

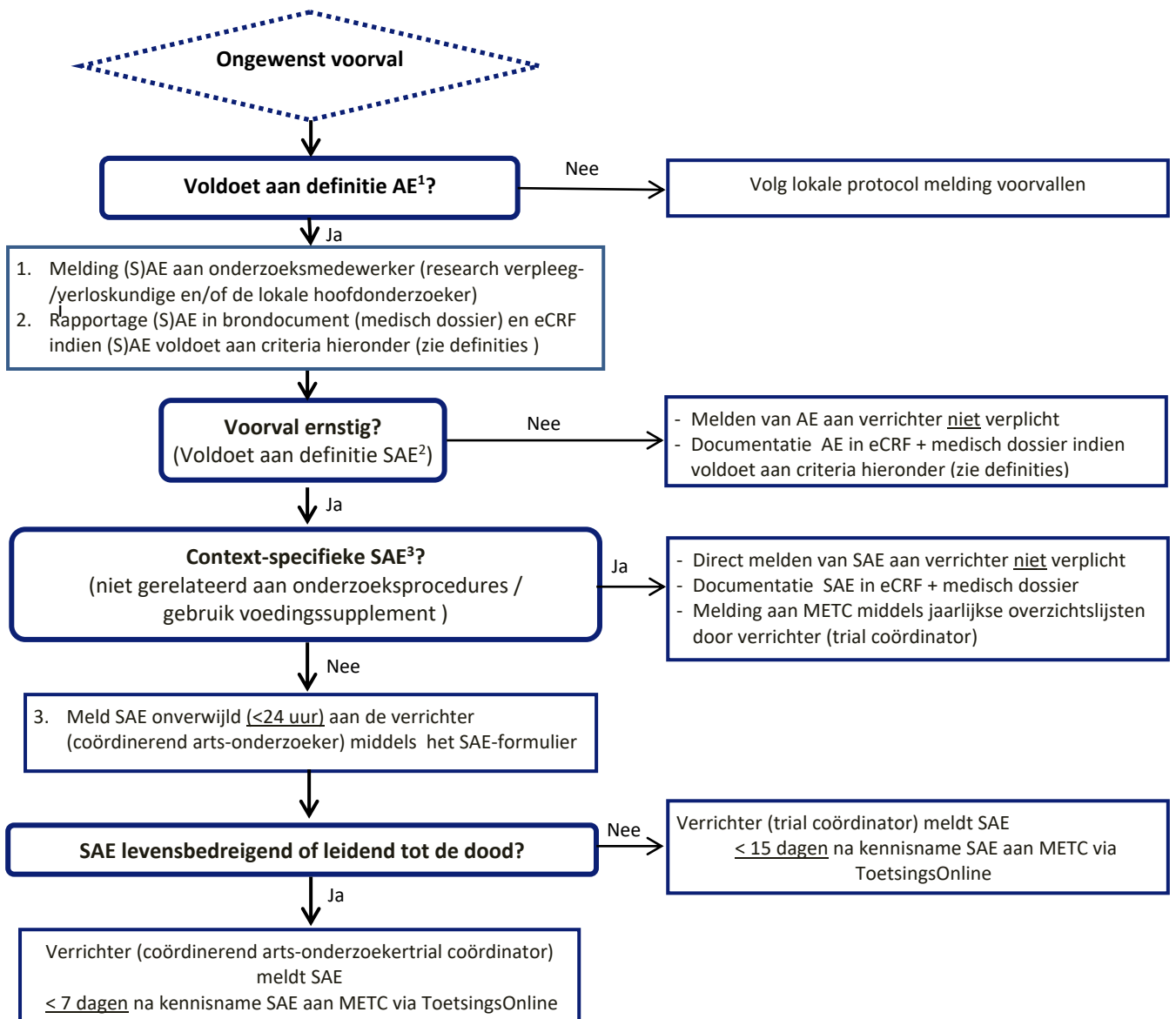


(S)AE-REPORTING PROCEDURE

Hoewel het MYPP onderzoek als een laag risicostudie is geclassificeerd, en er geen ernstige bijwerkingen worden verwacht, kan een ongewenst medisch voorval voorkomen. Deze SOP beschrijft hoe onderzoeksmedewerkers van het MYPP onderzoek moeten handelen bij een ongewenst medisch voorval. Elke onderzoeksmedewerker volgt de richtlijnen uit deze SOP. De SOP is opgesteld aan de hand van de procedure die het Erasmus Medisch Centrum (EMC) volgt en voldoet aan de Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen (WMO). Neem bij vragen of onduidelijkheden gerust contact op met de trial coördinator

(E: MYPP.trial@erasmusmc.nl / r.bout-rebel@erasmusmc.nl, T: 06 – 50094894)

Flow-chart (S)AE-reporting



Blinding zal alleen worden opgeheven als dat in het belang van de veiligheid van de proefpersoon is. Voor het melden van SAEs hoeft de blinding dus niet systematisch te worden opgeheven.

Neem bij vragen of onduidelijkheden gerust contact op met trial coördinator Rebekka Bout- Rebel (E: MYPP.trial@erasmusmc.nl / r.bout-rebel, T: 06 - 50094894)

Door de **proefpersoon gerapporteerde of door de onderzoeker of zijn staf geobserveerde** (Serious) Adverse Events **tussen randomisatie en 6 weken postpartum** moeten worden gedocumenteerd in overeenstemming met het onderzoeksprotocol en dit werkprotocol.

Adverse Event (AE)

Definitie

Adverse Event (AE) / Ongewenst voorval (art. 1 lid 1q WMO): een schadelijk verschijnsel (medisch voorval) bij een proefpersoon dat niet noodzakelijk met de onderzoeksprocedure (waaronder het gebruik van het voedingssupplement) verband houdt. Onder AEs kunnen ook abnormale laboratoriumwaarden vallen.

De volgende **Adverse Events (AEs)**¹ dienen gedocumenteerd te worden:

- Alle zwangerschapscomplicaties waaronder diabetes gravidarum, verminderde foetale bewegingen, polyhydramnion, foetale ritmestoornissen, (verdenking) foetale groeirestrictie en (verdenking) macrosomie.
- Alle ongewenste voorvallen waarvan het vermoeden bestaat dat deze een oorzakelijk verband heeft met de onderzoeksprocedures waaraan de proefpersoon is onderworpen (waaronder het gebruik van het voedingssupplement).

Alle andere ongewenste ervaringen die bij een proefpersoon optreden (bijv. lichte kneuzingen of oppervlakkige verwondingen), die niet aan de bovenstaande criteria voldoen, hoeven niet te worden gemeld.

Verantwoordelijkheden

- Lokale onderzoeksmedewerkers (research verpleeg-/verloskundige en/of de lokale hoofdonderzoeker) zijn verantwoordelijk voor rapportage van een AE in brondocumenten (het medisch dossier) en het eCRF

Definitie

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 behandeling en dat:

- dodelijk is waaronder spontane abortus (miskraam), en/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, en/of
- zich uit in een aangeboren afwijking of misvorming
- 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 heeft verwezenlijkt.

Verantwoordelijkheden

- Alle **Serious Adverse Events (SAEs)**² worden daarnaast direct na kennisname (binnen 24 uur) aan de verrichter (trial coördinator) gemeld door middel van het invullen van het SAE-formulier.
- Lokale onderzoeksmedewerkers (research verpleeg-/verloskundige en/of de lokale hoofdonderzoeker) zijn verantwoordelijk voor rapportage van een SAE in brondocumenten (het medisch dossier) en het eCRF.
- De verrichter (trial coördinator) is verantwoordelijk voor de rapportage van SAEs aan de METC Erasmus MC. Alle **SAEs**, met uitzondering van context-specifieke SAEs, worden door de verrichter versneld gemeld aan de METC Erasmus MC via de webportal ToetsingOnline.
 - SAEs die tot de dood hebben geleid of levensbedreigend zijn moeten **binnen 7 dagen** nadat de verrichter daarvan kennis heeft genomen bij de METC gemeld worden.
 - Alle overige SAEs moeten **binnen 15 dagen** nadat de verrichter daarvan kennis heeft genomen bij de METC gemeld worden.
- De verrichter (trial coördinator) is verantwoordelijk voor de rapportage van SAE's per 5 gevallen aan de DSMB. **Let op:** In het eCRF wordt specifiek naar de incidentie van primaire eindpunten van de MYPP-trial gevraagd, waaronder: diabetes gravidarum en/of , pre-eclampsie en/of premature bevalling.

Definitie

Context-specifieke SAE: Een ernstig ongewenst voorval dat inherent is aan de onderzoekspopulatie en/of setting, geen oorzakelijk verband heeft met de onderzoeksprocedures waaraan de proefpersoon is onderworpen (zoals het gebruik van het voedingssupplement) en naar verwachting gelijk verdeeld zal zijn over de beide onderzoeksgroepen. Kort gezegd komen sommige voorvallen vaak voor en hoeven derhalve niet direct gemeld te worden. De volgende SAEs worden beschouwd als context-specifiek:

- Alle SAEs die zich voordoen na inclusie (tekenen van het informed consent) maar vóórdat randomisatie en uitgifte van de voedingssupplementen heeft plaatsgevonden (bijv. late miskraam).
- Hospitalisatie van proefpersonen voor een veelvoorkomende zwangerschapscomplicatie waarvan het vermoeden bestaat dat zij niet gerelateerd is aan onderzoeksprocedures waar de proefpersoon aan onderworpen is, zoals opname voor ijzersuppletie/bloedtransfusie in verband met anemie, opname voor sedatie in verband met slaapdeprivatie, buiktrauma waarvoor foetomaternale observatie, etc.
- Hospitalisatie van proefpersonen voor indicaties niet gerelateerd aan de zwangerschap of onderzoeksprocedures waar de proefpersoon aan onderworpen is, zoals pneumonie, contusie of traumata, gastro-enteritis, etc.
- Maternale opname postpartum < 48 uur voor een veelvoorkomende peri-/postpartumcomplicatie of indicatie, zoals opname van haar kind, ruim bloedverlies waarvoor observatie, koorts postpartum, psychosociale indicaties, etc.
- Neonatale opname < 48 uur voor een veelvoorkomende, niet-levensbedreigende aandoening, waarvan het vermoeden bestaat dat deze niet gerelateerd is aan het gebruik van het voedingssupplement, zoals observatie in verband met maternaal medicatiegebruik/langdurig gebroken vliezen/meconiumhoudend vruchtwater, failure-to-thrive, icterus neonatorum, etc.

Verantwoordelijkheden

- Lokale onderzoeksmedewerkers (research verpleeg-/verloskundige en/of de lokale hoofdonderzoeker) zijn verantwoordelijk voor rapportage van een **context-specifieke SAEs**³ binnen 6 maanden in brondocumenten (het medisch dossier) en het eCRF.
- De verrichter (trial coördinator) is verantwoordelijk voor het melden van context -specifieke SAEs aan de METC door jaarlijkse overzichtslijsten (line-listings).

Het SAE-formulier is ontworpen om een passende rapportage van het event mogelijk te maken. De beschikbare velden moeten zoveel mogelijk aangevuld worden met de op het moment van rapportage beschikbare relevante informatie. **De minimaal te rapporteren informatie omvat:**

- Naam van de **hoofdonderzoeker** van de desbetreffende onderzoekslocatie.
- Het **proefpersoonnummer** en de **leeftijd** van de proefpersoon. **Let op:** Alle informatie over de proefpersoon moet in het SAE formulier worden geanonimiseerd voordat deze wordt verzonden naar de verrichter.
- Een beschrijving van de **Serious Adverse Event**.

Algemeen

De volgende algemene punten kunnen helpen bij invullen van het SAE formulier:

- Datums mogen worden opgegeven in de volgende notatie "Dag/Maand/Jaar": dd/Mmm/jjjj (bijv. 06/Apr/2015). Als de exacte datum niet bekend is, kan een gedeeltelijke datum worden opgegeven en kan de volledige datum later worden ingevuld bij follow-up.
- Na ontvangst van follow-upinformatie over een reeds gemelde SAE (bijv. na herstel van de proefpersoon), hoeft de initiële informatie niet volledig te worden herhaald op het SAE-rapportformulier, alleen informatie die het mogelijk maken om de initiële informatie op te halen (bijvoorbeeld datum van de eerste melding).
- In het geval dat correcties nodig zijn, moet in definitieve versie de juiste informatie duidelijk identificeerbaar zijn en de correctie moet de initialen bevatten van de research verpleegkundige die het heeft gewijzigd en de datum van een dergelijke wijziging.

Als algemene medische richtlijn moeten de volgende punten in overweging worden genomen:

- Een ongewenst medisch voorval moet zo eenduidig mogelijk door de onderzoeker worden vastgelegd, zo veel mogelijk in standaard terminologie en als medische diagnose in plaats van losse symptomen. Hiervoor kan o.a. gebruik gemaakt worden van MedDRA of CTCAE (5.0).
- Relevante symptomen kunnen worden beschreven in het vrije tekstveld waar naar een beschrijving van de gebeurtenis wordt gevraagd.
- Geanonimiseerde kopieën van relevante ziekenhuis documentatie (bijv. samenvatting van het ontslag), aanvullende laboratoriumresultaten, lijst van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen of therapieën, moeten als bijlagen worden verstrekt.

BETREFFENDE PROEFPERSOON:

MYPP studienummer (MYPP-trial Subject ID Code) -

Betreft:

Moeder
 (Ongeboren) kind
 Moeder en (ongeboren) kind

Leeftijd:

Onderzoekslocatie proefpersoon:

Lokale hoofdonderzoeker onderzoekslocatie:

NB. Onderstaande nummering komt overeen met het formulier dat ingevuld wordt in Toetsingsonline.

Bij de MYPP studie kunnen SAE's betrekking op de moeder, het (ongeboren) kind of op beiden betrekking hebben. Door het gebruiken van de checkboxen **moeder, (ongeboren) kind en moeder en (ongeboren) kind**, is er geen onduidelijkheid over naar wie er via het proefpersoonnummer wordt verwezen.

- **Situatie 1:** In het geval van een SAE bij de moeder, mag op het formulier de moeder als proefpersoon worden vermeldt en de ernstige gebeurtenis van de moeder (bijv. opname i.v.m. hypertensie) als de SAE. Vink '**moeder**' aan.
- **Situatie 2:** In het geval van een SAE bij het (ongeboren) kind, mag op het formulier het (ongeboren) kind als proefpersoon worden vermeld en de gebeurtenis (bijv. congenitale afwijking) als de SAE. Vink '**(ongeboren) kind**' aan.
- **Situatie 3:** In het geval van een SAE bij de moeder **én** het (ongeboren) kind, mag op het formulier de moeder **én** het (ongeboren) kind als proefpersoon worden vermeld, en de gebeurtenis (bijv. opname van de moeder i.v.m. partus immaturus en overlijden van foetus) als de SAE. Omdat de opname van de moeder i.v.m. partus immaturus en het overlijden van foetus simultaan plaatsvinden volstaat één SAE formulier. Vink '**moeder en (ongeboren) kind**' aan.
 - **Let op:** In het geval van een SAE bij de moeder **én** (ongeboren) kind zonder gelijktijdigheid (bijv. opname van moeder i.v.m. hypertensie, en een congenitale afwijking bij het (ongeboren) kind, mogen er twee aparte SAE formulieren gemaakt worden. Eén voor de opname van de moeder (**situatie 1**) en één voor de congenitale afwijking van het (ongeboren) kind (**situatie 2**).

A. Administratieve informatie

A. Administratief	
Type melding:	<input type="checkbox"/> Eerste melding <input type="checkbox"/> Follow-up <input type="checkbox"/> Final / Definitief
A5. Datum Serious Adverse Event ontdekt: Datum Serious Adverse Event gemeld:	____/____/____ (dd/mm/yy) ____/____/____ (dd/mm/yy)
A6. Heeft dit voorval gevolgen voor de veiligheid van de proefpersonen die deelnemen aan het onderzoek?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nee
A7. Het betreft een:	<input type="checkbox"/> Onverwachte uitkomst van een verwacht ernstige bijwerking <input type="checkbox"/> SAE gerelateerd aan een onderzoekshandeling/studieprocedure <input type="checkbox"/> SAE gerelateerd aan een medisch hulpmiddel <input type="checkbox"/> SAE gerelateerd aan het falen van apparatuur <input type="checkbox"/> Anders, namelijk:

Type melding

Bij het voor de eerste keer verzenden van informatie over een SAE kan het vakje 'initiële melding' worden aangevinkt, bij het melden van aanvullende informatie over een eerder verzonden SAE, kan 'vervolgrapport' worden aangevinkt. Vink het vakje final/definitief aan als de informatie van de SAE melding volledig is, en er geen aanvullende informatie meer wordt verwacht. Een voorbeeld hiervan is als er herstel heeft plaatsgevonden.

A5. Datum Serious Adverse Event ontdekt:

Vermeld hier de datum waarop de onderzoeksmedewerker heeft kennisgenomen van de SAE.

A5. Datum Serious Adverse Event gemeld:

Vermeld hier de datum waarop de onderzoeksmedewerker de SAE middels het formulier heeft gemeld aan de verrichter (trial coördinator).

Onder **A6.** en **A7.** dient de relatie tussen het voedingssupplement en het optreden van de SAE gecategoriseerd en beoordeeld te worden. Alternatieve oorzaken, zoals natuurlijk beloop van onderliggende aandoeningen, gelijktijdige therapie, en andere risicofactoren zullen ook overwogen moeten worden. Houd er rekening mee dat de MYPP-studie als een lage risicostudie is geclassificeerd, en er geen ernstige bijwerkingen worden verwacht.

C. Aanvullende opmerkingen/formulieren

C. Aanvullende opmerkingen/formulieren

Aanvullende opmerkingen:

(Overige informatie, bijvoorbeeld labwaarden of uitslagen klinische testen.)

Dit vrije tekstveld geeft een gedetailleerde beschrijving van de relevante informatie over de verloop/volgorde van gebeurtenissen, relevante onderzoeksresultaten (bijv. echo) en alle andere relevante informatie over het event. **In het geval van een moeder/kind rapport dient dit tekstveld gebruikt te worden om te specificeren welke uitkomsten (vraag B3. en vraag B5.) van toepassing zijn op de moeder, en welke uitkomsten van toepassing zijn op het (ongeboren) kind zodat hier geen onduidelijkheid over bestaat.**

Tot slot

Bewaar het originele formulier in de Investigator Site File (ISF) op de onderzoekslocatie. Verstuur het words bestand **én** PDF bestand (met handtekeningen) naar de trial coördinator. Het words bestand heeft de trial coördinator nodig om uitgebreide tekstvelden te kopiëren voor de indiening bij ToetsingOnline. Het PDF bestand wordt bewaard in de Center Master File (CMF) in het Erasmus MC Rotterdam.