

## Projectvoorstel uitvoering veiligheidsbewaking COVID-19 vaccins

### 1. Inleiding

#### Vorbereidingsproject

Op dit moment loopt – tot eind december- het project ‘voorbereiding veiligheidsbewaking COVID-19 vaccins’. In deze voorbereidingsfase worden alle noodzakelijke voorbereidingen getroffen om per 1 januari paraat te zijn om intensievere veiligheidsbewaking te kunnen starten.

De opbrengsten van dit voorbereidingsproject zullen zijn:

- De infrastructuur voor intensievere veiligheidsbewaking: o.a. specifiek meldformulier voor spontane meldingen, specifiek intensieve prospectief monitoring onderzoek (LIM), koppeling vaccinregister, IT maatregelen ivm piekbelasting, analysetools signaaldetectie
- Resultaten vooronderzoek: o.a. te verwachten risico’s; achtergrondincidenties van mogelijk te verwachten Adverse Events Following Immunization (AEFIs)
- Flexibel personeelsplan voor basis (paraatheidsfase) en opschaling (uitvoeringsfase kleinschalig) en piekbelasting (uitvoeringsfase grootschalig)
- Plan voor voorlichting, rapportages resultaten veiligheidsbewaking, informeren betrokkenen, vervolgstappen bij signaleringen (bv. opzet voor verificatie van signalen)

#### Voortgang voorbereidingen

Om deze veiligheidsbewaking goed uit te kunnen voeren is er inmiddels een COVID-19 meldformulier ontwikkeld. Daarnaast is voor de actieve monitoring van het optreden van bijwerkingen (Lareb Intensive Monitoring; LIM) een onderzoeksprotocol in ontwikkeling. De online vragenlijsten voor dit onderzoek – ook beschikbaar via een webbased app - naar eventuele bijwerkingen na vaccinatie zijn ontwikkeld. Het meldformulier en de vragenlijsten worden getest. Op het moment dat er meer informatie bekend is uit de klinische studies, welke vaccins daadwerkelijk gebruikt gaan worden, of er meer duidelijkheid is over de uitvoering kunnen deze indien gewenst nog aangepast worden.

Er worden analysetools, en formats voor rapportages en overlegstructuren ontwikkeld om snel en effectief veiligheidsproblemen op te sporen, zowel voor nieuwe (ernstige) bijwerkingen, als het in kaart brengen van het patroon en de frequenties van de te verwachte bijwerkingen.

Ondanks dat er nog veel factoren onbekend zijn, is voor dit projectvoorstel een personeelsplan uitgewerkt om de aankomende hogere werkdruk aan te kunnen. Er is inmiddels gestart met de werving van extra personeel.

#### Deze projectaanvraag

Deze voorbereidingen zijn dus in volle gang, maar nog niet afgerond. Desalniettemin wordt, zoals afgesproken voor 1 december dit projectvoorstel ingediend voor de paraatheids- en uitvoeringsfase. Deze zal in gaan op 1 januari 2021. In dit projectvoorstel is ook een voorstel opgenomen voor het uitvoeren van de veiligheidsbelang van COVID-19 vaccins bij zwangeren via het zwangerschapsregister pREGnant. *[opmerking: dit is afgestemd met PG van VWS]*

Op dit moment is de verwachting dat in het begin van het eerste kwartaal 2021 een vaccin beschikbaar is. En dat de volgorde in navolging nam het Gezondheidsraadadvies wordt: eerst de 60-plussers en andere risicogroepen, vervolgens zorgverleners die in direct contact staan met patiënten, en ten slotte

de rest van de bevolking worden gevaccineerd. De intensievere veiligheidsbewaking zal tegelijk starten met de eerste vaccinaties. Vanaf 1 januari is de intensievere veiligheidsbewaking 'paraat' om elke moment opgestart te worden.

Er zijn de volgende fasen te onderscheiden:

- |                                 |  |
|---------------------------------|--|
| 1. Paraatheidsfase              | 1-1-2021 t/m start vaccinaties                               |
| 2. Uitvoeringsfase kleinschalig | vaccinatie specifieke groepen t/m start nationale vaccinatie |
| 3. Uitvoeringsfase grootschalig | gedurende nationale vaccinatiecampagne                       |

Het is nu nog niet te overzien welke werkzaamheden er in de nasleep in 2022 nog moeten plaatsvinden. Maar de LIM onderzoeken en het COVID-pREGnant onderzoek zullen dan zeker nog doorlopen. In de loop van 2021 zal daarvoor en vervolgproject worden aangevraagd.

## 2. Het scenario

In het kader van de COVID-19-vaccinatie spelen nog veel onzekerheden mee, zoals het moment waarop en hoeveel verschillende vaccins beschikbaar komen, wie wanneer in aanmerking komt voor een vaccinatie en hoeveel mensen zich daadwerkelijk laten vaccineren. Daardoor is het lastig om van te voren in te schatten wanneer welke inzet en bezetting nodig is, maar toch moet er nu besloten worden hoe en in welke mate er opgeschaald moet worden. Daarom is een aannemelijk scenario uitgewerkt, waarin uiteraard aannames zijn gedaan.

In dit scenario gaan we uit van:

- Drie verschillende vaccins met één (1 vaccin) of twee dosis (2 vaccins).
- De start van de vaccinaties is 1 februari, eerst in een beperkte groep, dan (1 mei) een grotere groep en vervolgens (1 aug) de rest van de bevolking.
- Het totaal aantal dat uitgenodigd wordt: gehele Nederlandse bevolking (17.4 miljoen inwoners).
- Deelname vaccinatie: 70%, waarmee het aantal gevaccineerden op 12.2 miljoen inwoners komt
- Van de 10.000 gevaccineerden doen er 25 een melding van een bijwerking.
- Per COVID-19 vaccins zijn er tenminste 5000 actieve deelnemers aan de monitoring, dus in totaal 15.000 inclusies.

Hiermee kan een inschatting worden gemaakt van de totale belasting., Lastiger is in te schatten wanneer en in welke pieken deze werkbelasting gaat komen.

### **Inschatting aantal meldingen en monitoring**

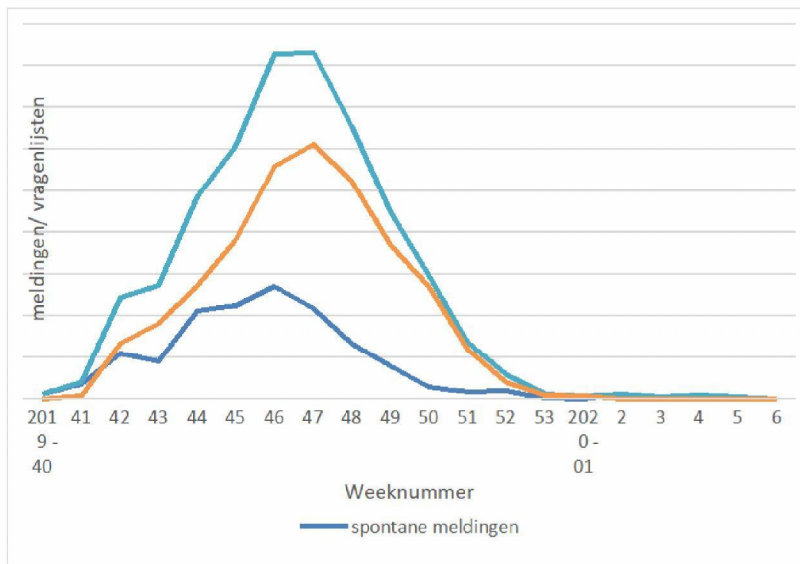
Op basis van het beschreven scenario voor de COVID-19 vaccinaties worden in totaal 30.450 meldingen verwacht. Voor de monitoring wordt uitgegaan van 15.000 inclusies. Per inclusie worden bij 1 dosis 4 vragen lijsten, en 2 dosissen 6 vragenlijsten ingevuld (Figuur 1). Ook wordt voor alle deelnemers een baseline vragenlijst voor vaccinatie gestuurd. In totaal levert dit 73.850 vragenlijsten op.

Figuur 1. Vaccinatie voor COVID-19 en vragenlijsten voor het cohort/ monitoring onderzoek



Met de jaarlijkse griepvaccinaties is jarenlange ervaring opgedaan omtrent het verloop van het aantal meldingen en ontvangen vragenlijsten tijdens de vaccinatiecampagne. Hierin is een snelle piek te zien is.

Grafiek 1. Verloop aantal meldingen en vragenlijsten monitoring griepvaccinatie seizoen 2019/2020

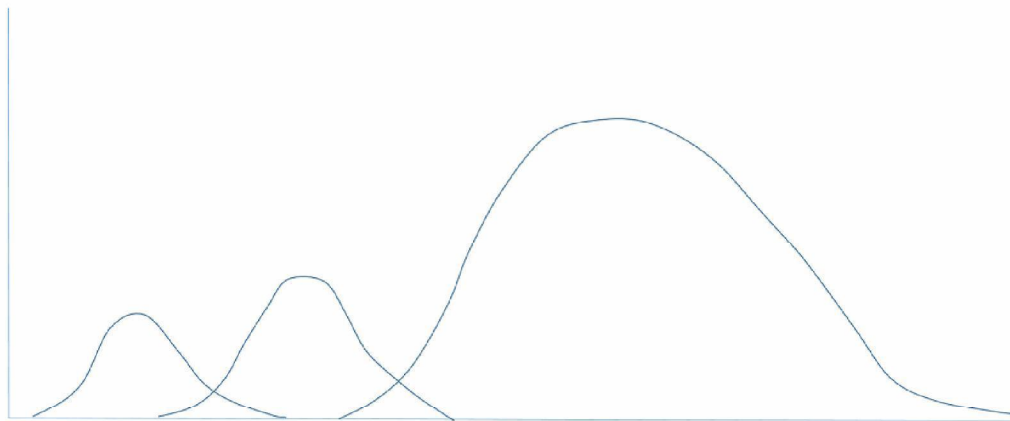




Het verschil tussen de COVID-19-vaccinaties met de jaarlijkse griepvaccinatie is dat de start van het aantal mensen dat gevaccineerd wordt in het begin lager is en in de loop van het jaar geleidelijker zal oplopen.

De inschatting van de verdeling van de werkdruk over het jaar wordt bepaald door hoeveel mensen in welk tempo worden gevaccineerd. In onderstaande figuur is een schets gegeven van het patroon dat te verwachten is wanneer de meldingen en vragenlijsten ontvangen worden. Hierbij is uitgegaan dat stapsgewijs een steeds groter deel wordt uitgenodigd in de fases zoals aangegeven in de beschrijving van het scenario: de start van de vaccinaties is 1 februari, eerst in een heel beperkte groep, dan (1 mei) een grotere groep en vervolgens (1 aug) de rest van de bevolking. En dat het vaccineren een groot deel van het jaar in beslag neemt. Dit zal gedurende het hele jaar leiden tot veel meldingen en vragenlijsten, met waarschijnlijk één of meerdere pieken.

*Figuur 2. Mogelijk verloop van het aantal meldingen vragenlijsten monitoring COVID-vaccinatie over 2021, met drie groepen genodigden.*



### 3. De werkzaamheden

Gedurende de intensieve veiligheidsbewaking zijn de volgende werkzaamheden nodig:

1. Het coderen en beoordelen van de spontane meldingen en data uit de monitoring
2. Signaaldetectie
3. Monitoring van COVID-vaccins bij zwangeren
4. Beantwoorden van vragen over bijwerkingen

#### 4.1 Het coderen en beoordelen van de spontane meldingen en data uit de monitoring

Volgens het scenario zullen er in totaal ongeveer 30.450 meldingen gecodeerd en beoordeeld moeten worden. Voor de monitoring zullen 73.850 vragenlijsten verwerkt moeten worden. Figuur 2. laat zien dat deze werkzaamheden structureel door het hele jaar zijn vanaf dat het vaccineren begint, en piekmomenten heeft. Om niet in de problemen te komen, is er voldoende personele bezetting nodig om dit aan te kunnen, zowel voor het hele jaar, als nog extra inzetbaar op de piekmomenten.

### **Werkwijze**

Er zal een triage plaatsvinden op de binnenkomende meldingen en vragenlijsten. Het onderscheid zal gemaakt worden in complexe en minder complexe meldingen en vragenlijsten. Hiervoor zullen criteria worden opgesteld. De minder complexe betreffen niet ernstige meldingen, of te verwachten bijwerkingen zoals koorts na vaccinatie. Hiervoor worden geneeskunde- en farmacistudenten ingezet, onder supervisie van begeleiders. Zij bekijken de meldingen/ vragenlijsten en zorgen ervoor dat deze zo spoedig mogelijk in de databank komen, zodat deze beschikbaar komen voor signaaldetectie en overzichten. Voor de spontane meldingen gaan we uit van 80%, en voor de monitoring vragenlijsten van 95% minder complexe meldingen. Voor de niet complexe spontane meldingen gaan we uit van een gemiddelde bewerkingstijd van 10 minuten per melding.

De monitoring vragenlijsten betreffen meerdere vragenlijsten in de tijd, welke 2 tot 4 minuten per vragenlijst kosten om af te handelen. We komen hierbij op een gemiddelde van 18 minuten tijdsinvestering per deelnemer. We verwachten dat iets minder dan de helft van deze vragenlijsten volledig automatisch verwerkt kan worden, daarom gaan we hier een technische voorziening voor treffen.

De complexere meldingen en vragenlijsten betreffen o.a. ernstige bijwerkingen, AEFI's en meldingen waarbij het nodig is om nadere informatie (follow up) te vragen. Deze worden beoordeeld door ervaren en goed ingewerkte beoordelaars. Om dit goed uit te kunnen voeren is universitair geschoold personeel nodig, welke een uitgebreid inwerktraject nodig hebben voor de start van de vaccinaties. Mede door dit inwerktraject en de te verwachten aantallen data uit figuur 2, zullen deze beoordelaars daarom heel 2021 aangesteld worden. Voor de meldingen gaan we ervan uit dat 20% complex is en voor de monitoring vragenlijsten 5%. Het te verwachten verschil in dit type data tussen de spontane meldingen en de monitoring vragenlijsten is gebaseerd op de ervaring met jaarlijkse griepvaccinatie. Voor de spontane data gaan we uit van een gemiddelde verwerkingstijd van 40 minuten per complexe melding. Dit is inclusief het vragen het follow up en eventueel bijschakelen van het expertiseteam. Voor de monitoring vragenlijsten gaan we, net als voor de minder complexe data die uit de monitoring komen, uit van een verwerkingstijd 18 minuten per deelnemer. Alleen worden die door een ervaren beoordelaar bekeken.

Bovenstaand beoordelaarsteam wordt ondersteund door een extern expertiseteam uit de praktijk, die tijdens de vaccinatiecampagne geconsulteerd kan worden over meldingen of analyses op basis van hun deskundigheid, bijvoorbeeld vaccinkennis, immunologie of bepaalde medische specialisme zoals kindergeneeskunde en neurologie. Deze experts werken op uurbasis.

Met bovenstaande werkwijze zullen we een basisbezetting hebben, aangevuld met een flexpool van medewerkers die ingezet kunnen worden op moment er behoefte aan is. De flexibiliteit zit hem niet in het totaal aantal uren dat er ingeschat wordt dat er een beroep op hen gedaan wordt, maar het moment waar op. Deze flexpool bestaat uit studenten en het extern expertiseteam.

Als de aantallen te verwerken data nog hoger zijn dan ingeschat is, kan de flexpool nog meer worden ingezet, dan wel ook uitgebreid. Ook zullen we intern nog meer kijken naar de prioritering van de taken die Lareb momenteel uitvoert of het maken van overuren mogelijk maken. Daarnaast kan worden gedacht aan het inhoudelijk prioriteren van taken, zoals nog scherpere criteria welke meldingen met voorrang door ervaren beoordelaars worden gezien.



## 4.2 Signaaldetectie

### *Werkwijze rapportages en signaaldetectie*

Het adequaat en snel kunnen reageren op mogelijke veiligheidssignalen bij COVID-19 vaccins is essentieel en in het belang van bestrijding en beheersing van de huidige pandemie. Voor de detectie van mogelijke veiligheidssignalen bij COVID-19 vaccins worden van de meldingen van zorgverleners en gevaccineerde personen en de gerapporteerde bijwerkingen in de intensieve monitoring (LIM) elke week een rapportage gemaakt. Deze wekelijkse rapportage wordt met het CBG en RIVM gedeeld. De rapportage zal een cumulatieve tabel bevatten met onder andere informatie over alle gemelde vermoede bijwerkingen, ook uitgesplitst per vaccin. De exacte parameters die rapportages beschreven worden zullen nog worden afgestemd tussen Lareb, het CBG en RIVM.

Mochten de meldingen of gerapporteerde bijwerkingen uit het spontane meldsysteem of LIM daar aanleiding toe geven, bijvoorbeeld door het opmerken van een mogelijk nieuwe veiligheidssignaal, een mogelijke trend of een patroon in de gerapporteerde bijwerkingen, dan wordt een nadere analyse gedaan door Lareb. Bij de analyses worden indien mogelijk ook achtergrondincidenties van de betreffende klachten/aandoening meegenomen. In het Europese project ACCESS worden van een groot aantal potentiële bijwerkingen de achtergrondincidenties al in kaart gebracht. Deze wordt bij analyses altijd gecheckt. Voor de duiding van meldingen en data uit de monitoring van (onverwachte) mogelijke bijwerkingen kan het van belang zijn om onderzoek te doen naar achtergrondincidenties specifiek voor de Nederlandse populatie. Daarbij wordt gebruikt gemaakt van PHARMO data. Deze worden uitgevoerd door de Universiteit van Utrecht die daar expertise in hebben opgebouwd.

Analyses worden ook routine-matig gedaan om eventuele batch- of cold-chain gerelateerde problemen zo snel mogelijk op te kunnen sporen. De nadere operationalisatie van de op te stellen analyses wordt nog verder door Lareb uitgewerkt in een COVID-19 signaaldetectie procedure. Bij mogelijke batch of cold-chain gerelateerde veiligheidsissues, kan er in samenspraak met het CBG en RIVM in een vroegtijdig stadium contact opgenomen worden met de registratiehouder van een vaccin. CBG kan uiteraard op basis van hun eigen positie en verantwoordelijkheid ook zelf analyses uitvoeren, b.v. op verzamelde data in de Europese databank Eudravigilance. Daarnaast kan ook het RIVM uiteraard mogelijk veiligheidssignalen analyseren, b.v. over gebrek aan werkzaamheid. Het is belangrijk dat alle partijen die betrokken zijn bij mogelijke veiligheidssignalen elkaar zo snel en volledig mogelijk informeren. Dit geldt ook voor eventuele signalen uit het Europese netwerk die het CBG krijgt via EMA. Indien de analyses daar aanleiding toe geven wordt er een Signalering geschreven. Hiermee wordt een analyse bedoeld die een meer officieel karakter heeft en die tot mogelijke regulatoire bespreking en besluiten noopt. Voor het bespreken van de rapportages, en eventuele signaleringen wordt met CBG en RIVM nog een overlegstructuur afgesproken.

### *Platform advies vervolgstappen en nader onderzoek*

Het is van belang een platform op te zetten om binnen Nederland met ketenpartijen en academici snel te schakelen over mogelijke vervolgstappen en onderzoeken op basis van mogelijke vaccin veiligheidssignalen specifiek voor signaaldetectie van COVID-19 vaccins. RIVM en andere Nederlandse onderzoekers (UMCU prof. Sturkenboom, ADVANCE project) hebben hierin ervaring en expertise in EU verband op basis van data van onder meer PHARMO in Nederland en andere bronnen in Europa. Er is in Europa al Vaccine monitoring Collaboration for Europe (VAC4EU), voortgekomen uit het ADVANCE project, voor robuuste en tijdige generatie van bewijslast over de effecten van vaccins op een collaboratieve wijze. Hier kunnen vraagstukken omtrent veiligheidssignalen neergelegd worden. Ook kan het nodig zijn om specifiek vervolgonderzoek op te zetten, b.v. in Nederlandse ziekenhuizen. Hierbij zal er dan wel een koppeling mogelijk moeten zijn met het (nog te realiseren) RIVM vaccinregister CIMS. *[opmerking: dit valt buiten het projectvoorstel, maar moet wel verder opgepakt worden]*

De opzet en coördinatie van het platform is onderdeel van dit project. Lareb zal verantwoordelijk zijn voor de coördinatie. Naast Lareb zal de kerngroep bestaan uit: CBG, RIVM en de Universiteit van Utrecht. Indien zinvol zullen ook andere partners ad hoc kunnen deelnemen. Het eventueel uitvoeren van eventuele vervolgstappen en daadwerkelijk uitvoering van nader onderzoek valt buiten de scope van dit project. Het platform zal hierover indien van toepassing advies uit brengen aan VWS.

*[discussiepunt: er is hier geen budget voor opgenomen, hoort dit bij onze reguliere verantwoordelijkheid?]*

Het signaaldetectieproces betreft zowel de spontane data als de monitoring data. Grofweg is het signaaldetectieproces in te delen in het periodiek houden van een signaaldetectieoverleg, het inzetten en uitvoeren van analyses en het maken van overzichten. Bij het signaaldetectieoverleg zijn meerdere beoordelaars betrokken. Hierin wordt de beslissing genomen of we een onderwerp nader willen analyseren (tijdsinvestering 20 uur per week). De analysetijd betreffen de ingezette ad hoc analyses, almede wekelijkse analyses zoals hierboven besproken (32 uur per week). Het maken van de overzichten hiervan en communiceren met derde partijen wordt geschat op 24 uur per week.

#### 4.3 Monitoring van COVID-vaccins bij zwangeren

Ook zwangere vrouwen zullen worden uitgenodigd en gevaccineerd tegen COVID-19. Uit een studie van de Teratologie Informatie Service (TIS) blijkt dat ongeveer 50% van de zwangere vrouwen in Nederland bereid is om zich te laten vaccineren. In de onderzoeken voor de registratie naar de veiligheid en werkzaamheid van COVID-19 vaccins, worden zwangere vrouwen vrijwel altijd uitgesloten van deelname ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)). Hierdoor zijn er nog geen gegevens bekend over de veiligheid van COVID-19 vaccinatie bij zwangere vrouwen en de eventuele gevolgen voor het kind zodra een vaccin op de markt komt. DNA/RNA en recombinant vector vaccins die ontwikkeld worden voor COVID-19 zijn relatief nieuwe technieken waar nog weinig ervaring mee is bij zwangere vrouwen. Het is belangrijk om COVID-19 vaccinaties tijdens de zwangerschap te monitoren op de veiligheid.

##### Aanpak

Voor de bewaking van de veiligheid van COVID-19 vaccinatie tijdens de zwangerschap zal pREGnant worden ingezet. Dit reeds bestaande zwangerschapsregister brengt de veiligheid en mogelijke risico's van het gebruik van geneesmiddelen en vaccins tijdens de zwangerschap en borstvoedingsperiode in kaart.

Vergelijkbaar met de veiligheidsbewaking van de maternale kinkhoest, zullen we in dit register enkele aanvullende vragen opnemen specifiek voor onderzoek naar de veiligheid van COVID-19 vaccinatie voor zowel de moeder als de zwangerschap en het (ongeboren) kind. De ontwikkelde methode voor maternale kinkhoest, zullen we ook in dit onderzoek toepassen. Voor een goede veiligheidsbewaking van COVID-19 vaccinatie tijdens de zwangerschap, is het belangrijk om in korte tijd en naar aanleiding van grootschalige vaccinatie in 2021, zoveel mogelijk deelnemers te includeren in pREGnant. Hoe meer vrouwen deelnemen aan pREGnant (gevaccineerd en niet gevaccineerd), hoe betrouwbaarder we schattingen kunnen doen over de veiligheid. Met een landelijke campagne moet veel meer zwangere vrouwen worden gemotiveerd om deel te nemen aan pREGnant.

Daarnaast wordt voor de veiligheidsbewaking van COVID-19 vaccinatie tijdens de zwangerschap een analyse gedaan via koppeling met registerdata in Perined met data over zwangerschapsuitkomsten aan het COVID-19 vaccinregister (CIMS). Zo kunnen we zwangerschapsuitkomsten vergelijken tussen



gevaccineerde en niet-gevaccineerde vrouwen. *[opmerking: we zijn nog aan het uitzoeken of een dergelijke koppeling mogelijk is]*

#### 4.4 Beantwoorden van vragen over bijwerkingen

Het is de verwachting is dat er veel informatievragen zullen komen over de COVID-19 vaccinatie van burgers en zorgverleners over bijwerkingen. Daartoe is een speciaal doorkiesnummer ingericht waarmee de vragen adequaat beantwoord worden.

Hiertoe zullen Q&A's ontwikkeld worden. Ook zal er informatie op de website geplaatst en frequent bijgewerkt worden.

In dit projectplan is niet de voorlichtingscampagne en het benodigde informatiemateriaal voor het oproepen te melden en de werving voor deelname aan de monitoring opgenomen. Er wordt vanuit gegaan dat dit opgenomen wordt in het algemene communicatieplan voor vaccinatiecampagne.

*[opmerking: dit moet goed met VWS besproken worden]*

### 3. Projectplanning en begroting

Duur: 12 maanden  
 Wanneer: 1-1-2021 tot 31-12-2021  
 Wie: Bijwerkingencentrum Lareb. Met inbreng expertise van RIVM en CBG.

*Verantwoordelijkheden bij de introductie van COVID-19 vaccins:*

Bijwerkingencentrum Lareb is het meld- en kenniscentrum voor bijwerkingen van vaccins. in Nederland. Haar kerntaak is het signaleren van risico's van het gebruik van de vaccins in de dagelijkse praktijk en het verspreiden van kennis hierover, inclusief specialistisch advies en informatie over/gerelateerd aan bijwerkingen van vaccins. Het RIVM is verantwoordelijk voor de regie, monitoring en evaluatie, beleidsadvisering en de ondersteuning van het vaccinatieprogramma. Het CBG is verantwoordelijk voor de handelsvergunning en het bewaken van de balans tussen de werkzaamheid en de risico's van vaccins in bredere internationale context.

#### Begroting

##### Meldingen en monitoring (LIM)

###### *Personeel\**

Projectleider Lareb	1,0 fte
Beoordelen/coderen/signaaldetectie	9,8 fte
Flexpool studenten	13.280 uren
Expertiseteam	260 uren
Analist achtergrondincidentie Uni Utrecht	0,2 fte

*[kan nog aangepast worden nog in overleg hierover]*

###### *IT*

Infrastructuur en compliance  
 Auto afhandelen data LIM

5.1.2b



*Overig*

Lidmaatschap VAC4EU (nog checken)

Toegang Pharmo data (nog checken)

*[kan nog aangepast worden nog in overleg hierover]***Totaal****pREGnant***Personeel\**

Onderzoeker 0,5 fte

Coördinator campagne 0,2 fte

Test vragenlijsten 100 uur

5.1.2b

*IT*

Uitbreiden vragenlijsten

Koppeling perined - vaccinregister

*[inschatting: zijn we nog aan het uitzoeken]**Overig*

PR en content campagne voor inclusies\*\*\*

Open acces publicatie

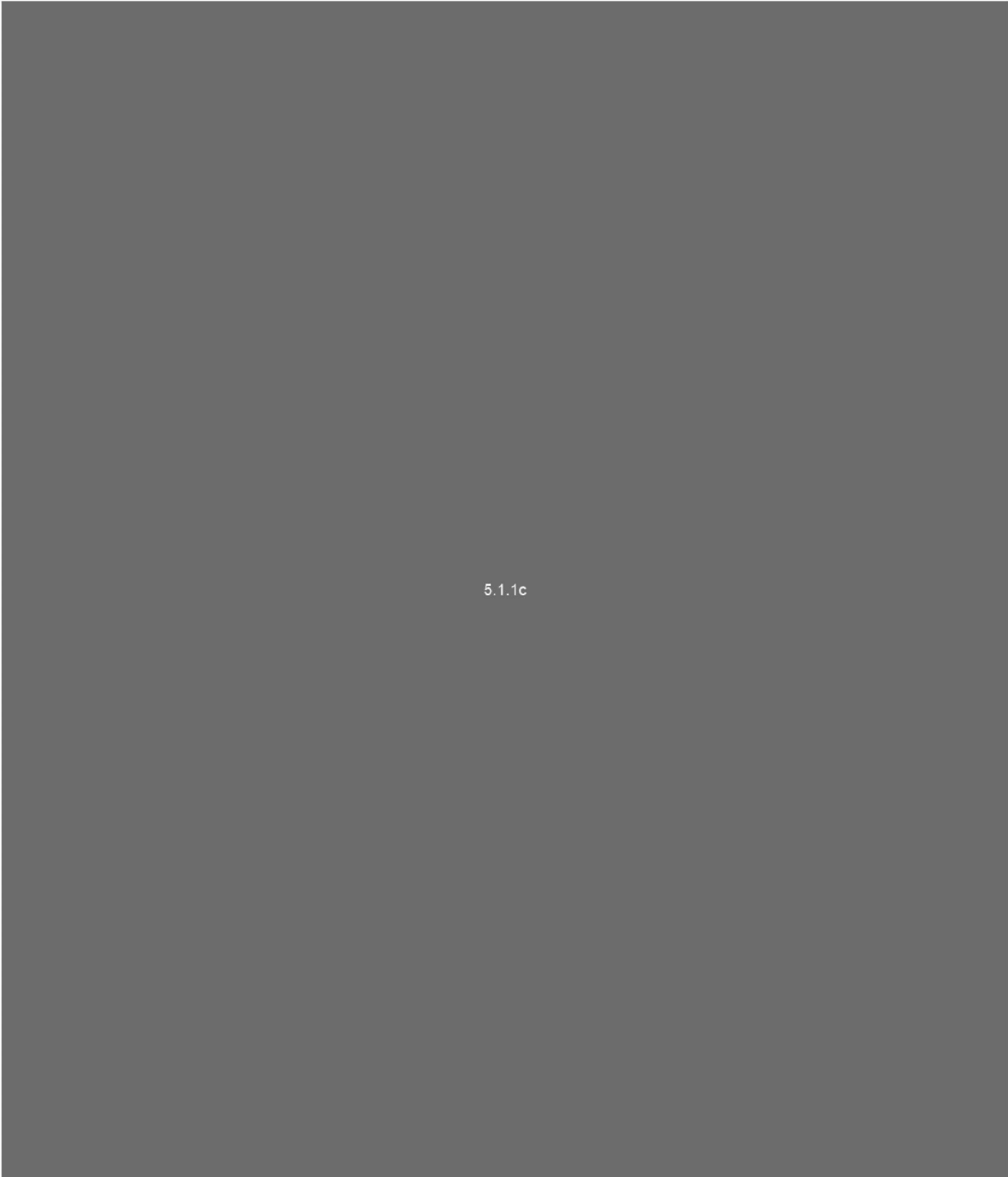
**Totaal***Personeel\**

\*uurtarieven zijn vastgesteld op basis van een model waar overeenstemming over is tussen Bijwerkingencentrum Lareb, het CBG, en de afdelingen PG en GMT van VWS. Voor model zie bijlage 1.

\*\*IT wordt bij offerte bij indiening bijgevoegd

\*\*\* offerte wordt bij indienen bijgevoegd

**Bijlage 1. Model bepalen personeelskosten Lareb projecten voor overheid**



5.1.1c



5.1.1c