**ACTION-1-Studie SOP: Meldung (S) AEs/SUSARs**

Zweck

Beschreibung des Verfahrens zur ordnungsgemäßen Erfassung eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SAE) und/oder eines Verdachts einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung (SUSAR) in der ACTION-1-Studie.

Abkürzungen

|  |  |
| --- | --- |
| AE | Unerwünschtes Ereignis |
| BI | Zuständige Behörde |
| CBG | Amt für die Beurteilung von Arzneimitteln (EudraVigilance) |
| CCMO | Zentrale Ethikkommission für Forschung am Menschen (NL) |
| CRA | Klinischer Monitor |
| CRF | Fallberichtsformular |
| DSMB | Überwachungsgremium für Datensicherheit |
| EMA | Europäische Arzneimittelbehörde |
| IB | Prüfarztbroschüre |
| METc | Medizinisch-ethischer Prüfungsausschuss |
| SAE | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| SAR | Schwerwiegende Nebenwirkung |
| SPC | Zusammenfassung der Produkteigenschaften |
| SUSAR | Verdacht auf unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung |
| TC | Überprüfungskommission |
| ToL | ToetsingOnline (CCMO) |
| WMO | Gesetz über medizinische Forschung am Menschen |

Einführung

Als Ausrichter der ACTION-1-Studie ist das Dijklander Ziekenhuis (DLZ) verpflichtet, alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAE) und schwerwiegenden unerwarteten Nebenwirkungen (SUSAR) an die Ethikkommission (METC) und die zuständige Behörde (BI) CCMO zu melden.

Bei der ACTION-1-Studie liegt der Fokus auf Komplikationen (Ereignissen) wie **TEK**, **Blutungskomplikationen** und **Nicht-TEK**, die während der Operation und innerhalb von 30 Tagen nach der Operation oder während desselben Krankenhausaufenthalts aufgetreten sind.

|  |
| --- |
| Definition von **TEK** und **Blutungskomplikationen**:  **TEK** sind Komplikationen, die während einer Operation aufgrund eines Thrombus oder einer Embolie aufgetreten sind. Dazu zählen unter anderem: Myokardinfarkt, Beinischämie, tiefe Venenthrombose, Kolonischämie, TIA/Schlaganfall, Transplantatthrombose, perioperative Thrombose, die eine Embolektomie oder das erneute Durchführen einer Anastomose erfordert, Thrombus oder Embolie in Organen oder unteren Extremitäten sowie andere periphere Thrombosen.  **Blutungskomplikationen** nach E-CABG-Klassifikation, Grad 1 und höher. |

**Beschreibung der Ereignistypen**

**Unerwünschtes Ereignis (AE)** (Art. 1 Abs. 1q/Art. 13o Absatz 1 WMO)

Ein unerwünschtes medizinisches Ereignis bei einem Probanden, das nicht unbedingt mit der Intervention zusammenhängt, trat < 30 Tage nach der Operation oder während des gleichen Krankenhausaufenthalts auf.

Alle aufgetretenen Komplikationen: Unerwünschtes Ereignis (AE).

|  |
| --- |
| **Der (HAUPT-)PRÜFER VOR ORT erfasst alle aufgetretenen AE im eCRF CASTOR EDC, d.h. nicht nur TEK, Nicht-TEK und Blutungskomplikationen.** |

**Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SAE)** (Art. 1 Abs. 1s und Art. 10 Absatz 6 WMO)

Ein schwerwiegendes unerwünschtes medizinisches Ereignis bei einem Probanden, das **nicht** unbedingt in einem kausalen Zusammenhang mit der Intervention steht. Man spricht bei einem SAE von einem unerwünschten medizinischen Ereignis einem Probanden:

* bei Todesfolge  **oder**
* wenn dies zu einer lebensbedrohlichen Gefahr für den Probanden führt **und/oder**
* wenn dieses einen Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes erfordert  **und/oder**
* wenn dieses eine dauerhafte oder signifikante Behinderung oder Arbeitsunfähigkeit verursacht  **oder**
* wenn dieses sich in einer angeborenen Anomalie oder Fehlbildung äußert  **oder**
* wenn dieses sich nach Meinung desjenigen, der die wissenschaftliche Studie durchführt, zu einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis hätte entwickeln können, aber nicht als Folge der Intervention eingetreten ist.

|  |
| --- |
| **Für die ACTION-1 sind alle SAE < 24 Stunden nach Kenntniserlangung über das SAE-Meldeformular an den AUSRICHTER zu senden.**  **Der (HAUPT-)PRÜFER wird alle Komplikationen (AE’s) im eCRF CASTOR EDC erfassen.** |

**Schwerwiegende Nebenwirkung (SAR)** (Art. 10 Absatz 1 WMO+ Leitfaden WMO)

Ist eine ernste Nebenwirkung (serious). Es ist eine unerwünschte Nebenwirkung aufgetreten (möglicher kausaler Zusammenhang mit dem verabreichten Produkt) (siehe SUSAR-Definition auf der nächsten Seite). Die Nebenwirkung wird erwartet, d. h. die Art und der Schweregrad stimmen mit den verfügbaren Informationen über das Produkt, der Zusammenfassung der Produkteigenschaften (SPC), überein.

**Verdacht auf eine unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung (SUSAR)** Wenn die folgenden 3 Bedingungen erfüllt sind:

Ist der Verdacht auf eine unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung (SUSAR), wenn die folgenden 3 Bedingungen erfüllt sind:

1. Der Vorfall ist schwerwiegend (serious), siehe Definition SAE;
2. Es besteht eine gewisse Wahrscheinlichkeit, dass es sich bei dem Ereignis um eine Reaktion auf das Heparin oder Protamin handelt, unabhängig von der verabreichten Dosis, d. h. es muss eine Nebenwirkung vorliegen (möglicher Kausalzusammenhang mit dem verabreichten Produkt).

Dies liegt im Ermessen des Prüfarztes vor Ort und des Ausrichters, wobei der Ausrichter das Urteil des Prüfarztes nicht „herunterstufen“ darf;

1. Die Nebenwirkung muss unerwartet sein, d. h. Art und Schweregrad stimmen nicht mit den verfügbaren Informationen über das Produkt, der Zusammenfassung der Produkteigenschaften (SPC-), überein. „Unerwartet" bedeutet in diesem Fall, dass die Art und der Schweregrad der schwerwiegenden Nebenwirkung nicht mit den Sicherheitsinformationen in der Zusammenfassung der Produkteigenschaften (SPC) übereinstimmen.

**Meldefristen von SAE oder SAR durch den (Haupt-)Prüfer an den Ausrichter** (Art. 10 Absatz 1 WMO)

Alle SAE und SAR müssen von den **Hauptprüfern vor Ort** innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden des Ereignisses über das SAE-Meldeformular per E-Mail an den Ausrichter gemeldet werden

* [arno@wiersema.nu](mailto:arno@wiersema.nu%20im%20CC) mit CC an
* [l.c.roosendaal@dijklandernl](mailto:l.c.roosendaal@dijklandernl) und [s.vanrossum@dijklandernl](mailto:s.vanrossum@dijklandernl)

einschließlich der Angabe, ob das SAE mit der Intervention zusammenhängt. Geben Sie bei jeder SAR an, ob es sich um eine unerwünschte Nebenwirkung auf das verabreichte Heparin oder Protamin handelt.

Der DLZ-Prüfarzt beurteilt anhand der SPC, ob es sich um eine unerwartete SAR, d. h. um eine SUSAR handelt.

**Meldung von SAE/SUSAR durch den Ausrichter**

Alle **SAE** werden vom Ausrichter **alle 6 Monate** über Übersichtslisten in „ToetsingOnline“ an das METC und die zuständige Behörde (CCMO) gemeldet.

Alle **SUSAR** werden vom Prüfarzt sofort nach Kenntnisnahme verblindet über ToetsingOnline an das METC und die zuständige Behörde (CCMO) gemeldet. Fristen:

**Tödlicher oder lebensbedrohlicher SUSAR;**

► Erste Meldung **< 7 Tage** nach Kenntnisnahme durch den Ausrichter

► Meldung mit vollständiger Information **< 15 Tage** nach Kenntnisnahme durch den Ausrichter

**Nicht tödlicher oder nicht lebensbedrohlicher SUSAR**;

► Meldung mit vollständiger Information **< 15 Tage** nach Kenntnisnahme durch den Ausrichter

Der Studienausrichter (DLZ) wird alle beteiligten Prüfärzte über alle Befunde informieren, welche die Sicherheit der Probanden oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten.

**Verpflichtungen**

**Jährliche Sicherheitsberichterstattung durch den Ausrichter an das METC und die zuständige Behörde**

(Art. 13q WMO und Art. 5 und 5, Vorschriften über medizinische Forschung am Menschen);

Richtlinie ICH, Thema E2F-Development Safety Update Report (DSUR).

Der Ausrichter, Arno Wiersema, muss einmal pro Jahr und nach dem letzten Besuch des letzten Probanden einen Sicherheitsbericht (SAE/(SU)SAR) über ToetsingOnline an das METC und die zuständige Behörde senden. Zu diesem Zweck kann der „Development Safety Update Report“ verwendet werden.

* Eine Liste aller vermuteten (unerwarteten = SUSAR und erwarteten = SAR) schwerwiegenden Nebenwirkungen und SAE zusammen mit einer aggregierten Übersichtstabelle aller gemeldeten schwerwiegenden Nebenwirkungen geordnet nach Organsystem je Studie;
* Ein Bericht zur Probandensicherheit, der aus einer vollständigen Sicherheitsanalyse und einer Bewertung des Verhältnisses zwischen der Wirksamkeit und der Schädlichkeit des Prüfpräparats besteht.
* Sicherheitsberichte müssen bis zum Ende der Studie zur Verfügung gestellt werden, in der Regel bis zum letzten Besuch des letzten Probanden, sofern im Prüfplan in den Niederlanden nicht anders festgelegt.

**Überwachungsgremium für Datensicherheit (DSMB)**

Das DSMB führt Sicherheitsanalysen nach Einschluss von 100, 200, 500 Probanden und 6 Wochen nach Einschluss des letzten Probanden auf der Grundlage der im eCRF registrierten SAE/SAR/SUSAR gemäß den in der DSMB-Charta beschriebenen Verfahren durch.

**Sonstige Verpflichtungen/relevante Informationen allgemein**

* Ein Ausrichter darf die kausale Beurteilung (Kausalität) des Prüfarztes nicht herunterstufen.

• Stoppen der Studie durch den Ausrichter, wenn sie zu inakzeptablen Risiken für den Probanden   
 führt. Benachrichtigung des Probanden durch denjenigen, der die Studie ausführt.

**Aufgaben und Verantwortlichkeiten**

* **Der Ausrichter ist letztendlich verantwortlich für:**
* Das Bereitstellen eines Standardberichts zur Meldung von SAE.
* Die Schulung der teilnehmenden Standorte über das Meldeverfahren für SAE und SUSAR.
* Für das SAE-Line-Listing alle 6 Monate über ToetsingOnline an das METC und die zuständige Behörde.
* Meldung von SUSAR über ToetsingOnline an das METC, die zuständige Behörde und CGB.
* Meldung von SAE/SAR/SUSAR an die teilnehmenden Zentren und den Vorstand, einschließlich der Frage, ob sie Auswirkungen auf die Sicherheit der Probanden und den Studienverlauf haben (Sicherheitsbericht).
* Jährliche Sicherheitsberichterstattung an das METC und die zuständige Behörde über alle SAE, SAR und SUSAR.
* Archivierung aller eingegangenen E-Mails, inkl. zugehöriger Dokumente zu den SAE/SAR und SUSAR in der Trial Master File (TMF).
* **Der Hauptprüfer vor Ort ist letztendlich verantwortlich für:**
* Das unverzügliche (innerhalb von 24 Stunden nach Auftreten oder Entdeckung des SAR) Melden aller schwerwiegenden Nebenwirkungen (SAR), unter Verwendung des SAR-Meldeformulars PER E-MAIL an arno@wiersema.nu, mit [l.c.roosendaal@dijklandernl](mailto:l.c.roosendaal@dijklandernl) und s.vanrossum@dijklander.nl im CC, einschließlich des Schweregrads und der Kausalität und/oder der Angabe, ob es sich um eine Nebenwirkung auf das Heparin oder Protamin handelt.
* In der EPD registrieren: Ereignis, Art des SAE, Meldedatum
* Archivieren Sie die SAE-Benachrichtigungsmail im ISF mit dem SAE-Benachrichtigungsformular.
* Angeforderte zusätzliche Informationen (z. B. Autopsieberichte und Sterbeurkunden) bei der Meldung eines Todesfalls per E-Mail übersenden.
* Wahrung der Privatsphäre des Probanden bei der Meldung per E-Mail oder bei der Bereitstellung zusätzlicher Informationen über ein SAE oder eine SUR (Löschen von direkt identifizierenden Daten, nur Studiennummer des Patienten notieren).
* Jegliche Korrespondenz (einschließlich E-Mail), Berichte und zusätzliche Dokumente zu SAE/SAR/SUSAR in der Investigator Site File (ISF) archivieren.
* Informieren aller beteiligten Studienmitarbeiter und des Krankenhausvorstands über SAE/SAR/SUSAR, die im Rahmen der Studie aufgetreten sind.
* Die rechtzeitige und vollständige Erfassung von SAE/SAR/SUSAR im eCRF.
* **Die Prüfärztin Liliane Roosendaal ist letztlich verantwortlich für:**
* Das Assistieren bei der ordnungsgemäßen Durchführung des Berichtsprozesses.
* Die Unterstützung bei der Meldung von Line-listed SAE in ToetsingOnline (alle 6 Monate);
* Die Unterstützung bei der Meldung von SUSAR in ToetsingOnline;
* Die Unterstützung bei der Erstellung des jährlichen Sicherheitsberichts für die METc und die zuständige Behörde.
* **Der Monitor (CRA) S. van Rossum ist verantwortlich für:**
* Das Assistieren bei der ordnungsgemäßen Durchführung des Berichtsprozesses.
* Die Unterstützung bei der Meldung von Line-listed SAE in ToetsingOnline (alle 6 Monate);
* Die Unterstützung bei der (verblindeten) Meldung von SUSAR in ToetsingOnline;
* Die Unterstützung bei der Erstellung des jährlichen Sicherheitsberichts für die METc und die zuständige Behörde.