



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Draaiboek Vaccineren met een ongeregistreerd vaccin Oktober 2013

Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding
RIVM - Centrum Infectieziektebestrijding
Postbus 1, Interne postbak 13
3720 BA Bilthoven

T 030 274 7000
F 030 274 4455

lci@rivm.nl
http://rivm.nl/Thema_s/Infectieziekten

Inhoudsopgave

Inhoudsopgave.....	1
Inleiding.....	2
1. Flowchart.....	3
2. Toelichting bij flowchart	4
3. De uitvoering	9
3.1 Regionale structuur voor de uitvoering	9
3.2 Contact landelijke opdrachtnemer en uitvoering.....	9
3.3 Doelgroep	9
3.4 Werving	10
3.5 Aanmelden van personen	10
3.6 Prevaccinatiescreening	10
3.7 Uitvoering beschreven in een protocol	11
3.8 Communicatieplan	11
4. Veiligheidsbewaking	12
4.1 Registratie en analyse van de bijwerkingen	12
4.2 De onafhankelijke beoordeling van de bijwerkingen door de IGZ, Lareb en de coördinerende partij	13
4.3 Plan voor een recall	14
4.4 Stopzetten van de vaccinatiecampagne.....	Error! Bookmark not defined.
5. Registratie en monitoring gedurende het project	16
5.1 Registratiedoelen	16
5.2 Registratiesysteem	16
5.3 Monitoring	17
6. Beschrijving resultaten vaccinatiecampagne	18
6.1 Procesbeschrijving.....	18
6.2 Bijwerkingenrapportage	18
6.3 Procesevaluatie	19
6.4 Effectevaluatie	20
6.5 Afstemming over publicaties	20
8. Referenties en relevante websites.....	21
9. Lijst van afkortingen.....	22
Bijlage 1 Overzicht potentiële actoren	23
Bijlage 2 Relevante Wetgeving.....	26
Bijlage 3 Procedure voor grote groepen waarbij VWS ontheffing verleent voor het in de handel brengen van ongeregistreerd vaccin	29
Bijlage 4 Procedure voor kleine groepen of individuele gevallen	30
Bijlage 5 Codering en definities van postvaccinale verschijnselen.....	31
Bijlage 6 Voorbeeld informatiebrief voor patiënten.....	32

Inleiding

Bij de bestrijding van de Q-koorts is in 2011 gevaccineerd met een ongeregistreerd vaccin. In het kader van de infectieziektebestrijding kan het opnieuw voorkomen dat er een vaccinatiecampagne georganiseerd moet worden waarbij een ongeregistreerd vaccin gebruikt wordt.

In dit draaiboek wordt op een rij gezet wat er in de voorbereiding van een vaccinatiecampagne met een ongeregistreerd vaccin geregeld moet worden, voordat aan de daadwerkelijke vaccinatie begonnen kan worden. Ook komt aan de orde wat van belang is bij de uitvoering van de campagne en wat er geregistreerd en gemonitord moet worden. Bij het schrijven van dit draaiboek is gebruik gemaakt van de ervaring die opgedaan is met het vaccineren van risicogroepen tegen Q-koorts in 2010/2011.

Tijdens de organisatie en evaluatie van het Q-koortsvaccinatieproject kwam een aantal verbeterpunten naar voren. Dit draaiboek is nu zodanig opgesteld dat bij een volgende keer voor alle betrokken partijen helder is wat er geregeld moet worden zodat er een compleet plan van aanpak geschreven kan worden en een goede implementatie snel verwezenlijkt kan worden. Ook de ervaring opgedaan met de vaccinatie tegen de influenza A(H1N1)pdm09 is relevant, omdat dit een vaccinatiecampagne betrof waarbij weliswaar een geregistreerd vaccin gebruikt werd, maar dat buiten de normale kaders werd georganiseerd. Het rapport van de IGZ, genaamd *Koude keten voor vaccins tegen de Mexicaanse griep bij zorginstellingen op orde, maar nog niet geborgd*, biedt bruikbare informatie over handhaving van 'cold chain' en vaccinadministratie ingeval van een grootschalige vaccinatiecampagne, waarbij ander gezondheidszorgpersoneel ingezet wordt en andere distributieroutes gebruikt worden dan normaal bij vaccineren.

Het is ook denkbaar dat in de toekomst een grootschalige inzet van een ongeregistreerd antibioticum of antiviraal middel wenselijk wordt geacht. Dit draaiboek kan dan dienen als basis voor een specifiek plan van aanpak afhankelijk van de context en het middel. Een gedetailleerde uitwerking gaat buiten de doelstelling van dit draaiboek.

Voor wie is dit draaiboek bedoeld

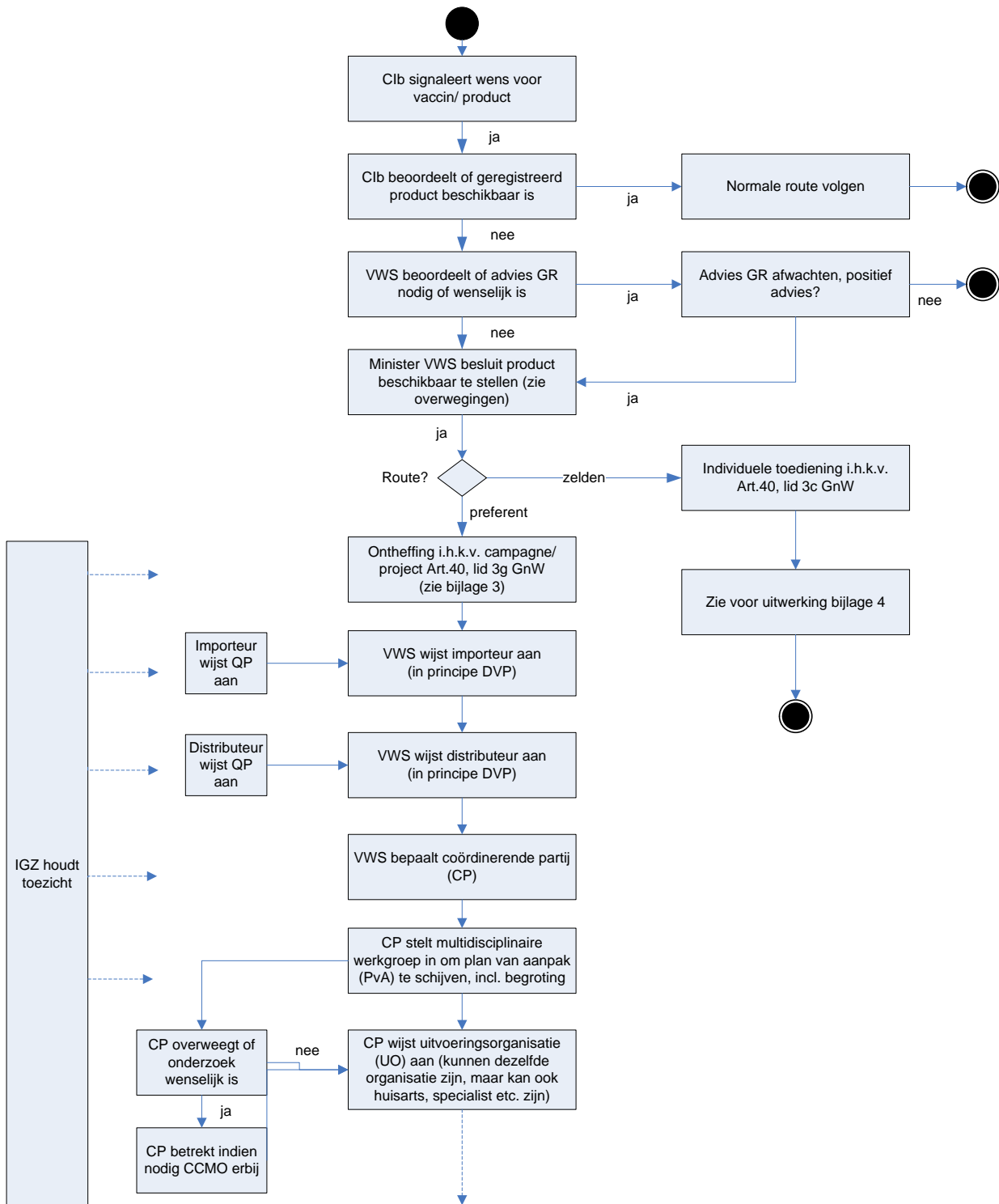
Dit draaiboek is geschreven voor het RIVM en haar samenwerkingspartners als hulpmiddel bij het opzetten van een dergelijke vaccinatiecampagne. Afhankelijk van het product en de doelgroep zal afstemming met alle betrokken partijen moeten worden opgezocht, VWS, IGZ, CBG, Lareb, LHV, NHG, GGD NL, specialistenverenigingen, regionale of lokale partijen betrokken bij de uitvoering van een dergelijke campagne, zoals bijvoorbeeld GGD'en, medisch microbiologische laboratoria, huisartsen en tweedelijns specialisten.

Leeswijzer

In het draaiboek is beschreven wat er komt kijken bij de voorbereiding en uitvoering van een vaccinatiecampagne, waarbij een ongeregistreerd vaccin gebruikt wordt. H1 toont de flowchart van het proces. H2 beschrijft kort de verschillende stappen van de flowchart en verwijst naar de verdiepende hoofdstukken die na H2 volgen. In de bijlagen worden bepaalde aspecten in meer detail uitgewerkt of wordt achtergrondinformatie over wetgeving geboden.

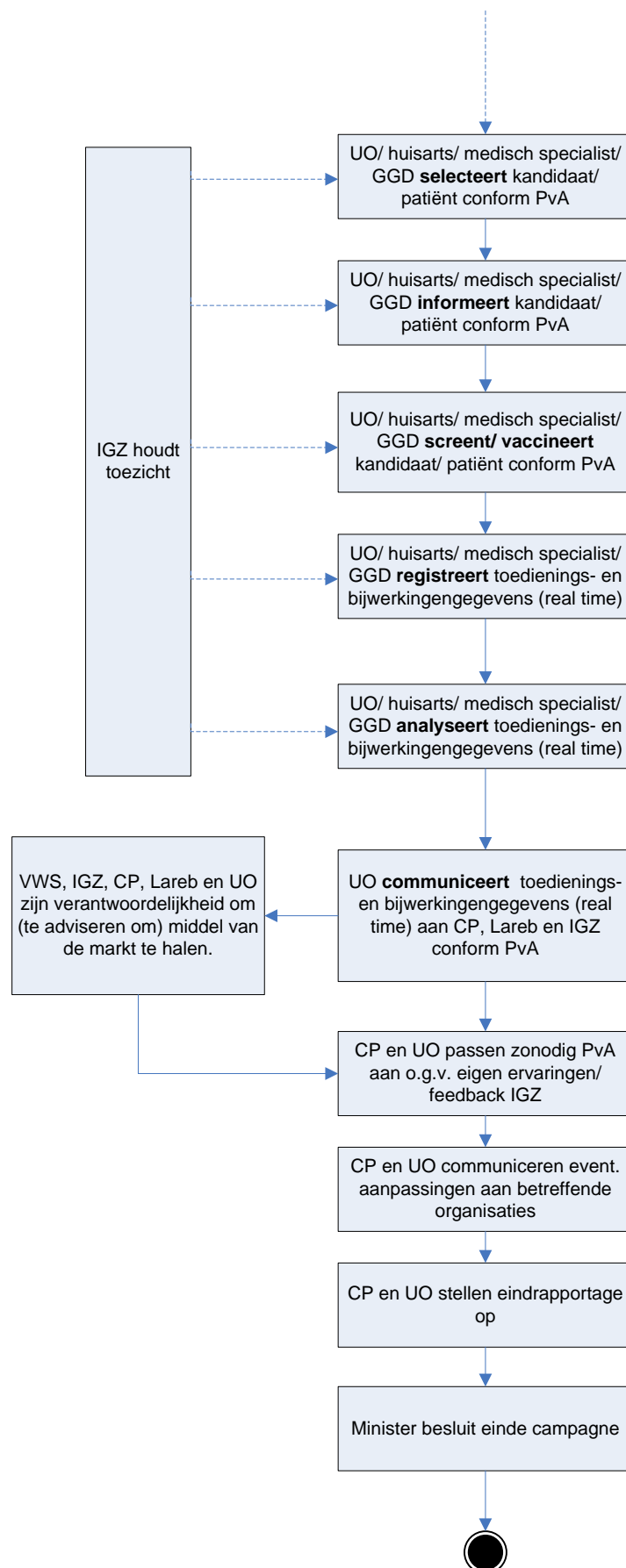
1. Flowchart

Schema 1: van wens vaccin of product tot uitvoering



Zie voor uitvoering schema 2

Schema 2: Uitvoering van de vaccinatiecampagne



2. Toelichting bij flowchart

In dit hoofdstuk wordt elke stap van de flowchart toegelicht, dan wel wordt er verwezen naar een hoofdstuk met achtergrondinformatie.

Wens voor vaccin/ product beschikbaar?

Om (de gevolgen van een) uitbraak te beperken, kan bijvoorbeeld een vaccin of antimicrobieel middel toegevoegde waarde hebben voor de bestrijding. Het Clb of andere partners in de Nederlandse infectieziektebestrijding kunnen het gebruik hiervan overwegen. Indien het gewenste middel geregistreerd is in Nederland kan dit zonder problemen worden ingezet. Indien het middel niet in Nederland is geregistreerd, kan het alleen onder voorwaarden worden geïmporteerd en toegediend. Eén en ander is uitgewerkt in de Geneesmiddelenwet.

Advies GR nodig of wenselijk?

Het ministerie van VWS bepaalt of een advies van de Gezondheidsraad wenselijk is. Dit is mede afhankelijk van de beschikbare en toegankelijke kennis over het product, eerdere ervaringen met een (soortgelijk) product in binnen- en buitenland en de verwachte grootte van de doelgroep/ gezondheidswinst.

Minister VWS besluit product beschikbaar te stellen?

Binnen de Geneesmiddelenwet zijn er twee mogelijkheden om de beschikbaarheid van een ongeregistreerd middel binnen Nederland te faciliteren:

Eén mogelijkheid (art 40 lid 3c) is primair bedoeld om voor kleine aantallen patiënten (individuele gevallen) een product beschikbaar te krijgen, waarbij de behoefte om dit middel te verkrijgen primair bij de patiënt (en zijn behandelend arts) vandaan komt. Indien sprake van route art 40 lid 3c GnW, dient een 'bevoegde' (in Nederland gevestigde fabrikant, groothandel, of apothekhoudende) toestemming te vragen bij de IGZ voorafgaande aan de aflevering van het niet-geregistreerde product. Onder bepaalde voorwaarden verleent IGZ deze toestemming. De toedienend arts dient een zogeheten 'bewustheidsverklaring' te ondertekenen. Deze procedure wordt hier voor de volledigheid genoemd maar zal meestal niet de voorkeur hebben omdat deze bedoeld is voor individuele gevallen (zie bijlage 4).

De tweede mogelijkheid (art 40 lid 3g) is primair bedoeld om een ongeregistreerd middel beschikbaar te krijgen voor grote(re) groepen mensen, bijvoorbeeld als campagne/ preventieaanbod én er onvoldoende interesse is van fabrikanten/ groothandel om dit middel beschikbaar te krijgen voor de Nederlandse markt conform de gebruikelijke procedures. Het aanbod wordt dan gecreëerd door een collectieve (overheids- of private)partij en wordt uitgewerkt in H3 - 6 en bijlage 3.

Verschillende afwegingen spelen een rol bij de beslissing om middels art 40 lid g (campagne) geneesmiddelen beschikbaar te krijgen.

- Gaat het om een omschreven periode, zoals bedoeld in art. 40 lid g?
- Gaat het om een ziekteverwekker die schadelijk kan zijn voor de volksgezondheid, zoals bedoeld in art. 40 lid g?
- Grootte van doelgroep: is het mogelijk de doelgroep te bepalen?
Is er sprake van een afgrensbare groep blootgestelden, bekende groep risicopatiënten?
- Politieke argumenten om ten tijde van een specifieke situatie het middel beschikbaar te stellen (kosten, rol van minister).

Route art 40 lid 3g GnW (onthefing minister/ gecoördineerd aanbod):

VWS wijst een importeur en distributeur aan (kunnen dezelfde zijn), die op hun beurt een

QP(fabrikanten) of een 'bevoegd persoon' (groothandelaren) aanwijzen (zie ook bijlage 3). Het is een te verwachten stap dat het RIVM/RCP/DVP hiertoe wordt aangewezen gezien de ervaring van de RIVM/RCP/DVP en de relatie overheid – private partijen. Indien in voorkomende gevallen, blijkt dat een private partij duidelijke voordelen heeft, kan hiervan natuurlijk afgeweken worden.

VWS bepaalt coördinerende partij (CP), indien nodig

Bij routes (art 40 lid 3g route ontheffing) kan er behoefte zijn aan een coördinerende partij om:

- a) Informatie te verspreiden naar betrokken partijen.
- b) Gegevens te verzamelen over bijvoorbeeld effectiviteit van de interventie, knelpunten in de implementatie en tijdige signalering van onvoorziene effecten.
- c) Contactpersoon te zijn voor Ministerie van VWS (route ontheffing), alleen relevant als MinVWS niet zelf de implementatie coördineert.
- d) Doelmatige inzet van een schaars middel te borgen (vgl. menselijk anti-rabiës immunoglobuline)

Uitgangspunt voor de keuze van coördinerende partij is het behalen van een optimaal resultaat, dwz dat zoveel mogelijk mensen die in aanmerking komen voor de interventie tijdig worden bereikt met een efficiënt gebruik van mankracht en middelen. Er zijn in theorie meerdere opties denkbaar:

- VWS coördineert zelf de implementatie (zoals bij de vaccinatiecampagne influenza A(H1N1)pdm09).
- Het RIVM-CIb coördineert (zoals bij Q-vax campagne 2011).
- De (koepel van een) beroepsgroep coördineert. Het RIVM kan ondersteunen met gewenste kennis over vaccinologie.
- Een andere publieke of private partij anders dan het RIVM of een (koepel van een) beroepsgroep wordt aangewezen als coördinator (bijv. een GGD, NGO of een commerciële partij)

Bij gebruik van art 40. lid 3g, waar de Minister, los van de verantwoordelijkheid van de producent voor de kwaliteit van het middel en de arts voor de kwaliteit van de zorg, de verantwoordelijkheid voor het gebruik van het ongeregistreerde middel neemt door een ontheffing van het importverbod te verlenen, ligt coördinatie door het RIVM-CIb vanuit de grote betrokkenheid van de Rijksoverheid voor de hand. Indien er behoefte is aan sturing/verantwoordelijkheid door zorgverleners dan zijn (de koepels van) beroepsgroepen een aantrekkelijke partner. Indien sprake is van een kleinschaliger of regionaal gebonden programma kan ook aan een GGD, NGO of commerciële partij worden gedacht.

Coördinerende partij schrijft in samenwerking met multidisciplinaire werkgroep een Plan van Aanpak (PVA) incl. financiële analyse (begroting en budget)

De coördinerende partij stelt in samenwerking met een multidisciplinaire werkgroep van relevante betrokkenen een Plan van Aanpak op. Hierbij kan gebruik worden gemaakt van de Hoofdstukken 3 – 7 en bijlage 1-6.

In deze multidisciplinaire werkgroep participeren alle organisaties betrokken bij de voorbereiding en uitvoering van de campagne. Vanaf het begin dient vastgelegd te worden welke medewerkers van welke organisaties betrokken zijn met welke specifieke verantwoordelijkheden (bijlage 1).

Een plan van aanpak voor een dergelijke vaccinatiecampagne - bedoeld als overzicht voor de opdrachtgever - bestaat minimaal uit de volgende hoofdstukken:

- Achtergrond (advies GR; informatie over vaccin, ziekte, epidemie, doelgroep)
- Randvoorwaarden (opgesteld door voornamelijk VWS, evt. IGZ)
- Juridisch Kader (wetgeving en medisch-ethische toetsing)
- Aansprakelijkheid en verzekering (beroepsaansprakelijkheid, productaansprakelijkheid)
- Betrokken instanties (instanties en hun rol)
- Veiligheids- en effectiviteitsbewaking
- Voorstel van uitvoering (overzicht van uitvoering, logistiek, betrokken partijen, communicatie). De precieze uitvoering wordt beschreven in een protocol, zie pag 11.
- Communicatieplan (beknopt overzicht van de communicatielijnen)
- Rapportage (periodieke rapportage tijdens de uitvoering en eindrapport)
- Kosten (begrotingen)
- Documentatie (opdrachtbrief VWS en andere relevante stukken)

Medisch ethische toetsing

Afgewogen wordt of er simultaan aan de uitvoering gegevens worden verzameld in het kader van onderzoek. De CP analyseert voor welke handelingen toestemming van de medisch ethische commissie nodig is volgens de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). Voorstellen voor onderzoek met een ongeregistreerd vaccin moeten ter beoordeling worden voorgelegd aan de Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek in Den Haag (CCMO). In geval van tijdsdruk (uitbraak) kan de Centrale Commissie Mensgebonden onderzoek door de CP worden geraadpleegd over een versneld proces van beoordeling.

Begroting

De begroting omvat deelbegrotingen van de samenwerkende organisaties en wordt opgebouwd uit een vast deel en een variabel deel, afhankelijk van het aantal vaccinaties. Door voor de totaalbegroting een minimaal en een maximaal aantal deelnemers aan te houden worden de marges aangegeven.

Coördinerende partij wijst uitvoeringsorganisatie(s) (UO) aan.

Afhankelijk van het product/ doelgroep/ aanbod wordt bepaald welke organisatie(s) worden aangewezen als uitvoeringsorganisaties. Het is mogelijk dat de coördinerende partij en uitvoeringsorganisatie dezelfde zijn.

Taken uitvoeringsorganisaties (afhankelijk van product):

- medisch inhoudelijke eindverantwoordelijkheid;
- eventuele screening van de patiënt vooraf aan de vaccinatie;
- uitvoering van de vaccinatie en follow-up;
- beheer patiëntendossiers in een geautomatiseerd systeem;
- registratie en analyse van bijwerkingen ism CP, Lareb en IGZ
- uitvoering van de bijbehorende administratieve taken;
- aanleveren van een eindrapportage.

De volgende criteria worden meegenomen in de keuze voor uitvoeringsorganisatie(s):

- kan een (grote) vaccinatiecampaagne goed aan (GGD) of kan de vaccinatie goed inpassen in de dagelijkse individuele zorg (huisartsen, medisch specialisten);
- heeft opschalingcapaciteit bij een slecht voorspelbare of onvoorziene grotere vraag naar het product;
- is bevoegd om een database aan te leggen conform de Wet Bescherming Persoonsgegevens of in staat om deze toestemming snel te verkrijgen van het College Bescherming Persoonsgegevens (CBP);
- heeft een geautomatiseerd patiëntendossier;
- beschikt over voldoende invoercapaciteit om gewenste gegevens real time te kunnen leveren;

- heeft know-how hoe te werken met een ongeregistreerd middel of kan de noodzakelijke kennis hierover snel verwerven;
- Heeft een medische aansprakelijkheidsverzekering om met een ongeregistreerd middel te kunnen werken of kan deze regelen.

UO/ Huisarts/ medisch specialist/ GGD selecteert kandidaat/ patiënt conform PVA

Hoe de te vaccineren populatie het beste benaderd kan worden, hangt af van de selectiecriteria:

- Indien het een duidelijk omschreven deel van de populatie betreft, bijvoorbeeld een bepaalde leeftijdsgroep, kan selectie, oproepen en registratie heel goed door het RIVM-RCP gedaan worden met behulp van een geautomatiseerd systeem vergelijkbaar met Praeventis. Zo nodig moet de GBA-autorisatie hiervoor tijdelijk aangepast worden.
- Indien er een bepaalde patiëntencategorie geselecteerd moet worden zijn de huisartsen of de specialisten de aangewezen personen om de patiënten te selecteren en uit te nodigen.
- Patiëntenverenigingen en/of GGD'en kunnen aanvullende activiteiten ontplooiën op het gebied van voorlichting om patiënten te motiveren deel te nemen aan de campagne
- VWS kan aanvullend activiteiten ontplooiën richting (een deel van) de algemene bevolking om hen voor te lichten over de mogelijkheid van vaccinatie.

UO/ Huisarts/ medisch specialist/ GGD informeert kandidaat/ patiënt conform PVA

UO/ Huisarts/ medisch specialist/ GGD screent/vaccineert kandidaat/ patiënt conform PVA

UO/ Huisarts/ medisch specialist/ GGD registreert en analyseert toedienings- en bijwerkingsgegevens en communiceert deze met Lareb, IGZ of Minister VWS conform PVA

Zie voor uitwerking H3, H4, H5 en bijlage 6

CP en UO passen zonodig plan van aanpak aan op geleide van de eigen ervaringen en feedback van IGZ of minister van VWS

Het omgaan met een specifiek ongeregistreerd product is voor alle betrokken partijen hoogstwaarschijnlijk een nieuwe ervaring. De evaluatie van de Q-vax campagne (2011) laat zien dat partijen behoefte hebben aan duidelijkheid over het proces en wijzigingen die door de situatie gedreven ongetwijfeld plaats zullen vinden. Het is de verantwoordelijkheid van de CP om alle betrokken partijen adequaat te informeren en de verantwoordelijkheid van alle betrokken partijen om bij onduidelijkheden de CP om helderheid te vragen.

CP en UO stellen eindrapportage op

Een eindrapportage is belangrijk, mede om te leren voor toekomstige situaties.

Zie voor uitwerking H8.

3. De uitvoering

In dit hoofdstuk worden suggesties voor de uitvoering meegegeven, die per situatie worden aangepast in het Plan van Aanpak.

3.1 Regionale structuur voor de uitvoering

Twee opties:

De uitvoering door een of meerdere GGD'en

De uitvoerende organisatie heeft één persoon aangewezen als regionaal aanspreekpunt voor de coördinatie van de uitvoering (regionale coördinator).

Bij de organisatie van de vaccinatiecampagne kan gebruik gemaakt worden van het landelijke draaiboek *Regionaal Generiek Operationeel Draaiboek Infectieziektecrises* (Februari 2009). Het generiek draaiboek is een LCI-richtlijn in de vorm van een halffabricaat. Het plan geeft richting aan het vastleggen van de taakverdeling en samenwerking bij belangrijke processen van de grootschalige infectieziektebestrijding. Met dit draaiboek heeft de gebruiker een naslagwerk en werkbare afspraken in handen. Daarnaast hebben alle GGD'en een heel praktisch operationeel draaiboek voor massavaccinaties, waarin de concreet te nemen acties beschreven staan.

De uitvoering als onderdeel van individuele zorg, geleverd door huisartsen of specialisten

Door de betrokken artsen is één persoon aangewezen als regionaal aanspreekpunt voor de coördinatie van de uitvoering (regionale coördinator). De uitvoering staat beschreven in een protocol.

De uitvoering kan pas beginnen als alle partijen in het bezit zijn van een door alle partijen goedgekeurd protocol.

3.2 Contact landelijke opdrachtnemer en uitvoering

Op zeer regelmatige basis (wekelijks) vindt overleg tussen bovengenoemde regionale coördinator en de coördinerende organisatie. Zo nodig wordt dit overleg uitgebreid met meer samenwerkingspartners.

3.3 Doelgroep

Er is een duidelijke omschrijving van

- de doelgroep;
- de contra-indicaties voor vaccinaties;
- de voorwaarden voor vaccinatie.

De grootte van de te vaccineren groep

Een goede inschatting van de grootte van de te vaccineren groep is van belang in relatie tot capaciteit van de uitvoerende organisatie en eventuele opschalingmogelijkheden van deze organisatie. Het betreft zowel het daadwerkelijke vaccineren als het bijhouden van de gegevens in een database.

De database moet up-to-date zijn om de volgende redenen:

- dubbele vaccinaties moeten voorkomen worden;
- er moet, op grond van hs. 8 van de geneesmiddelenwet, een realtime-overzicht zijn van (S)AE's;
- bij een recall moet direct inzichtelijk zijn welke personen een vaccin van de betreffende batch toegediend gekregen hebben en vervolgens benaderd kunnen worden;
- de IGZ moet ten behoeve van haar toezichtstaak volledige inzage in de gegevens kunnen hebben (met behoud van anonimiteit);

- indien mogelijk moet de dekkingsgraad van een interventie berekend kunnen worden en inzicht verkregen kunnen worden over het bereik.

3.4 Werving

Afhankelijk van de omschreven doelgroep vindt de benadering van de te vaccineren personen rechtstreeks of via intermediairen plaats. Samenwerkingspartners zoals huisartsen, specialisten en patiëntenverenigingen, kunnen een belangrijke rol spelen in het motiveren van deelnemers. Inzet van communicatiemiddelen is hierbij van belang.

Communicatiemiddelen en promotiematerialen

De communicatie zal meestal landelijk verlopen, maar ook regionaal als de campagne vooral in een bepaalde regio plaats vindt.

Communicatiemiddelen waar aan te denken valt:

- informatiebrief bij de uitnodiging voor vaccinatie;
- voorlichtingsfolder;
- veel voorkomende Q&A's;
- plaatsen van informatie op websites;
- artikelen en persbericht in (regionale) media;
- specifieke voorlichting aan professionals om draagvlak te creëren, misschien ondersteund door e-panel om te meten welke vragen er leven onder publiek en professionals.

Voorlichtingsboodschap

De centrale boodschap wordt in een paar zinnen beschreven en komt zoveel mogelijk in de diverse communicatiemiddelen terug.

De boodschap is neutraal en objectief.

3.5 Aanmelden van personen

Aanmelden van personen die gevaccineerd kunnen of willen worden kan op verschillende manieren plaatsvinden.

- Als het een bepaalde leeftijdscategorie betreft, kan de oproepsystematiek van het RVP gebruikt worden, met behulp van Praeventis, zoals dat ook bij de vaccinatiecampagne voor influenza A(H1N1)pdm09 gebeurd is.
- Als het een selectie betreft op basis van pathologie of besmettingsrisico, selecteren huisartsen en/of specialisten patiënten uit hun praktijk en melden hen na hun goedkeuring aan, bij voorkeur digitaal.
- Mensen melden zichzelf aan.

De aanmelding vindt bij voorkeur zo gericht mogelijk plaats.

Als er op verschillende manieren aangemeld kan worden, zullen mensen dubbel aangemeld worden. Een gestructureerde manier van registreren van deze meldingen met behulp van een database is nodig om overzicht te houden van de daadwerkelijk gemelde personen.

Vervolgens vindt er plaats:

- Een zorgvuldige informerings- en toestemmingsprocedure.
Een voorbeeld informatiebrief met de toestemmingsverklaring voor de patiënt is bijgevoegd. Zie bijlage 6.
- Een uniforme screening van de patiënten.
- Een zorgvuldige indicatiestelling.

3.6 Prevaccinatiescreening

Naast een anamnestic screening kan er ook een intensievere screening nodig zijn, zoals een lichamelijk onderzoek, een bloedonderzoek of een huidtest met een testvloeistof.

Als de testvloeistof ook niet geregistreerd is, gelden dezelfde regels als voor het ongeregistreerde vaccin. Dit betekent dat de aanmeldingsprocedure en een toestemmingsverklaring van de patiënt apart voor de testvloeistof geregeld moeten worden.

3.7 Uitvoering beschreven in een protocol

De exacte uitvoering van de vaccinatiecampagne is uitgebreid vastgelegd in een protocol.

De belangrijke onderwerpen in het protocol zijn:

- inleiding met uitleg over de aanleiding van de vaccinatiecampagne;
- doel van het project;
- doelpopulatie en toelating tot het project;
- detaillistisch plan van uitvoering (hoe, wat waar, wie, waarmee, wanneer);
- farmaceutische producten en hun gebruik;
- prevaccinatiescreening;
- beoordeling veiligheid en onderzoek bijwerkingen;
- gegevensverwerking en rapportage;
- afspraken over eigendom van de data en bewaartermijn gegevens;
- vertrouwelijkheid en zorg voor privacy;
- regionale partijen en de onderlinge taakverdeling.

3.8 Communicatieplan

Voor alle betrokkenen dient helder te zijn wie wat wanneer communiceert aan wie.

In het communicatieplan komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- inleiding met uitleg over de aanleiding van de vaccinatiecampagne;
- communicatiedoelstelling en de inhoud van de boodschap (onder meer patiënten en artsen goed informeren over voor- en nadelen vaccinatie en beperkte gegevens over werkzaamheid vaccin);
- communicatiedoelgroepen (onder meer patiënten, huisartsen, betrokken specialisten);
- de samenwerkende organisaties en hun rol in de campagne en de informatieverstrekking;
- communicatiemiddelen (onder meer websites, huisartsenbrief, patiënteninformatie, specialistenbrief, eventueel huis-aan-huisbladen, media, rol Postbus 51, woordvoering).

4. Veiligheidsbewaking

Zie voor Codering en definities van postvaccinale verschijnselen bijlage 5.

4.1 Registratie en analyse van de bijwerkingen

De registratie en analyse van bijwerkingen is de verantwoordelijkheid van de uitvoerende organisatie. De coördinerende partij, de QP (fabrikant) /bevoegde persoon (groothandel) van de bevoegde organisatie (de ontheffinghouder¹), de IGZ en Lareb dienen toegang te hebben tot alle data met betrekking tot veilige toediening en bijwerkingen om hun onafhankelijke verantwoordelijkheden te kunnen vormgeven. Formeel adviseren de CP en de IGZ de minister om een product 'van de markt' te halen bij onverwachte bijwerkingen. Daarnaast heeft iedere medewerker bij UO en Lareb betrokken bij de toediening van een vaccin en/ of beoordeling van bijwerkingen de verantwoordelijkheid om onvoorziene effecten te signaleren en door te geven aan de CP/ IGZ.

4.1.1. Inventarisatie van de bijwerkingen

Inventarisatie van de bijwerkingen dient niet alleen passief maar ook actief te gebeuren.

Passief: de zogenaamde spontane meldingen. Patiënten, huisartsen en specialisten zijn op de hoogte van de vaccinatiecampagne en weten waar en hoe zij mogelijke bijwerkingen kunnen melden. De meldingsprocedure is schriftelijk vastgelegd en verspreid, incl. het telefoonnummer voor overleg. Er is een meldingsformulier (digitaal) beschikbaar. Patiënten, huisartsen en specialisten wordt gevraagd alle (S)AE's direct aan de uitvoerende organisatie te melden:

- binnen 24 uur in het geval van een fatale of levensbedreigende (S)AE;
- binnen 48 voor overige (S)AE's.

Actief: de uitvoeringspartij gaat gericht bij de gevaccineerde personen na of er bijwerkingen zijn opgetreden. Dit betreft de (S)AE's. Deze inventarisatie kan op diverse manieren uitgevoerd worden en wordt uitgewerkt in het protocol.

De methode waarop deze inventarisatie gaat plaatsvinden, wordt in overleg tussen de uitvoerende organisatie, coördinerende organisatie en Lareb ontwikkeld.

4.1.2. Registratie van mogelijke (S)AE's

Iedere deelnemer van de vaccinatiecampagne krijgt een Uniek Persoons Nummer (UPN) toegewezen.

(S)AE's zijn per patiënt gedocumenteerd en gekoppeld aan het UPN. Zie voor meer informatie hoofdstuk 7.2 over de registratiesystemen.

4.1.3. Beoordeling van mogelijke (S)AE's

Alle (S)AE's worden beoordeeld volgens de geldende internationale standaarden door de arts verantwoordelijk voor de farmacovigilantie. Dit kan dezelfde arts zijn als de medisch eindverantwoordelijke arts. Gemelde reacties worden bij de verwerking en beoordeling van de meldingen door Lareb gecodeerd. Hierbij is de MedDRA-terminologie leading.

Per casus vindt dus een initiële beoordeling van causaliteit plaats door de arts verantwoordelijk voor de farmacovigilantie. Naderhand vindt een onafhankelijke herbeoordeling plaats door Lareb. Wanneer alle reacties na afloop van het vaccinatieproject gezamenlijk kunnen worden beoordeeld, worden sommige initiële beoordelingen herzien.

¹ De ontheffingshouder is degene die cf art 40, 3^o lid onder g GnW de ontheffing van de minister heeft gekregen. Dat kan een importeur zijn; we spreken van import als het product uit een derde = niet-EU land komt. Het kan ook een bedrijf zijn dat het niet-geregistreerde vaccin uit een andere EU lidstaat betreft.

Bij de beoordeling of er mogelijk een causaal verband bestaat tussen het toegediende vaccin en het opgetreden postvaccinale verschijnsel zullen de volgende aspecten in beschouwing worden genomen:

- vaccin type, samenstelling en dossiernummer;
- diagnose en ernst AE;
- leeftijd en geslacht van gevaccineerde;
- interval tussen toediening en optreden;
- bekendheid van de vermoede bijwerking;
- anatomische plaats in relatie tot de plaats van toediening;
- pre-existente klachten en symptomen;
- biologische aannemelijkheid;
- clustering.

Deze aspecten kunnen afhankelijk van het gebruikte vaccin nog nader gespecificeerd worden.

4.1.4. Duur van de monitoring van de bijwerkingen door de uitvoerende organisatie

In het protocol wordt vastgelegd hoe lang na vaccinatie de gevaccineerde personen actief gevolgd worden door de uitvoerende organisatie. Na die periode wordt er weer rechtstreeks gemeld aan Lareb door behandelaren en/of patiënten zoals bij alle geneesmiddelen in Nederland gebruikelijk is.

4.2 De onafhankelijke beoordeling van de bijwerkingen door de IGZ, Lareb en de coördinerende partij (CP)

In het protocol of in aanvullende werkafspraken worden de concrete afspraken voor de onafhankelijke beoordeling door IGZ, CP en/of Lareb vastgelegd.

De volgende punten worden hierin minimaal opgenomen:

- Er vindt een periodiek overleg plaats over de stand van zaken met betrekking tot de bijwerkingen tussen de uitvoerende partij en de externe beoordelaars (IGZ en/of Lareb).
- De bijwerkingen betreffen de vaccinatie, maar ook een eventuele prevaccinatiescreening (bijvoorbeeld een huidtest, waarvan de testvloeistof ook een niet-geregistreerd product is).
- Gemelde SAE's worden direct (binnen 24 uur) doorgegeven aan IGZ, Lareb, de leverancier en de coördinerende organisatie, met behulp van een standaardformulier (digitaal), en op deze wijze onafhankelijk beoordeeld.
- Gemelde AE's worden verzameld. Er wordt van te voren afgesproken wat exact periodiek wordt doorgegeven aan IGZ, Lareb en de leverancier vooraf aan het periodiek overleg. (Er kan voor worden gekozen om de *not-listed* AE's apart te rapporteren, om de nog niet bekende tendensen in het bijwerkingenpatroon eerder op het spoor te komen.) Per casus heeft de initiële beoordeling van ernst, causaliteit, wel of niet bekende bijwerking, door de uitvoerende arts reeds plaats gevonden.
- De volgende details van alle (S)AE's zijn, naast leeftijd en geslacht, minimaal van belang:
 1. Diagnose
 2. Ernst
 3. Interval
 4. Causaal verband
 5. Bekendheid
 6. AE's weergegeven in categorieën
- Alle aantallen (S)AE's per type AE.
- De 'noemer', het aantal personen dat gevaccineerd is en waarop de gerapporteerde bijwerkingen betrekking hebben.

4.3 Stopzetten van de campagne en recall

Meerdere partijen kunnen adviseren, dan wel besluiten tot het stopzetten van de campagne en/of een recall gelasten:

- 1) Als de voor de farmacovigilantie verantwoordelijke arts van de UO het op basis van acute postvaccinale verschijnselen niet meer verantwoord vindt om door te gaan met vaccineren tijdens een vaccinatiesessie, heeft hij de plicht de vaccinaties onmiddellijk op te schorten en de CP, de ontheffingshouder, indien van toepassing de importeur en de IGZ in te lichten.
- 2) De minister van VWS, CP en IGZ hebben de verantwoordelijkheid om een middel 'van de markt te halen' op basis van de bijwerkingenanalyse. Zij informeren hierover ook de producent, de ontheffingshouder, indien van toepassing de importeur en de UO.
- 3) De producent of de ontheffingshouder² besluiten tot een recall van een bepaald product, indien vermoed wordt of vaststaat dat het product ernstige tekortkomingen heeft. Degene die het initiatief neemt tot recall informeert VWS en de IGZ en gelast (schriftelijk) de CP en UO tot uitvoering van de recall.
- 4) De IGZ kan gebruik maken van haar bevoegdheid in artikel 115 GnW en een bevel geven voor het stopzetten van de campagne en/of een recall.

Procedure voor recall

RIVM-DVP heeft een recallprocedure, waarvoor de QP eindverantwoordelijk is en waarin de acties beschreven zijn die verricht moeten worden om een product snel en compleet terug te halen. RIVM-RCP heeft een aanvullende recallprocedure die verder reikt, namelijk tot het informeren van de gevaccineerde doelgroep. In totaal leidt dat tot de volgende stappen in het proces:

1. Gebeurtenis die aanleiding geeft tot een recall.
2. Besluiten tot recall.
3. Samenstellen recallteam.
4. Informeren IGZ.
5. Voorraad vaccin blokkeren.
6. Distributielijst en reconciliatielijst maken.
7. Instellen van informatiegroep en informeren van derden. Uitvoerenden direct mondeling een schriftelijk informeren over de lopende recall met verzoek product niet meer te gebruiken, voorraad te inventariseren en te retourneren.
8. Inventariseren wie met gerecallde product gevaccineerd zijn.
9. Overleg initiëren tussen IGZ, fabrikant/importeur, coördinerende organisatie en uitvoerende organisatie over noodzaak tot nieuwe vaccinatie bij betreffende doelgroep of andere actie.
10. Schriftelijk informeren van betreffende doelgroep, onder andere over de mogelijke consequenties, zowel voor de te nemen acties als voor de gezondheid.
11. Verzamelen van gerecallde partij, op een recallformulier noteren hoeveel vaccin waar is ingenomen en vaccin vervoeren naar centrale locatie conform de Richtlijn Cold Chain, indien nodig geacht. De partij duidelijk markeren.

² De ontheffingshouder is degene die cf art 40, 3^o lid onder g GnW de ontheffing van de minister heeft gekregen. Dat kan een importeur zijn; we spreken van import als het product uit een derde = niet-EU land komt. Het kan ook een bedrijf zijn dat het niet-geregistreerde vaccin uit een andere EU lidstaat betreft.

12. Ontvangen van geretourneerde partij, registreren op reconciliatielijst en partij apart opslaan.
13. Zo nodig een nieuwe partij goed vaccin verzenden.
14. Evalueren van de recall.
15. Maken van recallverslag en informeren van IGZ.

(Bronnen: Recall Procedure van RIVM-DVP (Trackwise nummer 48721), Procedure Recall RVP vaccine van RIVM-RVP (Document RCP_PROC_0404 in DKS).)

5. Registratie en monitoring gedurende het project

5.1 Registratiedoelen

Er worden gegevens verzameld en geregistreerd in het kader van patiëntenzorg, met de volgende doelen:

- het aanleggen van een patiëntendossier per deelnemer, in het kader van de WGBO;
- de uitvoering van de vaccinatiecampagne vastleggen;
- de voortgang van de uitvoering monitoren;
- de veiligheids en effectiviteitsbewaking;
- monitoren vaccinopslag en vervoer
- inzage door de IGZ (in het kader van de verplichtingen van de Geneesmiddelenwet m.b.t. geneesmiddelenbewaking);
- de verantwoording van het vaccingebbruik;
- de evaluatie van het project;
- de verrekening van financiële vergoeding naar uitvoerende partijen;
- de verantwoording naar de financier.

Er kunnen ook gegevens verzameld worden ter ondersteuning van een productregistratie van het vaccin. Ook kan er simultaan aan het vaccinaanbod nader klinisch onderzoek worden ingezet, mits goedkeuring door de CCMO is verleend.

5.2 Registratiesysteem

De beveiliging van het systeem moet voldoen aan de eisen die op grond van de Wet bescherming persoonsgegevens aan registratiesystemen worden gesteld.

Het is een harde voorwaarde dat het registratiesysteem gereed moet zijn en geaudit wordt door de coördinerende organisatie, voordat met de daadwerkelijke start van de werving en uitvoering kan worden begonnen.

Er moeten afspraken zijn gemaakt over de eigendom van de data en de bewaartermijn (conform WGBO) van de gegevens. Dit moet beschreven staan in het protocol.

Voorwaarden waaraan voldaan moet worden:

- **Up-to-date**
De verzamelde informatie dient in een digitale database te worden opgeslagen, die iedere dag te raadplegen is.
- **Volledig**
Het is belangrijk voorafgaand aan het project helder te hebben welke gegevens de diverse partijen nodig hebben, zodat het registratiesysteem daar vanaf het begin aan voldoet.
- **Correct**
Het is de taak van de uitvoeringsorganisatie om te bewaken dat de informatie die in de database wordt ingevoerd correct is. De coördinerende partij dient d.m.v. tussentijdse audits te toetsen of dit correct gebeurt. Zo nodig worden met de uitvoerende partij(en) verbeteringsacties afgesproken.
- **Later te raadplegen**
De verzamelde informatie dient na het beëindigen van de vaccinatiecampagne zodanig in een database te worden opgeslagen, dat ze later weer te raadplegen is door onafhankelijke beoordelaars, bijvoorbeeld in verband met een laat optredende mogelijke bijwerking van het gebruikte vaccin of ingeval van een nieuwe vaccinatiecampagne met hetzelfde vaccin. De privacy blijft te allen tijde gewaarborgd.

Mogelijk is een bestaand registratiesysteem geschikt te maken voor de vaccinatiecampagne. Ten tijde van de vaccinatie tegen influenza A(H1N1)pdm09 heeft RIVM-RCP binnen een

paar maanden een kopie van praeventis, de database voor het RVP, geschikt gemaakt voor registratie van de griepvaccinatiecampagne. Lareb beschikt over een digitaal systeem voor bijwerkingenregistratie van vaccins. In het systeem kan het nieuwe vaccin opgenomen worden. Door het te labelen kunnen de meldingen betreffend het vaccin apart geselecteerd worden.

Privacy

Per patiënt wordt een persoonlijk dossier aangelegd. Iedere patiënt krijgt een Uniek Persoons Nummer (UPN). Op aparte pagina's worden persoonlijke kenmerken genoteerd, zodat vervolgpagina's alleen het UPN dragen.

De bladen met persoonsgegevens worden na afloop van het project apart bewaard van de overige gegevens, en blijven onder beheer van de uitvoerende organisatie. Gegevens over het project zullen – inclusief persoonlijke gegevens over deelnemende patiënten – door de uitvoerende organisatie maximaal tot 15 jaar na afsluiting van het project worden gearchiveerd. Gegevens over patiënten zullen gecodeerd worden bewaard, de sleutel voor deze codering zal apart worden bewaard. Gedurende de bewaartermijn hebben bepaalde, van te voren afgesproken, belanghebbenden toegang.

Inhoud

Alle gegevens worden per patiënt in een dossier geregistreerd. Dit betreft minimaal:

- NAW-gegevens + bereikbaarheid
- UPN
- huisartsgegevens
- administratief vervolg: elke actie met datum en resultaat
- informatie en toestemming patiënt
- medische voorgeschiedenis
- medicijngebruik
- lichamelijk onderzoek
- uitslag eventuele prevaccinatiescreening
- vaccinatie: datum, tijd, batch nummer, plaats van injectie, naam en instantie toediener
- inclusiecriteria/exclusiecriteria
- eventuele (S)AE's

5.3 Monitoring

De database moet voor de veiligheidsbewaking tenminste realtime kunnen leveren:

Teller : aantal gevaccineerden met een AE of SAE;
 Noemer : totaal aantal gevaccineerden
 AE's : totaal aantal AE's
 SAE's : totaal aantal SAE's

Daarnaast vindt tijdens de uitvoering monitoring plaats van:

- voortgang;
- aantal aanmeldingen;
- aantal personen met prevaccinatiescreening + bijbehorende uitslag;
- hoeveelheid verbruikt vaccin, uitgesplitst in toegediend vaccin en vaccinverlies;
- follow-up;
- tevredenheidonderzoek onder personen die gevaccineerd zijn (kan tijdens of na campagne);
- de aanmelders, om eventueel mensen te kunnen benaderen die niet aanmelden.

6. Beschrijving resultaten vaccinatiecampagne

6.1 Procesbeschrijving

De uitvoerende organisatie maakt de eindrapportage waarin het proces zowel kwantitatief als kwalitatief beschreven wordt. Bij deelname door meerdere uitvoerende organisaties wordt van te voren afgesproken wie dit gaat doen.

Voorbeelden hiervoor zijn de eindrapportages van het Q-koortsvaccinatieproject (2011) en de vaccinatiecampagne influenza A(H1N1)pdm09.

Kwalitatief

In de beschrijving komt aan de orde:

- doel van het project;
- startdatum en duur project;
- inrichting van het project;
- doelpopulatie, toelating tot het project en bereik;
- farmaceutische producten en hun gebruik;
- het proces van de prevaccinatiescreening (indien van toepassing);
- reacties na huidtest (indien van toepassing);
- het proces van vaccineren;
- beoordelen veiligheid, onderzoek bijwerkingen, inclusief het proces van follow-up;
- gegevensverwerking;
- samenwerking regionale partijen en onderlinge taakverdeling;
- discussie en conclusie;
- resultaten van onderzoek indien verricht/verwijzingen naar (submitted) publicaties.

Kwantitatief

Onderstaande gegevens gesplitst naar geslacht en leeftijdsgroepen:

- periode betreft aanmelding tot sluitingsdatum;
- aantal personen door huisarts gemeld (indien van toepassing);
- aantal huisartsen die gemeld hebben (indien van toepassing);
- regioverdeling en postcodeverdeling en de mate waarin die overeen komt met de geïndiceerde postcodegebieden;
- onderverdeling per categorieën leeftijd/risico/indicatie/beroep etc.);
- screeningsdata met aantal gescreende personen;
- vaccinatiedata met aantal gevaccineerde personen;
- geslacht, leeftijd, range, mediaan en gemiddelde voor mannen en vrouwen;
- aantal personen dat prevaccinatiescreening heeft ondergaan (serologie, huidtest) (indien van toepassing);
- aantal personen ge-excludeerd op basis van risicofactoren in anamnese;
- totaal aantal personen met positieve huidtest en/of serologie (indien van toepassing);
- totaal aantal personen gevaccineerd.

6.2 Bijwerkingenrapportage

Voorbeelden hiervoor zijn de bijwerkingenrapportages van het Q-koortsvaccinatieproject (2011) en de HPV-vaccinatiecampagne (2009). Ook kan de opzet voor een Periodic Safety Update Report gevolgd worden, zoals een registratiehouder die periodiek aan het CBG aanlevert.

In de bijwerkingenrapportage dienen tenminste de onderstaande items beschreven te worden:

Algemeen

Beknopte beschrijving van het project, inclusief:

- aantal personen geexcludeerd op basis van risicofactoren in anamnese;
- aantal personen dat prevaccinatiescreening heeft ondergaan (serologie, huidtest);
- totaal aantal personen met positieve huidtest en/of serologie
- totaal aantal personen gevaccineerd;
- geslacht, leeftijd, range, mediaan en gemiddelde voor mannen en vrouwen.

Gegevens follow-up na vaccinatie

Afhankelijk van de opzet, bijvoorbeeld de informatie verkregen via de respons op dagboekjes en dagkaarten.

Gegevens gemelde bijwerkingen (opgesplitst voor huidtest en vaccin)

- aantal personen (man/vrouw) met lokale verschijnselen en ernst en duur;
- aantal personen (man/vrouw) met systemische klachten ernst en duur (met in de bijlagen alle data);
- aantal personen met zowel lokale als systemische klachten;
- Ernst verdeling van lokale verschijnselen en van systemische verschijnselen;
- tabel met lokale verschijnselen, naar ernst
- tabel met systemische verschijnselen gegroepeerd, naar aard en ernst
- alle uitgevraagde items (dagboek/dagkaart/telefonisch) zoveel mogelijk in tabel weergegeven
- gepleegde interventie wat (geen, zelfmedicatie en zo ja wat, voorgeschreven medicatie) en door wie (apotheek, huisarts, specialist, alternatief en zo ja welke), naar hoogste niveau;
- spontane meldingen, aantal en soort;
- aantal personen met spontaan gemelde postvaccinale verschijnselen, geslachtsverdeling/leeftijdverdeling.
- causaliteitsbeoordeling, geaggregeerde analyse, gesplitst naar geslacht en leeftijdsgroepen.

6.3 Procesevaluatie

De samenwerkingspartners wordt gevraagd hun mening weer te geven over het proces. De uitkomsten hiervan worden weergegeven in een evaluatierapport.

Onderwerpen ter evaluatie:

Rol en taken

Was de rol van alle partners duidelijke?

Hoe was de taakverdeling?

Voor welke onderdelen in het traject voelde u zich verantwoordelijk?

Voor welke onderdelen in het traject vond u een andere organisatie verantwoordelijk?

Proces

Was u tevreden?

Wat ging er goed?

Welke knelpunten heeft u ervaren op procesniveau?

Welke suggesties heeft u ter verbetering?

Samenwerking

Hoe was de samenwerking met de diverse partners?

Hoe was de informatievoorziening? Was alles duidelijk?

Met welke andere partijen was contact nodig voor het uitvoeren van uw taak? Heeft dat contact ook inderdaad plaats gevonden?

Toegankelijkheid

Is de doelgroep voldoende bereikt, is het bereik laagdrempelig geweest?

Risico's

Zijn er in het traject volgens u risico's geweest voor de volksgezondheid?

Aanbevelingen voor de toekomst

Aanbevelingen over het proces.

Aanbevelingen voor de effectevaluatie.

6.4 Effectevaluatie

Of de vaccinatiecampagne het gewenste effect heeft opgeleverd kan onderzocht worden in een postvaccinatiestudie. Daarnaast kan ook een tevredenheidonderzoek plaats vinden. Als bij de opzet van de vaccinatiecampagne tevens de opzet voor een postvaccinatiestudie wordt meegenomen, kan direct toestemming gevraagd worden, zowel bij de CCMO als bij de individuele deelnemers.

6.5 Afstemming over publicaties en eigenaarschap van de data

Er kan gepubliceerd worden over de vaccinatiecampagne.

Vooraf worden afspraken vastgelegd over auteurschap en eindauteurschap.

Verder moet vastgelegd worden wie de eigenaar is van de verzamelde data.

Ook moet geregeld worden wie toegang krijgt tot de bronbestanden en de geschoonde en gevalideerde database waarop eventuele analyses en publicaties gebaseerd zullen worden.

Het is belangrijk dat alle informatie op elkaar aansluit en dat dezelfde cijfers en data gehanteerd worden.

8. Referenties en relevante websites

Koude keten voor vaccins tegen de Mexicaanse griep bij zorginstellingen op orde, maar nog niet geborgd. Resultaten van een steekproef. IGZ mei 2010.

Procedure Recall RVP vaccine van RIVM-RCP.

Recall Procedure van RIVM-DVP (Trackwise nummer 48721).

www.overheid.nl

www.rivm.nl

www.wetten.nl

www.brightoncollaboration.org

www.igz.nl

9. Lijst van afkortingen

AE	Adverse Event
AEFI	Adverse Event Following Immunisation
AESI	Adverse Event of Special Interest
AR	Adverse Reaction
BC	Brighton Collaboration
CBG	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
CBP	College Bescherming Persoonsgegevens
CCMO	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
Cib	Centrum Infectieziektebestrijding
CPP	Certificate of Pharmaceutical Product
DKS	Documentbeheer voor KwaliteitsSystemen
EER	Europese Economische Ruimte
EMA	European Medicines Agency
GDP	Goede Distributie Praktijken
GGD	Gemeentelijke/Gewestelijke/Gemeenschappelijke Gezondheidsdienst
GR	Gezondheidsraad
HPV	Humaan Papilloma Virus
ICH	International Conference on Harmonisation
IFPMA	International Federation of Pharmaceutical Manufactures and Associations
IGZ	Inspectie voor de Gezondheidszorg
KWZ	Kwaliteitswet zorginstellingen
LHV	Landelijke Huisartsen Vereniging
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NVI	Nederlands Vaccin Instituut
OMCL	Official Medicines Control Laboratory of Officieel Geneesmiddelen Controle Laboratorium
PSUR	Periodic Safety Update Report
Q&A	Questions and Answers
QP	Qualified Person
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RIVM-EPI	RIVM, afdeling epidemiologie
RIVM-LIS	RIVM, laboratorium voor infectieziekten en screening
RIVM-DVP	RIVM, afdeling Dienst Vaccinvoorziening en Preventieprogramma's
RIVM-RCP	RIVM, afdeling Regionale Coördinatie Programma's
RVP	Rijksvaccinatieprogramma
SAE	Serious Adverse Event
UPN	Uniek Persoonsnummer
WBP	Wet bescherming persoonsgegevens
Wet BIG	Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg
WGBO	Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst
WMO	Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek
VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
VWS-PG	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, afdeling publieke gezondheid

Bijlage 1 Overzicht potentiële actoren

In deze bijlage wordt een overzicht – in willekeurige volgorde- gegeven van actoren die potentieel betrokken kunnen worden bij de uitvoering van een campagne met een ongeregistreerd produkt. Van te voren dient te worden vastgelegd welke partijen en medewerkers betrokken zijn en welke specifieke verantwoordelijkheden zij hebben bij de advisering, uitvoering (en eventueel toezicht).

Coördinerende partij (CP)

Diverse partijen kunnen worden aangewezen als coördinerende partij (zie H2). De coördinerende partij bewaakt dat alle noodzakelijke voorbereidingen getroffen zijn, vóórdát de uitvoering van start gaat. Ook worden samenwerkingsovereenkomsten of contracten met de andere partijen gesloten over concrete taken. Daarnaast is deze organisatie verantwoordelijk voor het opstellen van het protocol. De CP heeft de medeverantwoordelijkheid om de minister te adviseren om de campagne stop te zetten/ een middel ‘van de markt te halen’ bij onverwachte bijwerkingen.

Ministerie van VWS

VWS geeft opdracht. In veel gevallen financiert VWS de campagne, maar vergoeding door de zorgverzekeraar of een eigen bijdrage van de patiënt kan ook een optie zijn. Daarnaast heeft ook VWS een taak in het creëren van draagvlak bij andere samenwerkingspartijen. Tenslotte kan de minister van VWS zelf ontheffing verlenen voor het in de handel brengen van een ongeregistreerd middel voor een omschreven toepassing en een omschreven periode (Gnw art. 40 lid 3 onder g), zoals beschreven is bijlage 2. De minister van VWS neemt daarmee verantwoordelijkheid om de campagne stop te zetten/ een middel ‘van de markt te halen’ bij onverwachte bijwerkingen.

RIVM

CIb:

- betrokken bij de inhoudelijke ondersteuning professionals;
- beleidsondersteuning.

DVP/RCP (voorheen NVI):

- importeur en leverancier van het vaccin;
- verantwoordelijk voor een goede registratie zodat in geval van een recall het vaccin goed te traceren is

De door DVP aangetrokken onafhankelijke Qualified Person (QP) is verantwoordelijk voor:

- het aanvragen van toestemming bij de inspectie voor het afleveren van een ongeregistreerd vaccin, ingeval de individuele procedure gevolgd wordt. Deze aanvraag wordt vergezeld door:
 1. Een ingevulde en ondertekende artsenverklaring.
 2. Documenten waaruit de veiligheid, therapeutische noodzaak en (on)vervangbaarheid van het ongeregistreerde vaccin blijkt.
 3. Een verklaring waaruit de farmaceutische kwaliteit van het vaccin blijkt. In het geval dat het geneesmiddel van binnen de E.E.R. komt, kan de inspectie de GMP-status van de fabrikant meestal zelf nagaan. Indien het vaccin van buiten de E.E.R. komt, kan hiervoor een Certificate of Pharmaceutical Product (C.P.P) worden aangevraagd door de fabrikant bij de bevoegde autoriteit in het land van herkomst. Indien er een GMP Certificate van een bevoegde EU-autoriteit beschikbaar is voor de betreffende productielocatie buiten de E.E.R., is dit ook afdoende.
 4. Een vaccin is een immunologisch geneesmiddel.
Voor binnen Europa geldt dat een immunologische geneesmiddel naast verplichte vrijgifte door de fabrikant, elke batch ook vrijgegeven moet zijn door een OMCL-

laboratorium van een EU-lidstaat. Voor een geregistreerd vaccin van binnen Europa, moet dit vrijgiftecertificaat worden bijgevoegd³.

Als een ongeregistreerd vaccin van buiten Europa komt, kan een afspraak gemaakt worden met een OMCL in Europa (het RIVM is zo'n OMCL) dat zij vrijgifte uitvoeren voor het vaccin. Als dit niet mogelijk is, moet er een vergelijkbaar vrijgiftecertificaat worden overlegd van de bevoegde autoriteit uit het land van herkomst.

5. Een verklaring ondertekend door de verantwoordelijke persoon voor de farmacovigilantie, waaruit blijkt dat de farmacovigilantie geregeld is.

Voor de situatie dat VWS ontheffing verleent voor het in de handel brengen van het vaccin, hoeft de QP geen toestemming te vragen bij de inspectie, maar is de QP verantwoordelijk voor:

- de vrijgifte van het product in Nederland, nadat alle procedures zijn doorlopen;
- de bewaking van de veiligheid van het niet geregistreerde vaccin in samenwerking met Lareb en IGZ;
- het eventueel stopzetten van de campagne op grond van gemelde productdefecten of bijwerkingen, in samenspraak met de coördinerende organisatie;
- een eventuele recall.

Eventueel:

EPI: Onderzoek en monitoring.

IDS: Ondersteuning laboratoriumdiagnostiek (bijvoorbeeld opstellen algoritmes voor interpretatie screeningsdiagnostiek, creëren uniformiteit in diagnostiek met NVMM)

RCP: Oproepen, registratie en database.

IGZ

De IGZ ziet toe op de naleving van verschillende wetten die bij een dergelijke campagne een rol kunnen spelen. Dit betreft de Geneesmiddelenwet, de kwaliteitswet zorginstellingen, de wet BIG, de WGBO en de WMO.

De IGZ heeft de mogelijkheden om zowel vooraf, tijdens als achteraf te handhaven wanneer betrokken partijen zich niet aan de wet- en regelgeving houden. Daartoe kan de IGZ op grond van de Algemene Wet Bestuursrecht inlichtingen vorderen en zakelijke gegevens en bescheiden opvragen. Dit vergt dat de IGZ inzicht heeft in de rolverdeling tussen de actoren betrokken bij een campagne en real-time inzicht kan krijgen in de verzamelde (niet-geanonimiseerde) gegevens over toediening en bijwerkingen. De IGZ heeft de medeverantwoordelijkheid om de minister te adviseren om de campagne stop te zetten/ een middel 'van de markt te halen' bij onverwachte bijwerkingen.

Lareb

Lareb is het Nederlandse kenniscentrum op het gebied van geneesmiddelenveiligheid. Artsen en patiënten kunnen bijwerkingen bij Lareb melden. Ook fabrikanten kunnen bij Lareb melden maar zij moeten bijwerkingen ook melden bij het CBG. Voor een ongeregistreerd vaccin dienen door de coördinerende partij aanvullende afspraken met Lareb te worden gemaakt om de veiligheidsbewaking d.m.v. de registratie en beoordeling van (ernstige) bijwerkingen van het vaccin goed vorm te geven. Lareb heeft specifieke deskundigheid om als onafhankelijke partij de door uitvoerende organisaties gemelde adverse events (AE's) en serious adverse events (SAE's) te beoordelen. Daarnaast heeft Lareb eveneens de taak om

³ Als een vaccin nergens in de EU is geregistreerd, zal er ook geen OMCL vrijgifte certificaat beschikbaar zijn. Dan moet er een afspraak gemaakt worden met OMCL of en hoe zij eventueel toch een vrijgifte kunnen doen. Dit kan lastig zijn, omdat zij geen registratiedossier hebben om elke batch van het product aan te toetsen.

de experts bijeen te roepen als er (internationale) aanwijzingen zijn dat er systemische bijwerkingen optreden, ook langere tijd na vaccinatie. Dit kan plaats vinden nadat de vaccinatiecampagne geëindigd is.

College ter Beoordeling van Geneesmiddelen

Het CBG beoordeelt de werkzaamheid, risico's en kwaliteit van geneesmiddelen en vaccins bij een registratieaanvraag. Bij een campagne met een ongeregistreerd product heeft het college voornamelijk een rol als overwogen wordt om het vaccin in Nederland te registreren.

Landelijke Huisartsen Vereniging

Huisartsen zijn de poortwachter in het Nederlandse gezondheidszorgsysteem. Bij vaccinatiecampagnes die zich richten op specifieke medische doelgroepen zullen zij waarschijnlijk een belangrijke rol spelen in ofwel de selectie van de doelgroep, dan wel de toediening van het vaccin of beiden. De medewerking van huisartsen kan bij de indicatiestelling essentieel zijn, omdat alleen zij volledige inzage hebben in de medische dossiers en kunnen beoordelen of patiënten in aanmerking komen voor vaccinatie of juist een contra-indicatie hebben.

Huisartsen zijn meestal zelfstandigen en de meesten laten hun (financiële) belangen behartigen door de LHV. De LHV heeft de mogelijkheid om huisartsen die zijn aangesloten bij de LHV te voorzien van informatie. Ook heeft de LHV de mogelijkheid om de organisatie(s) verantwoordelijk voor de implementatie van een vaccinatiecampagne te voeden met inzichten om de implementatie in de huisartsenpraktijk te versoepelen. Daarom heeft de LHV, als huisartsen participeren in de vaccinatiecampagne, een cruciale rol en is haar aanwezigheid bij alle vergaderingen essentieel. In een vroeg stadium dienen VWS en de coördinerende organisatie met de LHV afspraken te maken over de bijdrage die huisartsen kunnen leveren (inclusief afspraken over de randvoorwaarden en financiën). Bij voorkeur vinden gesprekken met VWS, coördinerende partij, LHV en NHG gezamenlijk plaats zodat inhoudelijke onderbouwing/implementatie en het creëren van randvoorwaarden gelijktijdig plaatsvinden en daardoor een optimale uitvoering vormgegeven kan worden. Het is belangrijk om te beseffen dat huisartsen professionals zijn die eigenstandig de prioriteiten bepalen binnen hun praktijk (getoetst via peer-review, accreditatieprogramma's, toezicht door de IGZ en in uiterste gevallen het tuchtrecht). Richtlijnen zijn richtlijnen en goed gefundeerd afwijken kan en mag. Het vergt dus specifieke aandacht om de gewenste informatie over een aangeboden interventie over te brengen (effectiviteit, onderbouwing van de keuze voor wijze van aanbieden etc) om optimaal draagvlak te creëren.

Nederlands Huisartsen Genootschap

Het NHG is de wetenschappelijke vereniging van de Nederlandse huisartsen. De NHG heeft een inhoudelijk adviserende rol namens en richting de huisartsen (met name via evidence-based richtlijnen). De NHG kan wetenschappelijke en praktijkgerichte inbreng bieden bij het tot stand komen van het uitvoeringsprotocol vanuit de visie en werkwijze van de huisarts. Daarnaast werkt de NHG onderdelen van het protocol uit in heldere richtlijnen voor de huisarts, zodat het protocol toepasbaar is in de spreekkamer. De NHG is, naast het Clb, tevens een vraagbaak voor huisartsen, ook bij een dergelijk project.

GGD NL

Als meerdere GGD'en participeren in de vaccinatiecampagne heeft GGD NL als hun vertegenwoordiger (en belangenbehartiger) een cruciale rol om te zorgen voor een uitvoerbaar plan van aanpak. Van GGD NL mag verwacht worden dat zij kortsluiten met de betrokken GGD'en en namens hen spreekt.

Diverse betrokken actoren zoals curatieve zorgpartners of vertegenwoordiging van de verschillende specialisten/ speciale poliklinieken/ patiëntenbelangenverenigingen

De rol van deze groeperingen is uiteraard divers en varieert van patiëntenwerving en -behandeling tot -belangenbehartiging.

Bijlage 2 Relevante Wetgeving

Bij een vaccinatiecampagne dient verantwoorde zorg geleverd te worden door de beroepsbeoefenaren en zorginstellingen zoals dat beschreven is in de Wet Beroepen in de individuele gezondheidszorg (Wet BIG), Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) en de Kwaliteitswet zorginstellingen (KWZ).

De Geneesmiddelenwet regelt de vervaardiging, import, in de handel brengen en distributie tot aan de patiënt van een geneesmiddel, dan wel een vaccin.

Het registreren en opslaan van patiëntengegevens is onder meer geregeld in de Wet bescherming persoonsgegevens (WBP) en de WGBO.

Hieronder komen de belangrijkste onderdelen van deze wetten voor een vaccinatiecampagne aan de orde:

1. Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg (Wet BIG)

De Wet BIG moet de kwaliteit bevorderen van de zorg die beroepsbeoefenaren leveren. Daarnaast is de wet er ook om patiënten of cliënten te beschermen tegen ondeskundig of onzorgvuldig handelen van individuele zorgverleners. Onder andere artsen, apothekers en verpleegkundigen zijn verplicht zich te registreren in het BIG-register om hun beschermde titel te mogen voeren zoals die in de wet staat genoemd. In artikel 40 uit de Wet BIG staat onder andere dat medische beroepsbeoefenaren (als bedoeld in artikel 3 en 34 van de wet BIG) die solistisch, dus niet in het kader van een instelling werken (waar de Kwaliteitswet van toepassing is) verantwoorde zorg moeten leveren en aan kwaliteitsbewaking moeten doen. In artikel 88 is het beroepsgeheim beschreven.

2. Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO)

In geval van een behandeling of een vaccinatie bestaat er op grond van de WGBO een behandelingsovereenkomst tussen hulpverlener en patiënt. In de WGBO staan de rechten en plichten voor beide partijen beschreven. De hulpverlener is verplicht om medisch noodzakelijke zorg te verlenen en om de patiënt op een goede en begrijpelijke manier te informeren over de ziekte, de behandeling en de eventuele alternatieven. Daarbij is de hulpverlener verplicht een dossier aan te leggen waarin de geleverde zorg wordt vastgelegd. De patiënt heeft het recht het dossier in te zien en te corrigeren. De patiënt is verplicht de hulpverlener van alle relevante informatie te voorzien die nodig is om de diagnose en de behandeling te bepalen. In deze wet is ook het beroepsgeheim geregeld.

Nog meer dan bij een geregistreerd vaccin zal de arts in ruime mate aandacht moeten besteden aan het verkrijgen van **informed consent** van de patiënt en het vastleggen daarvan in het patiëntendossier. Voor toepassing van in Nederland niet geregistreerde vaccins is nadere informatie aan en toestemming van de patiënt vereist.

Voor deelnemers onder de 12 jaar is de toestemming van de ouders vereist. Voor deelnemers van 12 tot 16 jaar wordt een uitgebreidere toestemmingsprocedure gevolgd, omdat de wet dan ook toestemming van de adolescent in aanvulling op toestemming van de ouders vereist

3. Kwaliteitswet zorginstellingen (KWZ)

De KWZ verplicht zorginstellingen verantwoorde zorg te leveren en de kwaliteit van zorg te bewaken, te beheersen en te verbeteren. Vier kwaliteitseisen waaraan een instelling moet voldoen zijn: verantwoorde zorg, op kwaliteit gericht beleid, het opzetten van een kwaliteitssysteem en het maken van een jaarverslag.

4. Geneesmiddelenwet

De Geneesmiddelenwet is in Nederland leidend voor het vervaardigen, invoeren, in de handel brengen en distribueren van geneesmiddelen. Het uitgangspunt van de

Geneesmiddelenwet is dat de Nederlandse burger wordt beschermd tegen onwerkzame en onveilige geneesmiddelen. Daarbij vindt toetsing van werkzaamheid en veiligheid van een middel vooraf plaats (in tegenstelling tot bijvoorbeeld levensmiddelen en goederen die onder de Warenwet vallen waarbij toetsing achteraf plaatsvindt). Bij geneesmiddelen die regulier in de handel worden gebracht beoordeelt het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) een middel op werkzaamheid en veiligheid. Bij goedkeuring geeft het CBG een handelsvergunning af ('registratie'). Het CBG doet dit op verzoek van een aanvragende partij die dit middel in de handel wil brengen (art. 42). Voor bepaalde typen geneesmiddelen verstrekt de Europese Commissie na een positief advies van de Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) een handelsvergunning die geldig is in alle lidstaten van de EU en dus ook in Nederland. Het betreft hier o.a. biotechnologische geneesmiddelen zoals vele vaccins. De aanvragende partij die het middel in de handel wil brengen dient zich op de hoogte te stellen van de laatste stand van zaken met betrekking tot deze wet- en regelgeving.

Alleen apothekers, apotheekhoudende huisartsen en daartoe aangewezen personen en instanties mogen geneesmiddelen aan patiënten ter hand stellen. Hierop geldt een klein aantal uitzonderingen op grond van artikel 6.5 van de Regeling geneesmiddelen. Zo mogen artsen en instellingen die uitvoering geven aan het RVP of de 'griep prik' vaccins verstrekken. Ook artsen en instellingen die uitvoering geven aan de bestrijding van infectieziekten behorende tot groep A, zoals bedoeld in de Wet publieke gezondheid, mogen ten behoeve van die bestrijding vaccins verstrekken. De reden voor de laatstgenoemde uitzondering is dat in dergelijke situaties, waarbij in korte tijd grote groepen mensen gevaccineerd moeten worden, de gebruikelijke terhandstelling van geneesmiddelen via de apotheek niet kan worden gehanteerd. Grote hoeveelheden vaccin moeten direct bij de artsen en de instellingen terecht komen. Dat levert tijds winst op. In een dergelijke situatie hoeven dan ook geen individuele recepten uitgeschreven te worden en hoeven de vaccins niet gedistribueerd te worden door een apotheker.

De Geneesmiddelenwet regelt ook de distributie van geneesmiddelen, geldend voor de houder van een groothandelsvergunning. Het RIVM-RCP/DVP beschikt over een groothandelsvergunning. De eisen voor opslag en distributie voor de groothandel zijn verder uitgewerkt in de richtsnoer GDP (Goede Distributie Praktijken) en de Richtlijn Cold Chain. Voor het importeren (dat wil zeggen het naar Nederland halen van een geneesmiddel uit een niet- EU lidstaat) van geregistreerde producten is een fabrikantenvergunning noodzakelijk. Het RIVM-RCP/DVP heeft die vergunning. Groothandelaren mogen ook geregistreerde producten vanuit EU-lidstaten naar Nederland halen.

De IGZ houdt toezicht op de naleving van deze Geneesmiddelenwet. Bij overtreding van de Geneesmiddelenwet kan de inspectie een bestuurlijke boete opleggen of in sommige gevallen aangifte doen bij het Openbaar Ministerie.

Indien een geneesmiddel niet is toegelaten tot de markt in Nederland, niet door het CBG en ook niet door de EMA, de Europese registratieautoriteit, dan is het verboden om het geneesmiddel in Nederland in de handel te brengen of te verhandelen (art 40). Het is volgens artikel 18 lid 1 verboden om met geneesmiddelen zonder handelsvergunning groothandel te drijven. Hierop geldt een aantal uitzonderingen. Daarvan zijn in casu van belang: artikel 40 lid 3, onderdeel c en g en artikel 18 lid 6 onder b.

Art. 18 lid 6, juncto 40. lid 3c en artikel 3.17 van de Regeling Geneesmiddelenwet

Bij kleine hoeveelheden patiënten (individuele gevallen) kan een fabrikant, groothandelaar of apotheekhoudende instantie het middel afleveren aan een arts op het uitdrukkelijke verzoek van de arts in die gevallen waarin de arts geen mogelijkheden ziet de patiënt te behandelen met andere, regulier in Nederland verkrijgbare geneesmiddelen. Hieraan voorafgaand moet de IGZ toestemming geven om het niet-geregistreerde product te mogen afleveren. Er wordt gebruik gemaakt van de zogeheten artsenverklaring. De voorschrijvend arts is dan verplicht een verklaring te tekenen, waarin het volgende is aangegeven:

- De arts is zich ervan bewust dat voor het af te leveren geneesmiddel geen vergunning voor het in de handel brengen in Nederland is verleend, en derhalve in Nederland niet is getoetst aan criteria betreffende werkzaamheid, schadelijkheid en deugdelijkheid zoals gesteld in de Geneesmiddelenwet.
- De arts heeft de patiënt of diens wettelijke vertegenwoordiger hierop gewezen.
- De arts draagt de volle verantwoordelijkheid en aanvaardt het risico voor behandeling van de patiënt met het geneesmiddel.
- De arts meldt alle bekend geworden ziekteverschijnselen die ontstaan tijdens de behandeling en waarbij het vermoeden bestaat dat het geneesmiddel de oorzaak is aan de Inspectie voor de Gezondheidszorg op anonieme wijze.

De procedure wordt verder in bijlage 4 beschreven, maar heeft geen plek bij een grootschalige vaccinatiecampagne.

Art 40 lid 3g

Een tweede uitzondering op de Geneesmiddelen wet is beschreven in Art 40 lid 3 9. Dit artikel is van toepassing bij grootschalige vaccinatie-campagnes met een ongeregistreerd vaccin. Om deze optie te benutten moet de minister van VWS ontheffing verlenen voor het zonder vergunning in de handel brengen van een geneesmiddel voor een omschreven toepassing in een omschreven periode. Bij deze optie vindt toetsing vooraf plaats doordat de Minister van VWS zich door relevante adviesorganen laat adviseren om wel/niet over te gaan op het verlenen van een ontheffing van een specifiek middel in een specifieke periode voor een specifieke groep mensen. De ontheffing wordt verleend aan een specifieke instantie (rechtspersoon). De meest natuurlijke partner is hierbij het RIVM (DVP).

Bij gebleken problemen kan de minister de ontheffing weer intrekken (in samenspraak met de andere actoren). Dit kan bijvoorbeeld gebeuren in het geval van productdefecten waarbij de inspectie een risico voor de volksgezondheid constateert en de minister adviseert het product weer uit de handel te laten nemen. Als een partij niet meewerkt kan de inspectie haar bevoegdheden inzetten.

Artikel 41, lid 1 en 2

Dit artikel van de Geneesmiddelenwet gaat over al dan niet aansprakelijkheid bij gebruik buiten de handelsvergunning bij epidemie of ramp. De volledige tekst:

1. Onverminderd het tweede lid, kan, met uitzondering van de Staat der Nederlanden, niemand aansprakelijk worden gesteld voor de schade aan de gezondheid van een persoon indien Onze Minister het gebruik van een geneesmiddel voor een indicatie die niet is opgenomen in het dossier op grond waarvan de handelsvergunning is verleend, dan wel van een geneesmiddel waarvoor geen handelsvergunning geldt, heeft aanbevolen of daarom dringend heeft verzocht, teneinde een vermeende of geconstateerde verspreiding van een ziekteverwekker, gifstof, chemisch agens of nucleaire straling die schadelijk kan zijn voor de volksgezondheid, tegen te gaan.

2. De Staat der Nederlanden is niet aansprakelijk voor de schade van het gebruik van een geneesmiddel op de voet van het bepaalde in het eerste lid, voor zover er voor het desbetreffende geneesmiddel aansprakelijkheid geldt in de zin van de artikelen 185 tot en met 193 van Boek 6 van het Burgerlijk Wetboek.

5. Wet bescherming persoonsgegevens (WBP)

De WBP geeft regels ter bescherming van de privacy van burgers en regelt wanneer persoonsgegevens geregistreerd en gebruikt mogen worden. Uitvoerende organisaties dienen na te gaan of zij reeds bevoegd zijn om een database aan te leggen dan wel dit moeten aanmelden bij het College Bescherming Persoonsgegevens (CBP). Indien een organisatie persoonsgegevens vastlegt, gebruikt of doorstuurt, dan is men verplicht om de desbetreffende persoon hierover te informeren, tenzij het gebeurt vanwege een wettelijke verplichting.

Bijlage 3 Procedure voor grote groepen waarbij VWS ontheffing verleent voor het in de handel brengen van ongeregistreerd vaccin

In deze situatie wordt uitvoering gegeven aan de uitzonderingsmogelijkheid van artikel 40, lid 3g van de Geneesmiddelenwet (Gnw). Art. 40 lid3g Gnw beschrijft de ontheffing van de verplichting om een handelsvergunning voor een geneesmiddel te hebben, voordat het in de handel mag worden gebracht. Dit lid moet worden gelezen in aanvulling op de regels over import, productie en distributie. Het is verboden om zonder fabrikantenvergunning of groothandelsvergunning als bedoeld in artikel 18 Gnw geneesmiddelen te importeren of vervaardigen, respectievelijk te distribueren.

- 1) De minister van VWS verleent – d.m.v. een brief - ontheffing voor het zonder vergunning in de handel brengen van het vaccin voor een omschreven toepassing voor een specifieke groep mensen in een omschreven periode.
- 2) De ontheffing wordt verleend aan een specifieke instantie, het meest waarschijnlijk aan het RIVM, een groothandel of een koepel van zorgverleners. In de ontheffing zullen waarschijnlijk specifieke voorwaarden worden gesteld.
- 3) Op grond van de voorwaarden gesteld in de ontheffing en de mogelijkheden om het middel te importeren verdient het aanbeveling om in overleg met alle relevante actoren (tenminste VWS, coördinerende partijen, importeur en IGZ) vast te leggen welke specifieke vereisten er zijn ten aanzien van:
 - de rol van de QP (fabrikant) / bevoegd persoon (groothandel)
 - dossiervoering
 - veiligheidsbewaking
 - periodieke verantwoording aan VWS, Coördinerende partij, Lareb en de IGZ
- 4) Voordat het plan van aanpak kan worden uitgewerkt, dat wil zeggen partijen akkoord zullen gaan met de start van de uitvoering, zal helder moeten zijn welke partijen waarvoor verantwoordelijk kunnen worden gehouden indien er onvoorziene schade optreedt (een onverwachte en onbekende bijwerking die niet toe te schrijven is aan verwijtbaar handelen van één van de betrokken partijen door bijvoorbeeld een productiefout, onjuiste indicatiestelling of onjuiste toediening).

Bijlage 4 Procedure voor kleine groepen of individuele gevallen

Deze procedure is bijvoorbeeld van toepassing bij de toediening van menselijk anti-rabiës immunoglobuline (marig), antitoxines voor difterie en botuline en antidota na slangenbeten.

Voor individuele patiënten of kleine groepen kan een ongeregistreerd middel beschikbaar komen via art 40, lid 3c van de Geneesmiddelenwet. In artikel 3.17 van de Regeling Geneesmiddelenwet zijn nadere voorwaarden gesteld. De wet en toezichthouder (IGZ) gebruiken de term 'bevoegde'. Onder 'bevoegde' wordt in dit verband verstaan: fabrikant, groothandelaar of apotheekhoudende instantie, i.e. instanties die bevoegd zijn om een ongeregistreerd product af te leveren

De bevoegde dient op basis van de artsenverklaring vooraf toestemming te vragen aan de IGZ om het niet-geregistreerde product te mogen afleveren. De leverancier van het geneesmiddel of vaccin beoordeelt zelf inhoudelijk of wordt voldaan aan de voorwaarden genoemd in artikel 3.17 van de Regeling Geneesmiddelenwet.

De inspectie toetst of aan de voorwaarden in artikel 3.17 van de Regeling Geneesmiddelenwet is voldaan en geeft vervolgens toestemming af om het vaccin af te leveren aan een arts.

Bij deze toetsing gaat de inspectie uit van het volgende:

1. Behandeling van de patiënt met het geneesmiddel mag alleen als een arts dit noodzakelijk vindt. Dit wordt per patiënt vastgelegd in een artsenverklaring.
2. De leverancier (fabrikanten, groothandelaren of apotheekhoudende instantie) vraagt hiervoor vooraf toestemming aan de inspectie (conform Art. 40, lid 3 onder c van de Geneesmiddelenwet zoals van kracht per 1 januari 2012).
3. Er is in Nederland geen adequaat alternatief voor het geneesmiddel verkrijgbaar.
4. De bevoegde moet een administratie bijhouden met daarin: de hoeveelheid van het geneesmiddel, de naam van de arts, het aantal patiënten en de eventueel geconstateerde bijwerkingen.

De werkwijze

De bevoegde die het vaccin importeert is verantwoordelijk voor het aanvragen van toestemming bij de IGZ. Bij deze aanvraag moet een ingevulde en ondertekende artsenverklaring worden geleverd. Voor het aanvragen van toestemming van het afleveren van een ongeregistreerd product is een standaard formulier beschikbaar, te downloaden via de website van de IGZ, genaamd *Aanvraagformulier toestemming geneesmiddelen zonder handelsvergunning*. Aan dit verzoek dienen documenten toegevoegd te zijn waaruit de veiligheid, therapeutische noodzaak en (on)vervangbaarheid van het geneesmiddel zonder handelsvergunning blijkt. Als de inspectie vaststelt dat er niet wordt voldaan aan de voorwaarden uit de Regeling Geneesmiddelenwet, dan geeft de inspectie geen toestemming voor het afleveren.

De artsenverklaring

Er dient een artsenverklaring getekend te worden door de toedienend/ behandelend arts. Volgens de wet betreft dit een verklaring per patiënt. Op de website van de IGZ is een model artsenverklaring te downloaden. De arts draagt te allen tijde de verantwoordelijkheid voor de indicatiestelling en de uitvoering, maar niet vanzelfsprekend het aansprakelijkheidsrisico van het vaccin zelf.

Bijlage 5 Codering en definities van postvaccinale verschijnselen

Farmacovigilantie bestaat uit de wetenschap en activiteiten die horen bij het opsporen, beoordelen, begrijpen en voorkomen van bijwerkingen van geneesmiddelen en problemen gerelateerd aan geneesmiddelen. Het gaat om aandacht voor de balans tussen de positieve effecten van geneesmiddelen en de nadelige neveneffecten (bijwerkingen). Volgens internationale regelgeving moeten deze activiteiten in onderlinge samenhang verricht worden door farmaceutische bedrijven, beroepsbeoefenaren en overheden.

Eén van de methodieken voor de classificatie van bijwerkingen is middels de MedDRA-systematiek. MedDra staat voor *Medical Dictionary for Regulatory Activities* en betreft internationaal overeengekomen medische terminologie die wordt gebruikt voor het classificeren van informatie over (Serious) Adverse Events ((S)AE's). Deze internationale MedDRA-termen zijn vooral van belang voor elektronische uitwisseling en analyse van AE's. MedDRA is ontwikkeld door de International Conference on Harmonisation (ICH) en is eigendom van de International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations (IFPMA), die als uitvoerder voor de ICH-stuurgroep fungeert.

De MedDra-coderingen zijn het uitgangspunt bij het indelen van de bijwerkingen in categorieën van klinische verschijnselen en aandoeningen. Deze codering wordt bijvoorbeeld ook gebruikt door Lareb bij de beoordeling van de (S)AE's bij de bewaking van bijwerkingen van vaccinaties binnen het Rijksvaccinatieprogramma, met een aanvulling om het geschikter te maken voor toepassing bij vaccinaties voor kinderen.

Een andere systematiek die aanvullend gebruikt wordt is het gebruik van de casus definities van de Brighton Collaboration. Ook deze vereenvoudigen het internationaal vergelijken van postvaccinale verschijnselen. De casusdefinities zijn nog in ontwikkeling en alle ziektebeelden zijn nog niet in de Brighton casus definities beschreven.

Definitie van een Adverse Event (AE): elk ongewenst voorval bij een patiënt/proefpersoon dat niet noodzakelijkerwijs veroorzaakt hoeft te zijn door het toegediende of ingenomen geneesmiddel of onderzoeksproduct. Dit kan dus ieder ongunstig en onbedoeld verschijnsel, symptoom of ziekte zijn dat optreedt in een bepaalde periode, zonder dat het in oorzakelijke relatie hoeft te staan met het middel.

Wanneer een oorzakelijk verband wordt verondersteld, spreekt men van een Adverse Reaction (AR) of bijwerking.

Definitie van een Serious Adverse Event (SAE): ieder ongewenst medisch voorval dat:

- de dood tot gevolg heeft;
- levensbedreigend is;
- tot invaliditeit/arbeidsongeschiktheid leidt;
- ziekenhuisopname of verlenging van opname noodzakelijk maakt;
- een aangeboren afwijking van het nageslacht is;
- een ander voorval is dan hierboven en dat de patiënt in gevaar kan brengen of dat onmiddellijk ingrijpen vraagt om bovengenoemde voorvallen te voorkomen.

Bijlage 6 Voorbeeld informatiebrief voor patiënten

VACCINATIE TEGEN (*betreffende ziekte*) VOOR PATIËNTEN MET VERHOOGD RISICO

Inleiding

(Waarover gaat deze brief, wie voert de campagne uit)

Hoe staat het met de verspreiding van (*betreffende ziekte*)?

(Informatie over de ziekte: outbreak, verspreiding, reeds genomen maatregelen)

Waarom wordt dit product aangeboden?

(Informatie over waar het product vandaan komt, werkzaamheid product, welke mensen in aanmerking komen)

Wat is er bekend over (*betreffende ziekte*)?

(Informatie over het product, inclusief werkzaamheid en mogelijke bijwerkingen)

Zijn er andere behandelingen mogelijk?

(Alternatieven met bijbehorende effecten, zoals niets doen, beschermende maatregelen, behandelen als infectie optreedt)

Wat houdt het vaccinatieplan in?

(Uitleg over de procedure, welke organisatie heeft welke taken)

Loop ik risico door deel te nemen aan het vaccinatieplan?

(Eventuele reacties na toediening product)

Wat zijn de mogelijke voordelen van deelname?

(Informatie over het effect van het product, beschermingsduur)

Is er een vergoeding?

(Beschrijf of er sprake is van een incentive)

Wie is waarvoor verantwoordelijk?

(Wie is verantwoordelijk voor productdefecten, veilige toediening, bewaking veiligheid incl. bijwerkingenregistratie)

Wat gebeurt er met mijn gegevens?

(Hoe lang worden de gegevens bewaard en door welke instantie?)

Wat gebeurt er met de afgenomen bloedmonsters?

(Hoe lang worden de bloedmonsters bewaard en door welke instantie?)

Waar kan ik terecht met vragen?

(Contactgegevens van uitvoerende organisatie)

Hartelijk dank dat u de tijd heeft genomen om deze informatiebrief te lezen.

*(ondertekening door arts en/of directeur
uitvoerende organisatie)*

Mee te sturen bijlagen:

1. Toestemmingsverklaringen
2. Stappenplan