**ACTION-1-studie SOP: melden (S) AE’s / SUSAR’s**

Doel

Het beschrijven van de procedure voor het op de juiste wijze registreren van een Serious Adverse Event (SAE) en/of een Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR) in de ACTION-1 –studie.

Afkortingen

|  |  |
| --- | --- |
| AE | Adverse Event |
| BI | Bevoegde Instantie |
| CBG | College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (EudraVigilance) |
| CCMO | Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek |
| CRA | Clinical Research Associate |
| CRF | Case Report Form |
| DSMB | Data Safety Monitoring Board |
| EMA | European Medicines Agency |
| IB | Investigator Brochure |
| METc | Medisch Ethische Toetsingscommissie |
| SAE | Serious Adverse Event |
| SAR | Serious Adverse Reaction |
| SPC | Summary of Product Characteristics |
| SUSAR | Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction |
| TC | Toetsingscommissie |
| ToL | ToetsingOnline (CCMO) |
| WMO | Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen |

Inleiding

De verrichter van de ACTION-1 –studie, het Dijklander Ziekenhuis (DLZ), is als verrichter verplicht om alle ernstige voorvallen (SAE’s) en ernstige onverwachte bijwerkingen (SUSAR) te rapporteren aan de toetsende commissie (METC) en de Bevoegde Instantie (BI) CCMO.

Voor de ACTION-1 –studie wordt de focus gelegd op complicaties (events) als **TEC**, **bloedingscomplicaties** en **non-TEC**. Die zijn opgetreden tijdens de operatie en binnen 30 dagen na de operatie of tijdens dezelfde ziekenhuisopname.

**Zie het flow-schema op pagina 6 als samenvatting.**

|  |
| --- |
| Definitie van **TEC** en **bloedingscomplicaties**:**TEC’s** zijn complicaties die tijdens de operatie door een trombus of embolie zijn opgetreden, inclusief maar niet exclusief: myocardinfarct, been ischemie, diepe veneuze trombose, colon-ischemie, TIA / beroerte, transplantaattrombose, peroperatieve trombose die embolectomie of opnieuw uitvoeren van een anastomose vereist, trombus of embolie in organen of onderste ledematen en andere perifere trombose.**Bloedingscomplicaties** volgens de E-CABG-classificatie, graad 1 en hoger.  |

**Beschrijving soorten events**

**Adverse Event (AE)** (art. 1 lid 1q / art. 13o lid 1 WMO)

Een ongewenst medisch voorval bij een proefpersoon dat niet noodzakelijk verband houdt met de interventie, opgetreden <30 dagen na de operatie of tijdens dezelfde ziekenhuisopname.

Alle opgetreden complicaties; Adverse Event (AE).

|  |
| --- |
| **De VERRICHTER zal alle opgetreden AE’s in het eCRF CASTOR EDC registreren, dus niet alleen de TEC, non-TEC en bloedingscomplicaties.** |

**Serious Adverse Event (SAE)** (art. 1 lid 1s en art. 10 lid 6 WMO)

Een ernstig ongewenst medisch voorval bij een proefpersoon, dat **niet** noodzakelijk een oorzakelijk verband heeft met de interventie. Men spreekt van een SAE als het ongewenst medisch voorval bij een proefpersoon:

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

|  |
| --- |
| **Voor de ACTION-1 dienen alle SAE’s < 24 uur na kennisneming via het SAE meldingsformulier naar de VERRICHTER opgestuurd te worden.****De VERRICHTER zal alle complicaties in het eCRF CASTOR EDC registreren.** |

**Serious Adverse Reaction (SAR)** (art. 10 lid 1 WMO + Leidraad CCMO)

Is een ernstige bijwerking (serious). Er is sprake van een bijwerking (mogelijk oorzakelijk verband met het toegediende product) (zie SUSAR definitie op de volgende pagina). De bijwerking is verwacht, d.w.z. dat de aard en de ernst overeenkomen met de informatie die over het product beschikbaar, de Samenvatting Product Characteristics (SPC).

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

Is het vermoeden van een onverwachte ernstige bijwerking (SUSAR). Indien voldaan aan de volgende 3 voorwaarden:

1. Het voorval ernstig (serious) is, zie definitie SAE);
2. Er een zekere mate van waarschijnlijkheid bestaat dat het voorval een reactie is op de Heparine of Protamine, ongeacht de toegediende dosis, m.a.w. er moet sprake zijn van een bijwerking (mogelijk oorzakelijk verband met het toegediende product).

Dit is ter beoordeling van de lokale onderzoeker en de verrichter, waarbij de verrichter het oordeel van de onderzoeker niet mag ‘down graden’;

1. De bijwerking moet onverwacht zijn, d.w.z. dat de aard en de ernst niet overeenkomen met de informatie over het product zoals opgenomen in de Summary of Product Characteristics (SPC-tekst). ’Onverwacht’ wil in dit geval zeggen dat de aard en de ernst (severity) van de ernstige bijwerking niet overeenkomen met de veiligheidsinformatie, niet vermeld staat in de Samenvatting Product Characteristics (SPC).

**Meldtermijnen van SAE’s of SAR’s door de lokale hoofdonderzoeker aan de verrichter** (art. 10 lid 1 WMO)

Alle SAE’s en SAR’s, dienen door **de lokale hoofdonderzoekers** binnen 24 uur na kennisneming van het voorval, door middel van het SAE meldingsformulier per mail aan de verrichter via

* arno@wiersema.nu **in cc naar**
* l.c.roosendaal@westfriesgasthuis.nl en s.vanrossum@westfriesgasthuis.nl

inclusief vermelding of de SAE gerelateerd is aan de interventie. Vermeld bij SAR’s of het een bijwerking is op de toegediende Heparine of Protamine.

De arts-onderzoeker DLZ zal aan de hand van de SPC beoordelen of een SAR onverwacht is, dus een SUSAR is.

**Melden van SAE’s / SUSAR’s door de verrichter**

Alle **SAE’s** worden door de verrichter **elke 6 maanden** via overzichtslijsten via ToetsingOnline aan de METC en de Bevoegde Instantie (CCMO) gemeld.

Alle **SUSAR’s** worden direct door de verrichter na kennisneming geblindeerd via ToetsingOnline aan de METC en de Bevoegde Instantie (CCMO) gemeld. Termijnen:

**Letaal of levensbedreigend SUSAR;**

► Eerste melding **< 7 dagen** na kennisneming door verrichter

► Melding volledige informatie **< 15 dagen** na kennisneming door verrichter

**Niet letaal of niet levensbedreigend SUSAR**;

► Melding volledige informatie **< 15 dagen** na kennisneming door verrichter

De verrichter van het onderzoek (DLZ) zal alle betrokken onderzoekers op de hoogte te brengen van bevindingen die de veiligheid van de proefpersonen of de uitvoering van het onderzoek nadelig kunnen beïnvloeden.

**Verplichtingen**

**Jaarlijkse veiligheidsrapportage door de verrichter aan de METC en de Bevoegde Instantie**

(art. 13q WMO en art. 5 en 5 Regeling Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen);

richtsnoer ICH Topic E2F-Development Safety Update Report (DSUR).

De verrichter, Arno Wiersema, dient jaarlijks en aan na de laatste visite van de laatste proefpersoon een Veiligheidsrapportage (SAE / (SU)SAR) via ToetsingOnline bij de METC en de Bevoegde Instantie in te dienen. Hiervoor kan gebruik gemaakt worden van het Development Safety Update Report.

* Een lijst van alle vermoedens (onverwacht = SUSAR’s en verwacht = SAR’s) van ernstige bijwerkingen en SAE’s samen met een geaggregeerde samenvattende tabel van alle gerapporteerde ernstige bijwerkingen geordend naar orgaansysteem per onderzoek;
* Een rapport betreffende de veiligheid van de proefpersonen, bestaande uit een volledige veiligheidsanalyse en een evaluatie van de balans tussen de werkzaamheid en de schadelijkheid van het geneesmiddel voor onderzoek.
* Veiligheidsrapportages moeten worden verstrekt tot het einde van de studie, meestal de laatste visite van de laatste proefpersoon, tenzij anders gedefinieerd in het onderzoeksprotocol in Nederland.

**Data Safety Monitoring Board (DSMB)**

De DSMB voert na inclusie van 100, 200, 500 proefpersonen en 6 weken na inclusie van de laatste proefpersoon safety analyses uit op basis van de in het eCRF geregistreerde SAE’s / SAR’s / SUSAR’s conform de in de DSMB-charter beschreven procedures.

**Overige verplichtingen / relevante informatie algemeen**

* Een verrichter mag de causale beoordeling (oorzakelijk verband) van de onderzoeker niet degraderen.

• Stopzetten van voortzetting onderzoek door verrichter indien dit leidt tot onaanvaardbare

 risico’s voor de proefpersoon. Melding aan proefpersoon door degene die het onderzoek

 uitvoert.

**Taken en verantwoordelijkheden**

* **De verrichter is eindverantwoordelijk voor**:
* Het beschikbaar stellen van een standaardrapport voor het melden van SAE’s.
* Het trainen van de deelnemende sites over de meldingsprocedure van SAE’s en SUSAR’s.
* Elke 6 maanden de line-listing SAE via ToetsingOnline aan de METC en Bevoegde Instantie.
* Melden van SUSAR’s via ToetsingOnline aan de METC, Bevoegde Instantie en CGB.
* Rapportage van SAE’s/SAR’s/SUSAR’s aan de deelnemende centra en de Raad van Bestuur, inclusief of deze consequenties hebben voor de veiligheid van de proefpersoon en de voortgang van de studie (veiligheidsrapportage).
* Jaarlijkse veiligheidsrapportage aan de METC en de Bevoegde Instantie van alle SAE’s, SAR’s en SUSAR’s.
* Archivering van alle ontvangen mails, incl. bijbehorende documenten over de SAE’s / SAR’s en SUSAR’s in de trial master file (TMF).
* **De lokale hoofdonderzoeker is eindverantwoordelijk voor:**
* Het onmiddellijk (binnen 24 uur na het optreden of ontdekken van de SAE) PER MAIL met behulp van het SAE meldingsformulier melden van alle ernstige bijwerkingen (SAR’s) aan arno@wiersema.nu, in cc naar l.c.roosendaal@westfriesgasthuis.nl en s.vanrossum@westfriesgasthuis.nl, inclusief de ernst (severity) en of het een bijwerking is op de Heparine of Protamine.
* Per mail sturen van gevraagde aanvullende informatie, bijvoorbeeld autopsierapporten en overlijdensverklaringen) bij rapportage van een sterfgeval.
* Waarborgen van de privacy van de proefpersoon bij het per mail melden of het verstrekken van aanvullende informatie van een SAE of SUR (direct identificerende gegevens verwijderen, alleen het studienummer van de patiënt noteren)
* Archiveren van alle correspondentie (incl. mail), rapportages en aanvullende documenten over SAEs/SAR’s/SUSARs in de Investigator Site File (ISF).
* Het informeren van al het betrokken studiepersoneel en de Raad van Bestuur van het ziekenhuis over opgetreden SAE’s/SAR’s/ SUSAR’s in de studie.
* **De arts-onderzoeker Liliane Roosendaal is eindverantwoordelijk voor:**
* Het tijdig en volledig registreren van SAE’s/SAR’s/SUSAR’s in het eCRF.
* Ondersteunen bij het correct uitvoeren van het rapportageproces.
* Ondersteunen bij het melden van de line-listed SAE’s in ToetsingOnline (elke 6 maanden);
* Ondersteunen bij het melden van SUSAR’s in ToetsingOnline;
* Ondersteunen bij het opstellen van de jaarlijkse Veiligheidsrapportage voor de METc en Bevoegde Instantie.
* **De Clinical Research Associate (CRA) S. van Rossum is verantwoordelijk voor:**
* Ondersteunen bij het correct uitvoeren van het rapportageproces.
* Ondersteunen bij het melden van de line-listed SAE’s in ToetsingOnline (elke 6 maanden);
* Ondersteunen bij het (geblindeerd) melden van SUSAR’s in ToetsingOnline;
* Ondersteunen bij het opstellen van de jaarlijkse Veiligheidsrapportage voor de METc en Bevoegde Instantie.



 **Bronvermelding**

|  |  |
| --- | --- |
| **Naam document** | **Vindplaats** |
| Internationale richtsnoer voor Good Clinical Practice voor onderzoek met geneesmiddelen | www.CCMO.nl |
| Leidraad voor de beoordeling van meldings-Procedure van SAE’s aan toetsingscommissie | www.CCMO.nl |
| Wet medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen | www.CCMO.nl |
| Regeling Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen | https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2015-20221.html |