



Standard Operating Procedure

STZ SOP: U8 Melding van (Serious) Adverse Events

Auteur

STZ PWO werkgroep SOP's

Distributielijst : STZ
Datum : 22-12-2021
Revisiedatum : 22-12-2024

Veranderingen ten opzichte van versie dd 10-6-2021			
<i>Hoofdstuk</i>	<i>Soort aanpassing</i>	<i>Reden</i>	<i>Aanpassing</i>
5.8	Tekstueel	Link werkte niet	Hyperlink naar CCMO website aangepast
9	Tekstueel	Bijlage Onderdelen SAE rapportage was vervallen in versie 10-6-2021, maar nog niet verwijderd in de opsomming van bijlagen	Weggehaald bij opsomming van bijlagen

1. Doel

Het beschrijven van de procedure voor het op de juiste wijze melden van een (Serious) Adverse Event, (S)AE.

2. Afkortingen, definities en termen

Zie lijst met afkortingen, definities en termen in het STZ Kwaliteitshandboek SOPs.

3. Verantwoordelijkheden

Hieronder worden de verantwoordelijkheden van de verschillende partijen met betrekking tot deze STZ SOP U8 'Melden van (Serious) Adverse Events ' benoemd.

Investigator is eindverantwoordelijk voor:

- Rapportage van AE in CRF die volgens protocol aan verrichter gemeld moeten worden.
- Het onmiddellijk melden van SAEs aan de sponsor, behalve die SAEs waarvan in het protocol of een ander document (bijvoorbeeld de investigators brochure) wordt beschreven dat deze niet onmiddellijk hoeven te worden gerapporteerd;
- Opstellen en naar de sponsor versturen van een gedetailleerd, schriftelijk rapport na melding van de SAE;
- Beoordeling causaliteit en ernst;
- De sponsor en METC voorzien van alle gevraagde aanvullende informatie (bijvoorbeeld autopsierapporten en overlijdensverklaringen) bij een rapportage van een sterfgeval;
- Waarborgen privacy: coderen van meldingen;
- Archiveren van SAE rapportages in ISF inclusief de communicatie met sponsor, METC en bevoegde autoriteit(en) hieromtrent. In brondocument rapporteren van melding en afhandeling ervan.

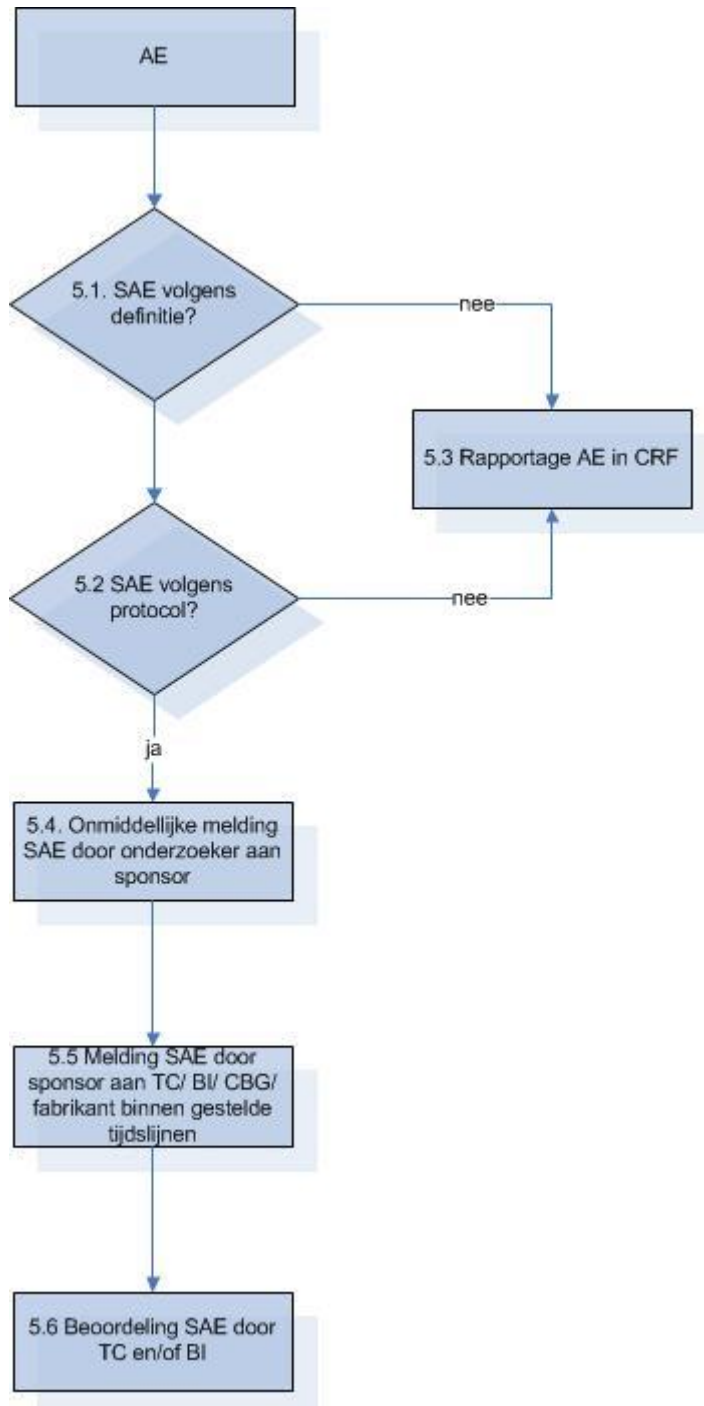
Sponsor / verrichter is eindverantwoordelijk voor:

- Opstellen procedure voor melding SAEs;
- Voortgaande evaluatie van de veiligheid van de onderzoeksproducten;
- Het beschikbaar stellen van een standaardrapport voor het melden van SAEs;
- Afhankelijk van type onderzoek rapporteren van bepaalde SAEs aan TC, BI, CBG, en/of fabrikant binnen gestelde tijdslijnen (zie flowcharts CCMO). Het onmiddellijk op de hoogte brengen van alle betrokken investigators, de METC en bevoegde autoriteiten van bevindingen die de veiligheid van de proefpersonen of de uitvoering van het onderzoek nadelig kunnen beïnvloeden;
- In het geval van geneesmiddelenonderzoek:
 - opstellen van jaarlijkse veiligheidsrapportage aan TC en BI van alle SAE's
 - opstellen van halfjaarlijkse line-listing van alle SUSARS aan TC;
 - gedeblindeerde rapportage van SAEs/SUSARs. Investigator(s) en staf blijven blind. Bepaling of sprake is van een SUSAR is alleen mogelijk indien deblinding wordt toegepast anders blijft event een SAE;
 - SUSARs opnemen in IB/IMPD.
- Archiveren van rapportages (van alle deelnemende centra) in TMF inclusief de communicatie met METC en bevoegde autoriteit(en) hieromtrent.

METC is eindverantwoordelijk voor:

- Goedkeuring van de procedure voor melding van SAEs;
- Opstellen eisen SAE rapportage;
- Beoordeling veiligheidsrapportages (SAE en SUSAR meldingen).

4. Stroomdiagram



5. Werkwijze

Voor de verdere afhandeling van SAE door de sponsor zie de flowcharts die per type WMO-plichtig onderzoek (geneesmiddelenonderzoek; onderzoek met medische hulpmiddelen; observationeel en overig WMO-plichtig onderzoek) beschikbaar zijn op de website van de CCMO:

<https://www.ccmo.nl/onderzoekers/tijdens-en-na-het-onderzoek/saes-susars-en-sades>. Deze flowcharts geven aan welke SAE binnen welke termijn aan wie op welke wijze gemeld moeten worden.

5.1. Tijdens de studie kan er een (of meerdere) ongewenste voorval, oftewel een Adverse Event (AE), bij een proefpersoon plaatsvinden. Om eventueel na te gaan of deze voorvallen al dan niet in verband staan met datgene wat er in de studie onderzocht wordt, moeten deze voorvallen geregistreerd worden.

5.2. Dat een ongewenst voorval heeft plaatsgevonden kan op verschillende manieren worden gerapporteerd:

- a) Spontaan door de proefpersoon.
Indien de proefpersoon een klacht spontaan meldt, wordt de klacht door de dienstdoende arts of verpleegkundige genoteerd in het brondocument (patiëntendossier), volgens de daarvoor gestelde voorschriften.
- b) Naar aanleiding van observatie door de verpleegkundige of arts.
Indien een AE wordt geobserveerd door de (bij het onderzoek betrokken) verpleegkundige of de betrokken arts wordt de observatie beschreven in het brondocument (patiëntenstatus), volgens de daarvoor gestelde voorschriften.
- c) Naar aanleiding van vragen tijdens visite.
Volgens de voorschriften in het protocol zal de dienstdoende arts of verpleegkundige een AE navragen.

Een AE wordt door de persoon aan wie het gerapporteerd wordt altijd opgenomen in het (elektronisch) patiëntendossier. Een AE moet (eventueel op een later tijdstip) óók worden opgenomen in het Case Report Form (CRF). Voor een voorbeeld van een AE formulier bij een CRF wordt verwezen naar STZ SOP VC3 'Ontwikkelen Case Report Form (CRF)'.

Indien de proefpersoon geen klachten aangeeft, wordt nagekeken in het AE-formulier of eerder genoteerde klachten van de desbetreffende proefpersoon nog actueel zijn.

Wanneer er geen (eerdere) klachten zijn, wordt dit in het patiëntendossier genoteerd. Indien eerder gemelde klachten nog actueel zijn, wordt er aan de proefpersoon gevraagd hoe de situatie op dat moment is. Dit wordt genoteerd in de patiëntenstatus.

Indien eerder gemelde klachten niet meer actueel zijn, moet dit ook in het patiëntendossier vermeld worden.

5.3. Het is de taak van de lokale hoofdonderzoeker het team te informeren over de werkwijze in geval zich een (S)AE bij een studiepatiënt voordoet. Er dient duidelijk in het patiëntendossier aangemerkt te worden wanneer een patiënt geïncludeerd wordt in een onderzoek. In geval van het voordoen van een (S)AE zullen zij hierop direct het lokale studieteam of de lokale hoofdonderzoeker moeten informeren. Tevens dient bij aanvang van het onderzoek de proefpersoon duidelijk kenbaar gemaakt te worden dat ze in geval van AE's en SAE's dit z.s.m. dienen te melden bij het lokale onderzoeksteam. De werkwijze hiertoe kan per ziekenhuis verschillen en is indien van toepassing opgenomen in de bijlage.

5.4. De investigator (of een daartoe gedelegeerd lid van het onderzoeksteam die vanuit zijn/haar beroep hiertoe bevoegd is gaat na of het ongewenste voorval (AE) volgens de definitie een érnstig ongewenst voorval (een Serious Adverse Event (SAE)) is, en tekent het SAE-formulier. Een AE is een ongewenst voorval dat géén SAE is.

5.5. Afhankelijk van het soort onderzoek kan de SAE ook een SAR, SUSAR of SADE zijn.

- 5.6.** Betreft het een SAE volgens de definitie van de CCMO, ga dan na of het óók volgens de criteria van het protocol een SAE betreft. Het kan zijn dat in het protocol (of een ander studiedocument) wordt beschreven dat bepaalde voorvallen die wel aan de SAE definitie voldoen, toch niet (onmiddellijk) aan de sponsor hoeven te worden gerapporteerd als SAE.
- 5.7.** Indien het voorval volgens de definitie én het onderzoeksprotocol een SAE betreft moet een SAE melding gedaan worden. Voor een voorbeeld van een SAE formulier wordt u verwezen naar STZ SOP VC3 'Ontwikkelen Case Report Form (CRF)'.

De arts die de SAE signaleert (is niet per se de onderzoeker) moet dit melden aan de onderzoeker. De onderzoeker is verantwoordelijk voor het invullen van het SAE formulier en het onmiddellijk versturen van de informatie naar de sponsor. Blanco SAE formulieren worden bewaard in de investigator site file van betreffende studie en eventueel op een andere afgesproken plaats, bijvoorbeeld in de studiestatus van elke patiënt die deelneemt aan het onderzoek.

Directe SAE meldingen:

- Vul SAE formulier zo volledig als op dat moment mogelijk is in; geef minimaal de aanduiding van proefpersoon middels uniek proefpersoonnummer (dus geblindeerd) aan en het voorval (indien bijlagen meegestuurd worden daarop dezelfde proefpersoonsaanduiding noteren);
- Zorg ervoor dat alle tot de persoon herleidbare gegevens verwijderd zijn in evt. bijlagen en vervang deze door het unieke proefpersoonnummer van de patiënt.
- Verzend de rapportage onmiddellijk naar de sponsor volgens afspraken in het protocol.

Vervolg rapportage SAE:

- Zodra er meer informatie bekend is na de eerste directe melding moet het SAE formulier verder (gedetailleerder) worden ingevuld voor de vervolgrapportage.

- 5.8.** Voor de verdere afhandeling van SAE door de sponsor zie de flowcharts die per type WMO-plichtig onderzoek (geneesmiddelenonderzoek; onderzoek met medische hulpmiddelen; observationeel en overig WMO-plichtig onderzoek) beschikbaar zijn op de website van de CCMO: <https://www.ccmo.nl/onderzoekers/tijdens-en-na-het-onderzoek/saes-en-susars>. Deze flowcharts geven aan welke SAE binnen welke termijn aan wie op welke wijze gemeld moeten worden.
- 5.9.** De oordelende METC en soms ook de bevoegde instantie zullen de SAE rapportages beoordelen en indien nodig het eerdere positieve oordeel herzien. Indien het oordeel wordt gewijzigd worden alle betrokken instanties en onderzoekers hierover geïnformeerd. Meldingen van SAE's in Toetsingonline worden aan toetsende METC doorgegeven.
- 5.10.** Ga binnen je eigen ziekenhuis na of de SAE ook nog gemeld moet worden bij een lokale commissie.

Voor onderzoeker-geïnitieerd geneesmiddelenonderzoek is het verplicht om een jaarlijkse veiligheidsrapportage op te stellen. De CCMO heeft daarvoor een [template](#) gemaakt.

6. Archiveren

De volgende documenten dienen gearhiveerd te worden in de Investigator site file (zie STZ SOP VL4 'Studiedossiers (Investigator Site File / Trial Master File)'):

- archiveren van alle SAE en SUSAR rapportages inclusief de communicatie met de sponsor, METC en de bevoegde instantie hieromtrent;
- in brondocument rapporteren van melding en afhandeling ervan;
- ingevulde, getekende en van een datum voorziene CRF (op de onderzoekslocatie alleen kopie).

Zie verder voor archivering STZ SOP A2 'Archiveren studie'.

7. Referenties

Richtsnoer voor Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95) inclusief addendum R2

Wet medisch onderzoek met mensen ([WMO](#))

Website van de CCMO (<https://www.ccmo.nl/>)

STZ SOP VC3: 'Ontwikkelen Case Report Form (CRF)'

STZ SOP VL4: 'Studiedossiers (Investigator Site File / Trial Master File)'

STZ SOP A2: 'Archiveren studie'

8. Literatuur

Richtsnoer voor Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95) inclusief addendum R2

Website van de CCMO (<https://www.ccmo.nl/>)

Wet medisch onderzoek met mensen ([WMO](#))

9. Bijlage(n)

9.1 Voorbeeld AE formulier

9.2 Voorbeeld Ziekte en medicatie formulier

9.3 Voorbeeld SAE formulier



9.1 Voorbeeld AE Formulier

Protocol:	(Hoofd)onderzoeker:	Onderzoekscentrum code:
Identificatiecode:	Proefpersoon initialen:	Pagina: van

Adverse Event (AE) Formulier

AE no.	Lab. (j/n)	Adverse Event*	Startdatum (dd/mm/jj) Starttijd (00:00-23:59)	Einddatum (dd/mm/jj) Eindtijd (00:00-23:59)	Actie studie medicatie 1= geen 2= gestopt 3= reductie 4= onderbroken	Overige Actie (aankruisen wat van toepassing is) 1= niets 2= medicatie nodig** 3= ziekenhuisopname/ -verlening** 4= overige (specificeren)	Intensiteit 1= mild 2= matig 3= ernstig	Uitkomst 1= herstel 2= herstel, blijvend letsel 3= AE nog aanwezig 4= overlijden** 5= niet bekend	Relatie studie medicatie 1= zeker wel 2= waarschijnlijk 3= mogelijk 4= onwaarschijnl. 5= zeker niet	Label AE	
										Verwacht? (j/n)	Ernstig? *** (j/n)
1											
2											
3											
4											
5											

* Commentaar bij AE (nummer vermelden):

** indien medicatie is voorgeschreven invullen op het medicatie formulier

*** indien ja, dan SAE rapport invullen en melden binnen 24 uur aan sponsor/verrichter

Einde studie. Datum en handtekening door onderzoeker:



9.2 Voorbeeld Ziekte en medicatie formulier

Protocol:	(Hoofd)onderzoeker:	Onderzoekscentrum code:
Identificatiecode:		Pagina: van

Ziekte en Medicatie Formulier

no.	Ziekte	Duur Ziekte Startdatum (dd/mm/jj) Einddatum (dd/mm/jj) Nog aanwezig	Medicatie (j/n)	Werkzame stof	Dosering	Duur Medicatiegebruik Startdatum (dd/mm/jj) Einddatum (dd/mm/jj) Nog aanwezig	Opmerkingen
1							
2							
3							
4							
5							

Noteer alle relevante aandoeningen vanaf de laatste 6 maanden en/of medicatiewijzigingen, anders dan de studiemedicatie, gedurende de studie. Ook bij medicatievoorschrift/-wijziging voor behandeling van een Adverse Event (AE). Een verergering van bestaande symptomen of het ontstaan van nieuwe symptomen noteren op het AE formulier.

Einde studie. Datum en handtekening door onderzoeker:



9.3 Voorbeeld SAE formulier

Protocol: _____		(Hoofd)onderzoeker: _____		Onderzoekscentrum code: _____	
Identificatiecode: _____		Pagina: 1 van 3			
Naam van de persoon die formulier heeft ingevuld: _____					
Serious Adverse Event (SAE) Report Formulier					
Patiënt geboortjaar: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> J J J J J		Lengte (cm): <input type="text"/>		Gewicht (kg): <input type="text"/>	
Ras: _____		Geslacht: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> V		Zwanger: <input type="checkbox"/> Nee <input type="checkbox"/> Ja, Maand: _____	
Was de AE Ernstig? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nee Indien Ja, dan <input checked="" type="checkbox"/> alles wat van toepassing is:		Geef de relatie met de studiemedicatie aan: *			
<input type="checkbox"/> Overlijden <input type="checkbox"/> Levensbedreigend <input type="checkbox"/> Ziekenhuisopname <input type="checkbox"/> Verlenging van ziekenhuisopname Was het een onverwachte (= ongeregistreerde) AE? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nee		<input type="checkbox"/> Blijvende invaliditeit <input type="checkbox"/> Erfelijke afwijking of geboortedefect <input type="checkbox"/> Overige		Zeker wel <input type="checkbox"/> Waarschijnlijk <input type="checkbox"/> Mogelijk <input type="checkbox"/> Onwaarschijnlijk <input type="checkbox"/> Zeker niet <input type="checkbox"/>	
Code verbroken? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nee <input type="checkbox"/> N.V.T.		Wat veroorzaakte naar uw mening de gebeurtenis?		Mogelijk Waarschijnlijk Zeker	
Intensiteit van de AE? * <input type="checkbox"/> Mild <input type="checkbox"/> Matig <input type="checkbox"/> Ernstig		<input type="checkbox"/> Gebrek aan effectiviteit onderzoeksproduct <input type="checkbox"/> Stoppen met gebruik van onderzoeksproduct <input type="checkbox"/> Bijkomende ziekte <input type="checkbox"/> Bijkomende medicatie <input type="checkbox"/> Overige: _____		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Serious Adverse Event:* Beschrijving van (S)AE (omstandigheden, symptomen, oorzaak van gebeurtenis):		In geval van ziekenhuisopname Datum van opname (dd/mm/jjjj) _____ Datum van Ontslag(dd/mm/jjjj) _____ <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		Status onderzoeksproduct:* <input type="checkbox"/> Geen verandering <input type="checkbox"/> Gestopt door AE <input type="checkbox"/> Dosisvermindering door AE <input type="checkbox"/> Onderbroken door AE <input type="checkbox"/> Gestopt wegens gebrek aan effectiviteit	
		Start symptomen Datum (dd/mm/jjjj) _____ Tijd (00:00-23:59) _____		Einde symptomen Datum (dd/mm/jjjj) _____ Tijd (00:00-23:59) _____	
		Tijdsperiode tussen laatste inname van onderzoeksproduct en start van symptomen: <input type="text"/> Dagen <input type="text"/> Uren <input type="text"/> Minuten			
		AUB een kopie van ziekenhuisrapport versturen naar:			



Afloop:* <input type="checkbox"/> Herstel <input type="checkbox"/> Herstel met blijvend letsel <input type="checkbox"/> AE nog aanwezig	<input type="checkbox"/> Overlijden <input type="checkbox"/> Onbekend	Studie verder doorlopen? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nee
---	--	--

* Deze data moet identiek zijn aan de data op het AE formulier.

Protocol:	(Hoofd)onderzoeker:	Onderzoekscentrum code:
Identificatiecode:		Pagina: 2 van 3

Serious Adverse Event (SAE) Report Formulier

Studie informatie:

- Als de proefpersoon nog andere AEs heeft gehad (ook laboratorium AEs) tijdens de studie, voeg AUB kopieën van het ingevulde AE formulier uit het CRF toe.
- Als veranderingen in laboratorium waarden relevant zijn voor deze SAE, AUB alle laboratorium waarden gedurende de studie (en evt van voor de studie) bijvoegen (indien beschikbaar).
- Voeg alle relevante verklarende en ondersteunende gegevens bij.
- Als de proefpersoon co-medicatie heeft ontvangen tijdens de studie, voeg AUB kopieën van het Ziekte en Medicatie formulier uit het CRF toe.

Medicatie (zowel studie medicatie als voor behandeling van AE)					Dagelijkse dosis	Route	Indicatie	Datum start (dd/mm/jjjj)	Datum stop (dd/mm/jjjj)	Of kruis aan indien medicatie nog niet is gestopt.
Merksnaam	Generieke naam	Doseer vorm	Dosis (sterkte)	Eenheid						
										<input type="checkbox"/>
										<input type="checkbox"/>
										<input type="checkbox"/>
										<input type="checkbox"/>
										<input type="checkbox"/>



Specificeer andere behandeling dan medicatie:

Protocol:

(Hoofd)onderzoeker:

Onderzoekscentrum code:

Proefpersooncode:

Pagina: 3 van 3

Serious Adverse Event (SAE) Report Formulier

Medische geschiedenis:

1. AUB de volgende informatie bijvoegen (kopie van CRF):

- Medische geschiedenis/operaties/allergieën
- Alcohol en nicotine gebruik

2. Is familiegeschiedenis van SAE bekend? Ja Nee

3. Is SAE eerder voorgekomen bij deze proefpersoon?

Ja Nee Onbekend

4. Is er eerder blootstelling aan een onderzoeksproduct geweest?

Ja Nee

AUB informatie bijvoegen over relevante AEs die voorkwamen in andere studies.

Commentaar:

Verblijf van proefpersoon op moment van rapportage:

Ziekenhuis Thuis Polikliniek Verpleeghuis

Verminderde SAE na stoppen onderzoeksproduct? Ja Nee N.V.T.

Is onderzoeksproduct opnieuw toegediend? Ja Nee Indien Ja, datum (dd/mm/jjjj): _____

Wijze van rapportage: Spontaan Navraag Observatie

Kwam de SAE opnieuw voor? Ja Nee Indien Ja, datum (dd/mm/jjjj): _____



<p>Onderzoeker</p> <p>Naam _____</p> <p>Adres _____</p> <p>Telefoon _____</p> <p>Datum _____</p>	<p>Handtekening / Stempel</p>	<p>Indien proefpersoon is overleden, oorzaak:</p> <p>Datum (dd/mm/jjjj) van overlijden: <input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/></p> <p>Is er een autopsie uitgevoerd? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nee Indien Ja, AUB autopsierapport bijvoegen of z.s.m. versturen naar: _____</p>
<p>Totaal aantal pagina's van dit rapport (inclusief alle bijlages):</p>		