opdrachtgever aan de nationale bevoegde instantie (rechtstreeks dan wel onrechtstreeks via EVCTM, zie punt 7.4) en aan de ethische commissie (zie punt 7.5) mogen worden gerapporteerd.

112. Onderzoekers (zie punt 7.10) mogen alleen geblindeerde informatie ontvangen tenzij om veiligheidsredenen opheffing van de blinding noodzakelijk wordt geacht <sup>(60)</sup>.

113. De onderzoeker mag tijdens de klinische proef de behandelingstoewijzing alleen onthullen indien dit zinvol is voor de veiligheid van de proefpersoon.

<sup>(58)</sup> Voor de ICH E2B-gegevenselementen moet dan in het desbetreffende veld „PRIVACY” worden ingevuld.

<sup>(59)</sup> Zie ook punt 3.D. van richtsnoernota ICH E2A.

<sup>(60)</sup> Meer informatie is te vinden in punt 3.D. van richtsnoernota ICH E2A.

114. De opdrachtgever mag, wanneer een voorval een SUSAR kan zijn, de blinding alleen opheffen voor de desbetreffende proefpersoon. De blinding moet worden gehandhaafd voor de personen die verantwoordelijk zijn voor de uitvoering van het lopende onderzoek (zoals directeurs, controleurs, onderzoekers) en voor degenen die instaan voor de analyse van de gegevens en de interpretatie van de resultaten op het einde van het onderzoek (bijvoorbeeld biometriepersoneel). Ongeblindeerde informatie mag alleen toegankelijk zijn voor degenen die betrokken moeten worden bij de veiligheidsrapportage aan de nationale bevoegde instanties (rechtstreeks dan wel onrechtstreeks via EVCTM), de ethische commissies en de veiligheidscontrolecomités<sup>(61)</sup>, of voor personen die tijdens de proef veiligheidsevaluaties uitvoeren.

115. Echter, bij proeven met ziekten met een hoog ziekte- of sterftecijfer, waarbij ook SUSAR's als uitkomstmaat voor werkzaamheid kunnen worden genomen, of wanneer mortaliteit of een ander „ernstig” resultaat (dat als een SUSAR kan worden gerapporteerd) de uitkomstmaat voor werkzaamheid in een klinische proef is, kan de integriteit van de klinische proef in het gedrang komen indien de blinding systematisch wordt opgeheven. In dergelijke situaties moet de opdrachtgever tijdens de toelatingsprocedure overeenstemming bereiken over welke ernstige voorvallen als ziektegerelateerd zullen worden beschouwd en niet aan systematische opheffing van de blinding en versnelde rapportage<sup>(62)</sup> zullen worden onderworpen.

116. Opdrachtgevers worden sterk aangemoedigd voor dergelijke proeven een onafhankelijk veiligheidscontrolecomité aan te stellen, dat de veiligheidsgegevens van de lopende proef regelmatig beoordeelt en indien nodig de opdrachtgever aanbeveelt de proef voort te zetten, te wijzigen of te beëindigen. De samenstelling en de werking van het veiligheidscontrolecomité moeten in het protocol worden beschreven.

117. Indien na opheffing van de blinding het voorval een SUSAR blijkt te zijn (bijvoorbeeld door het onverwachte karakter ervan), gelden in alle gevallen de rapportagevoorschriften voor SUSAR's (zie punten hierboven). Voor gevallen waarin het SUSAR pas na het einde van de proef aan het licht komt, zie punt 7.4.

#### 7.11.2. SUSAR's die in verband worden gebracht met het vergelijkingsmiddel of de placebo

118. Vergelijkingsmiddelen en placebo's zijn gvo's<sup>(63)</sup>. Derhalve gelden voor SUSAR's die met een vergelijkingsmiddel in verband worden gebracht, dezelfde rapportagevoorschriften

als voor het geteste gvo. Voorvallen die met een placebo worden geassocieerd, zullen gewoonlijk niet aan de criteria van een SUSAR en dus ook niet aan die voor versnelde rapportage voldoen. Wordt een SUSAR echter met een placebo in verband gebracht (bv. een reactie op een excipiëns of een onzuiverheid), moet de opdrachtgever dit rapporteren<sup>(64)</sup>.

#### 7.11.3. Bijwerkingen met betrekking tot niet-gvo's

119. Een ernstige bijwerking die niet met een gvo maar met een niet-gvo verband houdt, is geen SUSAR en moet niet als dusdanig worden gerapporteerd (zie punt 7.2.1).

120. Hoewel de geneesmiddelenbewakingsvoorschriften van Richtlijn 2001/83/EG en Verordening (EG) nr. 726/2004 niet gelden voor bijwerkingen van gvo's of niet-gvo's (zie punt 2), worden onderzoekers en opdrachtgevers, wanneer het niet-gvo een toegelaten geneesmiddel is, sterk aangemoedigd vermoedens van bijwerkingen van het niet-gvo aan de nationale bevoegde instanties en aan de houder van de handelsvergunning te rapporteren.

#### 7.11.4. Veiligheidsproblemen die niet binnen de definitie van een SUSAR vallen — andere maatregelen

121. Tijdens een klinische proef kunnen zich voorvallen voordoen die niet binnen de definitie van een SUSAR vallen en dus niet aan de rapportagevoorschriften voor SUSAR's onderworpen zijn, ook al zijn zij van belang voor de veiligheid van de proefpersonen. Voorbeelden<sup>(65)</sup> zijn:

— nieuwe feiten in verband met het verloop van een proef of de ontwikkeling van een gvo, die de veiligheid van de proefpersonen kunnen bedreigen, zoals:

— een ernstig ongewenst voorval dat met de procedures van de proef in verband kan worden gebracht en dat het verloop van de proef kan wijzigen;

— een aanzienlijk gevaar voor de proefpersonen, zoals het gebrek aan werkzaamheid van een gvo dat wordt gebruikt voor de behandeling van een levensbedreigende ziekte;

— een belangrijke veiligheidsconclusie van een pas afgerond onderzoek met dieren (zoals carcinogeniteit);

— een tijdelijke stopzetting van een proef om veiligheidsredenen indien de proef met hetzelfde gvo door dezelfde opdrachtgever in een ander land wordt uitgevoerd;

<sup>(61)</sup> Voor meer informatie over veiligheidscontrolecomités, zie het EMA-document *Guideline on Data Monitoring Committees*, ref. EMEA/CHMP/EWP/5872/03 Corr (<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/587203en.pdf>).

<sup>(62)</sup> Zie punt 2.5. van de gedetailleerde richtsnoeren CT-1.

<sup>(63)</sup> Artikel 2, onder d), van Richtlijn 2001/20/EG.

<sup>(64)</sup> Het verdachte bestanddeel van de placebo moet worden aangegeven in ICH E2B(R2)-gegevens B.4.k.2.2. (*Active substance name*).

<sup>(65)</sup> Zie voor voorbeelden punt 3.A.2 van richtsnoer ICH E2A.

- eventuele aanbevelingen van het veiligheidscontrolecomité die belang hebben voor de veiligheid van de proefpersonen;
  - in geval van geneesmiddelen voor onderzoek voor geavanceerde therapie, relevante veiligheidsinformatie in verband met de verkrijging of de donor.
122. Dergelijke voorvallen/waarnemingen hoeven niet als SUSAR te worden gerapporteerd maar kunnen andere maatregelen vergen, zoals:
- dringende veiligheidsmaatregelen en de kennisgeving ervan (artikel 10, onder b), van Richtlijn 2001/20/EG; zie ook punt 3.9. van de gedetailleerde richtsnoeren CT-1);
  - substantiële wijzigingen (artikel 10, onder a), van Richtlijn 2001/20/EG; zie ook punt 3.7. van de gedetailleerde richtsnoeren CT-1); of
  - voortijdige stopzetting van de proef (artikel 10, onder c), van Richtlijn 2001/20/EG; zie ook punt 4.2.2. van de gedetailleerde richtsnoeren CT-1).
123. Bovendien wordt aanbevolen dat de opdrachtgever de nationale bevoegde instantie en de ethische commissie op de hoogte brengt van veiligheidsproblemen die een wezenlijke verandering in de huidige baten-risicobeoordeling van een gvo meebrengen, ook al valt dit niet onder de bovengenoemde maatregelen.

#### 8. JAARLIJKSE VEILIGHEIDSRAPPORTEN VAN DE OPDRACHTGEVER AAN DE BEVOEGDE NATIONALE INSTANTIE EN DE ETHISCHE COMMISSIE

124. Artikel 17, lid 2, van Richtlijn 2001/20/EG luidt als volgt:

„Tijdens de gehele duur van de klinische proef verstrekt de opdrachtgever de lidstaten op het grondgebied waarvan de klinische proef wordt uitgevoerd, alsmede de ethische commissie, eenmaal per jaar een lijst van alle vermoedens van ernstige bijwerkingen die zich in die periode hebben voorgedaan en een rapport betreffende de veiligheid van de proefpersonen.”

125. Het rapport wordt gericht aan de bevoegde nationale instantie en de ethische commissie van de betrokken lidstaat.
126. Het rapport dient aan de nationale bevoegde instantie en de ethische commissie alleen te worden verstrekt indien in de betrokken lidstaat nog steeds proefpersonen worden behandeld <sup>(66)</sup>.

<sup>(66)</sup> Zie punt 2.3. van richtsnoernota ICH E2F.

127. Voor meer informatie over jaarlijkse rapporten betreffende de veiligheid, waaronder de regels voor de opheffing van blinding, wordt verwezen naar het richtsnoerdocument *ICH Topic E2F — Development Safety Update Report* <sup>(67)</sup> (DSUR, hierna „richtsnoernota ICH E2F” genoemd). De *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) heeft model-DSUR's gepubliceerd. In deze model-DSUR's wordt rekening gehouden met de verschillen in kennis van een geneesmiddel naargelang de opdrachtgever eigenaar is van de handelsvergunning of niet <sup>(68)</sup>.
128. In een bijlage bij het rapport moeten de RGV worden verstrekt die bij het begin van de rapportageperiode van kracht waren (zie punt 7.2.3.2; zie ook de punten 2.6. en 3.20 van richtsnoernota ICH E2F).
129. De RGV die bij het begin van de rapportageperiode van kracht waren, dienen als RGV voor die rapportageperiode <sup>(69)</sup>.
130. Indien zich tijdens de rapportageperiode belangrijke wijzigingen in de RGV voordoen, moeten deze in het jaarlijkse rapport betreffende de veiligheid worden vermeld <sup>(70)</sup> <sup>(71)</sup>. Bovendien moet in dat geval, naast de RGV die bij het begin van de rapportageperiode van kracht waren (zie hierboven), ook de herziene versie van de RGV als bijlage bij het rapport worden gevoegd <sup>(72)</sup>. Ondanks wijzigingen in de RGV dienen de RGV die bij het begin van de rapportageperiode van kracht waren, als RGV voor die rapportageperiode <sup>(73)</sup>.

## 9. FUNCTIES VAN EVCTM

### 9.1. Inleiding

131. EVCTM vervult de volgende doelstellingen:

- Het biedt een overzicht van SUSAR's, wat nodig is om toezicht te kunnen houden op klinische proeven in de EU en in elke afzonderlijke lidstaat;
- Dankzij de onrechtstreekse rapportage vergemakkelijkt het de rapportage aan de nationale bevoegde instanties, met name in het geval van multinationale proeven;
- Het vergemakkelijkt de uitwisseling van informatie over SUSAR's tussen nationale bevoegde instanties, de Commissie en het Bureau.

<sup>(67)</sup> [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(68)</sup> <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>

<sup>(69)</sup> Zie punt 2.6. van richtsnoernota ICH E2F.

<sup>(70)</sup> Zie punt 3.4. van richtsnoernota ICH E2F.

<sup>(71)</sup> Gewoonlijk gaat het hier ook om substantiële wijzigingen, zie punt 3.4.3.b. van de gedetailleerde richtsnoeren CT-1.

<sup>(72)</sup> Vgl. voetnoot 69.

<sup>(73)</sup> Dit betekent dat de RGV die als basis voor het jaarlijkse rapport betreffende de veiligheid worden gebruikt, niet dezelfde mogen zijn als de veranderende RGV die als basis dienen voor het rapporteren van SUSAR's (zie punt 50).

132. De gegevens in EVCTM zijn uitsluitend toegankelijk voor de nationale bevoegde instanties, het Bureau en de Commissie <sup>(74)</sup>.

133. EVCTM werkt met keuzelijsten, vervolgkeuzemenu's en woordenboeken of automatisch gegenereerde codes of tekst. Niet alle woordenboeken zullen in alle officiële talen beschikbaar zijn. Mogelijk zullen ze aanvankelijk alleen in het Engels bestaan. Vertalingen zullen alleen worden gebruikt wanneer deze door de makers van de woordenboeken beschikbaar worden gesteld, volledig zijn en betrekking hebben op de huidige versie van het woordenboek.

### 9.2. Basisfuncties

134. De basisfuncties van EVCTM maken het mogelijk:

- onrechtstreeks te rapporteren op basis van de huidige versie van internationaal overeengekomen indelingen;
- specifieke rapporten aan te maken met statistische methoden van signaaldetectie en de mogelijkheid tot primaire filtering op land van oorsprong, type rapport, geneesmiddelkenmerken, het nummer in de Europese databank van klinische proeven EudraCT (EudraCT-nummer), afzender (nationale bevoegde instanties, opdrachtgevers) of rapportagedatum;
- te zoeken naar:
  - het aantal gerapporteerde SUSAR's voor een of meerdere geselecteerde gvo's of werkzame stoffen;
  - het aantal gerapporteerde SUSAR's per leeftijdsgroep of indicatie (indien gerapporteerd) voor een of meerdere geselecteerde gvo's of werkzame stoffen;

— het aantal gerapporteerde SUSAR's voor een bepaalde klinische proef op basis van een of meerdere EudraCT-nummers;

— individuele lijsten van bijwerkingen op gelijk welk niveau van de MedDRA-hiërarchie voor een of meerdere geselecteerde geneesmiddelen of werkzame stoffen;

— statische controlerapporten over bijwerkingen van een of meerdere geselecteerde geneesmiddelen of werkzame stoffen.

### 9.3. Extra functies

135. Na de overgangsregeling (punt 7.4.1) zal EVCTM extra functies met betrekking tot EudraCT bevatten, waardoor nationale bevoegde instanties:

— regelmatig berichten kunnen ontvangen over nieuwe SUSAR's voor alle relevante gvo's/klinische proeven;

— kunnen worden gewaarschuwd voor bepaalde soorten reacties, proeven, categorieën van personen of gvo's met betrekking tot SUSAR's die voor de betrokken lidstaat van belang zijn; en

— rapporten kunnen ontvangen op basis van ICH E2B-en EudraCT-velden.

136. Meer details over de technische vereisten en het implementatieplan voor de extra functies zullen in een afzonderlijk document worden bekendgemaakt.

<sup>(74)</sup> Zie artikel 17, lid 3, onder a), van Richtlijn 2001/20/EG.