**ACTION-1-studie**: Standard Operating Procedure (SOP): Non-compliance: protocol deviatie

## **Doelstelling**

ICH GCP vereist dat protocolafwijkingen worden gedocumenteerd. ICH E6 (sectie 4.5.3) stelt: "de onderzoeker, of de door de onderzoeker aangewezen persoon, moet elke afwijking van het goedgekeurde protocol documenteren en toelichten."

Het doel van deze ‘Standard Operating Procedure’ (SOP) Non-compliance is het beschrijven van de standaard procedure voor non-compliance: **protocol deviatie** bij investigator initiated onderzoek.

## **Afkortingen**

|  |  |
| --- | --- |
| CRA | Clinical Research Associate (de monitor) |
| eCRF | Electronisch Case Report Form |
| ISF | Investigator Site File |
| Non-compliance |  Afwijken van het door de toetsende METC goedgekeurd studieprotocol, de Standard Operating Procedures en de richtlijn GCP |
| NTF | Note to File |
| SOP | Standard Operating Procedures |
| TMF | Trial Master File |

## **PROTOCOL DEVIATIE: MAJOR of MINOR**

* Tijdens de uitvoering van een onderzoek kunnen de procedures of handelingen, zoals vastgelegd in het door de oordelende METC goedgekeurde studieprotocol, soms afwijken: een **protocol deviatie (**ICH E3 Q&A R1**).** ICH GCP vereist dat alle protocolafwijkingen worden gedocumenteerd en bewaard te worden in de TMF/ISF. Protocol deviaties hoeven niet bij de METC VUmc ingediend te worden.

Een **protocol deviatie** is elke ongeplande afwijking van de onderzoeksopzet of procedures zoals die in het protocol zijn gedefinieerd. Een protocol deviatie dient op basis van ernst en hun effect op de rechten, veiligheid of welzijn van de proefpersoon of op de integriteit van de resulterende gegevens geclassificeerd worden in:

1. **Important** (**MAJOR**)→ heeft **mogelijk nadelig effect** op de rechten, veiligheid, of het welzijn van de proefpersoon kan beïnvloeden, en/of de volledigheid, nauwkeurigheid en integriteit van de onderzoeksgegevens.

**MAJOR** deviaties zijn serieuze bevindingen en directe schendingen van de GCP-principes.

Mogelijke gevolgen: gegevens kunnen worden afgewezen.

Opmerking: afwijkingen die als **MAJOR** zijn geclassificeerd kunnen ook een patroon van afwijkingen zijn en/of talrijke MINOR deviaties.

1. **Not important (MINOR)** → mogelijk **GEEN** nadelig effect heeft op de rechten, veiligheid, of het welzijn van de proefpersoon, en/of de volledigheid, nauwkeurigheid en integriteit van de onderzoeksgegevens.

Mogelijke gevolgen: MINOR deviaties, kunnen een noodzaak geven tot verbetering van uitvoering en processen.

**Schematische weergave**:



**Werkwijze**:

* In het eCRF wordt geregistreerd of een afwijking van het studieprotocol een protocol deviatie betreft.
* Bij een MAJOR protocol deviatie dient, naast registratie in het eCRF, ook het formulier Formulier melden MAJOR protocol deviatie volledig ingevuld te worden.
* Een MINOR protocol deviatie wordt alleen in het eCRF geregistreerd.
* Zorg ervoor dat het Formulier melden MAJOR protocol deviatie binnen 3 weken nadat de protocol deviatie zich voordeed is getekend door de lokale hoofdonderzoeker van het betreffende ziekenhuis.
* Stuur het getekende Formulier melden MAJOR protocol deviatie binnen 3 weken naar de verrichter (dr. A.M. Wiersema).
* De verrichter (dr. A.M. Wiersema) beoordeelt het Formulier melden MAJOR protocol deviatie en bepaald de corrigerende en preventieve acties (indien van toepassing.).
* Bespreek elke protocol deviatie en de eventuele corrigerende en preventieve acties daarvan met het lokaal studieteam (indien van toepassing).
* Alle Formulieren melden MAJOR protocol deviatie worden lokaal in de ISF en centraal in de TMF gearchiveerd.
* Een log van alle opgetreden MAJOR en MINOR protocol deviaties wordt voor elke monitorvisite of een audit verkregen uit CASTOR en opgeslagen in de TMF/ISF.
* Zorg voor ondertekening van het Formulier melden MAJOR protocol deviatie door de monitor tijdens de eerstvolgende monitorvisite of mail het ingevulde formulier naar de monitor.

Zie bijlage 1 (pagina 5) voor een Overzicht potentiële Non-Compliance protocol deviaties, inclusief de ernst MAJOR / MINOR**.**

## NOTE TO FILE

Tijdens de uitvoering van een onderzoeksprotocol kan de dagelijkse praktijk soms enigszins afwijken en is een verduidelijking van een gevolgde procedure of handelwijze vereist. Echter, het is niet altijd mogelijk om relevante informatie te documenteren in een studiedocument. Als dit het geval is en als de informatie relevant is voor de interpretatie van het verloop van het onderzoek kan deze informatie worden opgenomen in een **Note to File**.

Werkwijze:

* Zorg ervoor dat relevante informatie die elders niet adequaat kan worden geregistreerd, duidelijk en volledig op de Note to File gedocumenteerd wordt;
* Bespreek de Note to File en de verdere verwerking ervan met de hoofdonderzoeker (indien van toepassing);
* Bespreek de Note to File met de betrokken personen (indien van toepassing) en onderteken met de betrokken personen en de hoofdonderzoeker de Note to File.

**Verantwoordelijkheden: verrichter**

* Een SOP Compliance: protocol deviatie opstellen.
* Opstellen van een **Note to file** en het **Formulier melden MAJOR protocol deviatie**
* Training van alle deelnemende centra op de SOP **protocol deviatie** en **Note to file.**
* Aanpassen van het studieprotocol en de SOP als nieuwe inzichten zijn verkregen.
* Beoordelen van elke MAJOR en MINOR **protocol deviatie** en zo nodig bespreken in het DLZ studieteam en zo nodig met de lokale hoofdonderzoeker deelnemend studieteam.
* Formuleren van corrigerende en preventieve acties naar aanleiding van **protocol deviatie** (indien van toepassing).
* Instrueren van de lokale hoofdonderzoeker over te nemen corrigerende acties (indien van toepassing).
* Alle MAJOR **protocol deviaties** registreren in het eCRF CASTOR. Registreer:
* Datum protocol deviatie;
* Datum door verrichter ontvangen of gesignaleerde melding protocol deviatie;
* Categorie protocol deviatie: MAJOR of MINOR;
* Omschrijving van de protocol deviatie;
* Typering van de protocol deviatie: zie overzicht ‘Potential non-compliance protocol deviatie (pagina 5);
* Eventuele correctieve en preventieve acties.
* Een log van alle **MAJOR** en **MINOR protocol deviaties** wordt verkregen uit het eCRF CASTOR. Op dit log staan bovenstaande categorieën vermeld incl. per protocol deviatie het studienummer van de proefpersoon.
* Archiveren van het **Formulier melden MAJOR protocol deviatie** in de TMF.
* Voor een monitorvisite of audit verstrekken van een uitdraai van alle **MAJOR en MINOR** protocol deviaties uit het e CRF CASTOR aan de lokale hoofdonderzoeker voor opslag in de lokale ISF.

**Verantwoordelijkheden: lokale hoofdonderzoeker**

* Trainen van alle leden van het studieteam op het studieprotocol en de procedure **protocol deviatie.**
* Ondertekenen van het **Formulier melden MAJOR protocol deviatie,** maar kan dit delegeren naar een andere arts.
* Uitvoeren van corrigerende acties (indien van toepassing) en aftekenen op het **Formulier melden MAJOR protocol deviatie**
* Instrueren van het studieteam naar aanleiding van corrigerende of preventieve acties naar aanleiding van een **protocol deviatie.**
* Opslag van alle ingevulde **Formulieren melden MAJOR protocol deviatie** in de ISF.
* Opslag van de een uitdraai van alle in CASTOR EDC geregistreerde **MAJOR en MINOR** protocol deviaties in de ISF.

**Contactgegevens**

* Dr. A.M. Wiersema, projectleider, 06-53444515 of 0229 – 208206 of arno@wiersema.nu
* Drs. L. C. Roosendaal, onderzoeker, 06-11705310 of l.c.roosendaal@westfriesgasthuis.nl.

**CRA / monitor**:

* S. van Nierop, monitor, email: s.vannierop@juliusclinical.com
* S. van Rossum, monitor, email: s.vanrossum@westfriesgasthuis.nl

**Bijlage 1**: Overzicht potentiële Non-Compliance protocol deviaties.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Non-Compliance Category**  | **Example of Potential Non-Compliance** | **Non-Compliance Severity**  |
| **HMS Malfunction** | In the ACT group (no ACT measurements) possible. | Minor |
|  | ACT <200 sec. after 5 minutes. Attending surgeon decides not to apply another heparin dose. After 30 minutes, next ACT measurement is performed and protocol is rightly applied. | Minor |
| Administration of Heparin / Protamine | No heparin at all administered. | Major |
| If patient is randomized in the 5 000 IU group and the attending surgeon decides to administer another dose of heparin. | Minor |
| If ACT is higher than 180 sec. at end of surgery and no protamine is administered. | Minor |
| Any other deviation *in the amount of protamine* administered other than protocol instructs. | Minor |
| **Inclusion /****exclusion criteria** | During surgery AAA appears to be mycotic or inflammatory. | Major |
| During surgery an aorto-caval fistula or an aorto-enteric fistula appears to be present. | Major |
| **Informed consent** | ICF not signed before the first procedure (first ICF to be signed by subject); Missing ICF from file | Major |
| ICF not dated by subject/site | Minor  |
| Incorrect version signed by the subject | Minor  |
| Signed ICF not in site file/lost | Major |
| **Safety** | Failure to report SAE to sponsor (either late or not at all). | Major |
| **Training/ Delegation** | Procedures performed by individuals not included in the Site Signature and Delegation of Responsibilities Logs, without completing appropriate project specific training.  | Minor |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Scheduled****surveys** | Survey not completed by subject after reminder. | Minor/ Major  |
| **Other** | Any other protocol deviation labelled as such by ACTION-1 PI and co-PI (AW en VJ)  | Minor/ Major |