

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
CTIS	Clinical Trial Information System
CTR	Clinical Trial Regulation
DSMB	Data Safety Monitoring Board
EMA	European Medicines Agency
Eudravigilance	Database van de EMA om onverwachte bijwerkingen van geneesmiddelen te rapporteren
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

Als sponsor van de ACTION-1 –studie is het Dijklander Ziekenhuis (DLZ) verplicht om alle ernstige voorvallen en onverwachte ernstige bijwerkingen (serious adverse events (SAEs) en Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (SUSAR) te rapporteren.

Met ingang van 31-01-2022 is de Clinical Trial Regulation (CTR) van kracht. Overeenkomstig artikel 42 en artikel 43 van de CTR dient het Dijklander als sponsor, alle in de ACTION-1 gerapporteerde SUSAR's via de Eudravigilance te melden en jaarlijks een veiligheidsrapportage inclusief een geaggregeerde tabel van alle SAE's in CTIS in te dienen.

Aangezien de ACTION-1 studie onder de overgangsregeling van de Clinical Trial Directive (CTD) naar de CTR valt, dient de Jaarlijkse veiligheidsrapportage inclusief de geaggregeerde tabel met SAE's ook nog bij de toetsende METC en Bevoegde Instantie (CCMO) ingediend te worden.

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

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) (CTR, hoofdstuk VII, artikel 41)

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 SPONSOR zal alle bij een proefpersoon opgetreden AE's in het eCRF CASTOR EDC registreren, dus niet alleen de TEC, non-TEC en bloedingscomplicaties.

Serious Adverse Event (SAE) (CTR, hoofdstuk VII, artikel 41)

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 SPONSOR gerapporteerd te worden.

De SPONSOR zal alle complicaties in het eCRF CASTOR EDC.

Alle SAE's worden jaarlijks in een geaggregeerde tabel (line-listing) bij de veiligheidsrapportage in CTIS gemeld en bij de toetsende METC (via ToetsingOnline) en Bevoegde Instantie (CCMO).

Serious Adverse Reaction (SAR) (CTR, Hoofdstuk VII, artikel 42)

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). Deze ernstige bijwerking wordt als SAE gemeld.

Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR) (CTR, Hoofdstuk VII, artikel 42) 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. 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 sponsor, waarbij de sponsor het oordeel van de onderzoeker niet mag 'down graden';
3. 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 sponsor (CTR, hoofdstuk VII, artikel 41.2)

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 sponsor te rapporteren via

- a.m.wiersema@dijklander.nl in cc naar
- t.a.h.steunenber@dijklander.nl* en s.m.vanrossum@dijklander.nl

*of naar één van de andere arts-onderzoekers van het Dijklander ziekenhuis betrokken bij de ACTION-1 -studie

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

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

Melden van SAE's / SUSAR's door de sponsor

- De sponsor houdt een gedetailleerd overzicht bij van alle ongewenste voorvallen die door de onderzoekers aan hem zijn gemeld (CTR, hoofdstuk VII, artikel 41.3).

- Dit gedetailleerd overzicht wordt met anoniem gemaakte gegevens jaarlijks met de veiligheidsrapportage (Annual Safety Report) in CTIS ingediend (*CTR, hoofdstuk VII, artikel 43*) en via ToetsingOnline gemeld bij de toetsende METC VUmc en bij de CCMO als Bevoegde Instantie.
- Alle **SUSAR's** worden direct door de sponsor na kennisneming via **Eudravigilance** gemeld (*CTR, hoofdstuk VII, artikel 42*).

Termijnen:

Dodelijk of levensbedreigend SUSAR;

- ▶ Eerste melding < **7 dagen** na kennisneming door sponsor
- ▶ Melding volledige informatie < **15 dagen** na kennisneming door sponsor

Niet dodelijk of niet levensbedreigend SUSAR;

- ▶ Melding volledige informatie < **15 dagen** na kennisneming door sponsor

De sponsor van het onderzoek (DLZ) zal alle betrokken onderzoekers op de hoogte te brengen van SAE's / SUSAR's die de veiligheid van de proefpersonen of de uitvoering van het onderzoek nadelig kunnen beïnvloeden.

Verplichtingen van de sponsor

Jaarlijkse veiligheidsrapportage aan de METC VUmc (via ToetsingOnline) en de Bevoegde Instantie (CCMO) en in CTIS.

(*CTR, hoofdstuk VII, artikel 43*).

De projectleider, A.M. Wiersema, zal namens de sponsor jaarlijks en aan na de laatste visite van de laatste proefpersoon een Veiligheidsrapportage (inclusief line-listed SAE / (SU)SAR) via ToetsingOnline bij de METC, de Bevoegde Instantie en in CTIS indienen.

- 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 zullen ingediend worden tot het einde van de studie, tot na de laatste visite van de laatste proefpersoon, tenzij anders gedefinieerd in het onderzoeksprotocol in Nederland.

ICAC and Data Safety Monitoring Board (DSMB)

Na inclusie van 100, 200, 500 proefpersonen en 6 weken na inclusie van de laatste proefpersoon zullen de drie leden van de ICAC in CASTOR EDC beoordelen of de geregistreerde complicaties TEC's bevatten. Deze informatie wordt vervolgens doorgegeven aan de DSMB die safety analyses uit zal voeren conform de in de DSMB-charter beschreven procedures.

Relevante informatie algemeen

- Een sponsor mag de causale beoordeling (oorzakelijk verband) van de onderzoeker niet degraderen.

- Stopzetten van voortzetting onderzoek door sponsor indien dit leidt tot onaanvaardbare risico's voor de proefpersoon. Melding aan proefpersoon door degene die het onderzoek uitvoert.

Taken en verantwoordelijkheden

- **De sponsor 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.
 - Melden van SUSAR's bij de Eudravigilance-database binnen de daarvoor geldende tijdlijnen.
 - Jaarlijkse veiligheidsrapportage inclusief overzicht van alle anoniem gemaakte SAE's in CTIS en bij de METC VUmc (via ToetsingOnline) en de CCMO als Bevoegde Instantie.
 - De jaarlijkse veiligheidsrapportage inclusief het overzicht van alle anoniem gemaakte SAE's sturen naar alle hoofdonderzoekers van de deelnemende ziekenhuizen en de Raad van Bestuur van het Dijklander ziekenhuis als sponsor van het onderzoek.
 - Archivering van alle ontvangen mails, incl. bijbehorende documenten over de SAE's / SAR's en SUSAR's in de trial master file (TMF).

Overige verplichtingen van de sponsor (CTR, hoofdstuk VIII)

- Dringende veiligheidsmaatregelen (urgent safety measures) zullen zonder onnodig uitstel maar niet later dan 7 dagen nadat de maatregelen genomen zijn in CTIS gerapporteerd worden.
 - Onverwachte voorvallen, niet zijnde SUSAR's, die van invloed zijn op de verhouding tussen de voordelen en de risico's zullen zonder vertraging, maar niet later dan 15 dagen na kennisname van het voorval, in CTIS gerapporteerd worden.
 - Tijdelijke stopzetting of voortijdige beëindiging om veiligheidsredenen in verband met een niet in het protocol voorziene onderbreking van de uitvoering van een geneesmiddelenstudie door de opdrachtgever, waarbij de opdrachtgever het voornemen heeft de studie te hervatten zullen <15 dagen, inclusief reden en genomen FU-maatregelen, in CTIS gerapporteerd worden.
- **De lokale hoofdonderzoeker is eindverantwoordelijk voor:**
 - Het onmiddellijk (binnen 24 uur na kennisname van de SAE) PER MAIL met behulp van het SAE meldingsformulier melden van alle ernstige bijwerkingen (SAR's) aan a.m.wiersema@dijklander.nl, in cc naar t.a.h.steunenberg@dijklander.nl en s.m.vanrossum@dijklander.nl inclusief de ernst (severity) en de causaliteit en/of het een bijwerking is op de Heparine.
 - In het EPD registreren: voorval, type SAE, melddatum, relatie en ernst.
 - Archiveer de notificatiemail SAE in de ISF bij het meldformulier SAE
 - 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 proefpersoon 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-onderzoekers Dijklander 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.
 - Het bijhouden van een geaggregeerd overzicht van alle SAE's.
 - Ondersteunen bij het melden van SUSAR's via Eudravigilance.
 - Ondersteunen bij het opstellen van de jaarlijkse Veiligheidsrapportage en melding in CTIS.
-
- **De Clinical Research Associate (CRA) S. van Rossum is verantwoordelijk voor:**
 - Ondersteunen bij het correct uitvoeren van het rapportageproces.
 - Bijhouden van een gedetailleerd overzicht van alle in het onderzoek gerapporteerde SAE's.
 - Melden van (anoniem gemaakte) SUSAR's via Eudravigilance;
 - Rapporteren van de jaarlijkse Veiligheidsrapportage inclusief het gedetailleerde (anoniem gemaakte) overzicht SAE's in CTIS en bij de METC VUmc en de CCMO als 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>

Geneesmiddelonderzoek (CTR)

www.CCMO.nl

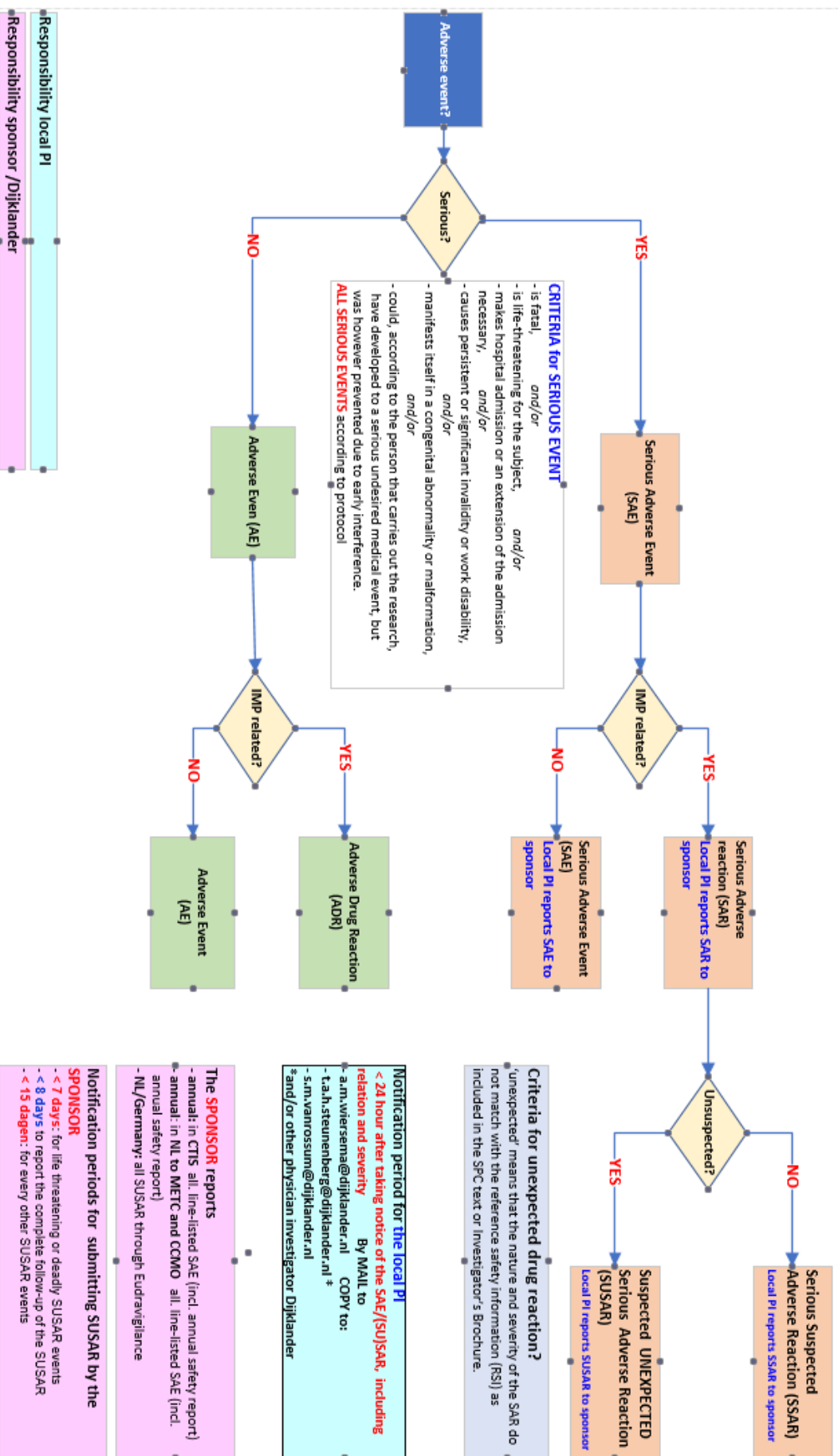
Veiligheidsrapportage (CTR)

www.CCMO.nl

Hoofdstuk VIII (CTR)

[VERORDENING \(EU\) Nr. 536/2014 VAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD](#)

Flow schedule SOP SAE / (SUSAR ACTION-1 -study



Responsibility local PI

Responsibility sponsor /dijklander