

Protocol Adverse events (AE) en Serious Adverse Events (SAE)

Door: Commissie Wetenschappelijk Onderzoek GGZ inGeest/Amsterdam UMC Psychiatrie, Vrije Universiteit, Onderzoek en Innovatie

Bron: Clinical Research Bureau, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit, 11-1-2018

Versie: 11-1-2018

1. Definitie

Alle ongewenste voorvallen die tijdens deelname aan een onderzoek optreden of gebeuren bij een proefpersoon dienen op juiste wijze gedocumenteerd en gemeld te worden. Er zijn verschillende ongewenste voorvallen te onderscheiden:

- **Adverse events (AE)**

Een Adverse Event (AE) is elk ongewenst medisch voorval bij een proefpersoon die deelneemt aan een klinische studie. Dit voorval hoeft niet noodzakelijk een oorzakelijk verband met de studie(be)handelingen te hebben.

Een adverse event (AE) hoeft niet geregistreerd te worden via ToetsingOnline. Wel dient de onderzoeker zelf de AE's te registreren. Dit kan digitaal in een eCRF of op papier door middel van een AE-log.

Let op: alleen een arts mag een AE graderen en de relatie bepalen.

- **Serious adverse events (SAE)**

Een Serious Adverse Event (SAE) is een ernstig ongewenst voorval dat niet noodzakelijk een verband heeft met de studie(be)handelingen en dat:

o dodelijk is, en/of

o levensgevaar oplevert voor de proefpersoon, en/of

o opname in een ziekenhuis of verlenging van de opname noodzakelijk maakt, en/of

o blijvende of significante invaliditeit of arbeidsongeschiktheid veroorzaakt, en/of

o zich uit in een aangeboren afwijking of misvorming.

- **Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR)**

Een Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR) is een ernstig ongewenst voorval dat vermoedelijk wel een verband heeft met de studiebehandeling. De term SUSAR wordt alleen bij **geneesmiddelen**onderzoek gebruikt.

Er moet aan de volgende drie voorwaarden worden voldaan:

1) het voorval moet ernstig zijn (met dezelfde voorwaarden als een SAE)

2) er is sprake van een bijwerking (een vermoedelijk of zeker oorzakelijk verband tussen de studiebehandeling en het voorval)

3) de bijwerking moet onverwacht zijn (niet genoemd als bijwerking in de bijsluiter of investigator's brochure)

- **Serious Adverse Device Effect (SADE)**

Een Serious Adverse Device Effect (SADE) is een ernstig ongewenst voorval wat gerelateerd is aan het gebruik van een medisch hulpmiddel. Meer informatie over het melden van SADE's vind je op de website van de METc.

2. Waar en wanneer melden

Het melden van SAE's en SUSARs is voor al het WMO-plichtig onderzoek, zowel **geneesmiddel** als **niet-geneesmiddel** onderzoek, in principe verplicht (zie voor uitzonderingen de volgende paragraaf). Via ToetsingOnline worden automatisch alle instanties (METc/CCMO en bij **geneesmiddelen**onderzoek ook CCMO/VWS, College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en Landelijke Registratie Evaluatie Bijwerkingen (LAREB)) van de SAE/SUSAR op de hoogte gebracht. SAE's en SUSARs van investigator initiated onderzoek moeten binnen 7 (in geval van dood of levensbedreiging) of 15 dagen (in overige gevallen) na kennisneming worden gemeld in ToetsingOnline. Het is dan ook belangrijk om de datum van kennisneming altijd te noteren, bijvoorbeeld in het EPD. Zie de website van de METc hoe deze voorvallen gemeld moeten worden.

Voorbeeld: een proefpersoon wordt op 5 januari 2016 opgenomen in het AMC. Op 5 februari 2016 zie je de proefpersoon voor de volgende studievizite waarin hij/zij verteld dat hij/zij is opgenomen voor een niet levensbedreigend event. Je hebt dan tot 20 februari 2016 om het voorval te melden in ToetsingOnline.

Ook **SAE's** uit deelnemende centra moeten gemeld worden. Daarbij wordt geen onderscheid gemaakt tussen Nederlandse centra of centra binnen/buiten Europa.

Daarnaast dien je **SUSARs** uit een ander onderzoek met hetzelfde geneesmiddel te melden:

- **Versneld** (binnen 7/15 dagen) indien er directe consequenties zijn voor de proefpersonen in jouw eigen onderzoek;
- Via een **line-listing** indien er geen directe consequenties zijn.

3. Afwijkende (S)AE rapportage

Een afwijkende wijze van **AE rapportage** is mogelijk als het verzamelen van AE's niet van belang is voor de eindpunten en/of de veiligheid van de proefpersoon. Bij **niet-geneesmiddel** onderzoek kan je de standaard AE-paragraaf gewoon uit het protocol verwijderen. Bij **geneesmiddelen**onderzoek kan je in de AE-paragraaf beschrijven waarom je geen AE's verzameld. De oordelende toetsingscommissie moet dit wel hebben goedgekeurd.

Een afwijkende wijze van **SAE rapportage** moet door de oordelende toetsingscommissie zijn goedgekeurd. Dit is mogelijk bij:

- **Observationeel** onderzoek waarbij de proefpersoon alleen aan **extra standaarddiagnostiek** (zoals bloedafname, lichamelijk onderzoek, CT-scan) worden onderworpen. Het melden van SAE's is dan alleen verplicht als hiervan een toegevoegde waarde is te verwachten voor de veiligheid van de proefpersoon.
- Onderzoek waarbij onderscheid gemaakt wordt tussen SAE's waarbij het vermoeden bestaat dat deze gerelateerd is (aan de gedragswijze die de proefpersoon is opgelegd en/of de handeling waar de proefpersoon aan is onderworpen) en SAE's waarvoor dit vermoeden niet bestaat.

In deze gevallen kan je in je **protocol** opnemen dat:

- Er geen SAE's worden gemeld óf;
- Alleen bepaalde vooraf gedefinieerde SAE's worden gemeld óf;
- SAE's worden gemeld middels periodieke line-listings of jaarlijkse voortgangsrapportages.

4. Documenteren

- Informatie over SAE's en SUSARs dient ook te worden vastgelegd in de status van de proefpersoon, het (e)CRF van het onderzoek en de TMF/ISF. Dit kan respectievelijk middels een notitie in de status, een aparte pagina in het eCRF en een print van de melding uit ToetsingOnline in de TMF/ISF. Het noteren in de status van de proefpersoon kan alleen door behandelaren worden gedaan en is niet mogelijk wanneer respondenten niet in behandeling zijn bij VUmc/GGZ in Geest.

5. Start/einde meldingsperiode

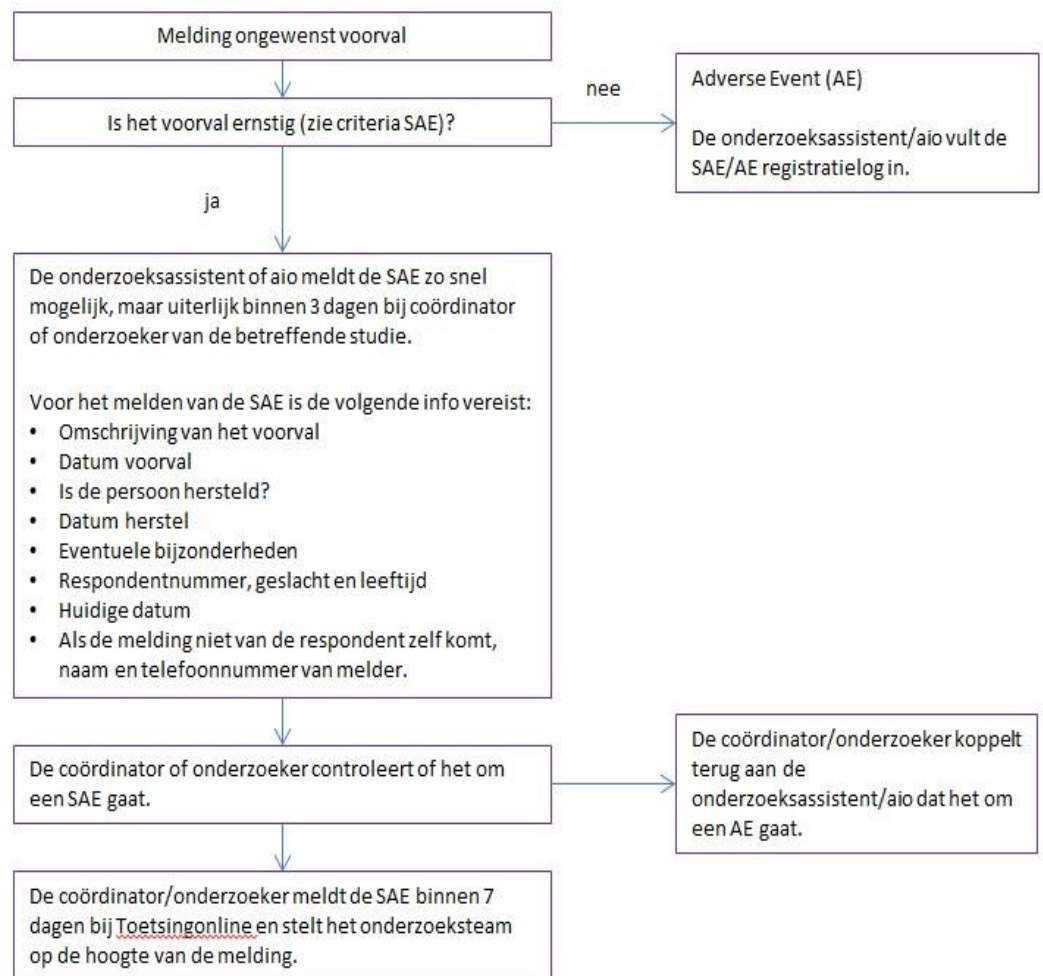
Start van de periode:

- Indien in het protocol voor de METc niets gespecificeerd is moeten SAE's vanaf ondertekening van het toestemmingsformulier gemeld worden.
- Indien in het protocol voor de METc gespecificeerd staat dat SAE's pas vanaf de start van de interventie gemeld worden dan is dat acceptabel.
- SUSARs moeten vanaf indiening van het protocol bij de oordelende toetsingscommissie gemeld worden.

Einde van de periode:

- Indien er niets in het protocol gespecificeerd is dan eindigt de periode bij de laatste studievizite van de proefpersoon.
- Bij **geneesmiddelen** onderzoek wordt over het algemeen aangehouden dat alle SAE's die gebeuren binnen 30 dagen na de laatste dosering gemeld moeten worden, dit moet dan wel in het protocol vermeld worden.
- De onderzoeker kan in het protocol specificeren dat eerder met het melden van SAE's gestopt wordt: het is aan de METc om te bepalen of dit acceptabel is.
- SUSARs moeten worden gemeld tot het einde van de studie.

6. Stappenplan voor Veldwerk



Voor alle SAE's en AE's wordt het Registratielog Adverse Events ingevuld en opgeslagen. **Let op!** Wanneer er in het onderzoeksprotocol staat dat je (S)AE gaat melden dan moet er tijdens een onderzoeksmeting altijd nagevraagd worden of er AE/SAE hebben plaatsgevonden in de periode tussen de verschillende metingen