**ACTION-1-Studie**: Standard Operating Procedure (SOP): Non-Compliance: Prüfplanabweichung

## **Zielsetzung**

ICH GCP verlangt, dass Prüfplanabweichungen dokumentiert werden. ICH E6 (Abschnitt 4.5.3) besagt: „Der Prüfarzt oder die vom Prüfarzt beauftragte Person muss jede Abweichung vom genehmigten Prüfplan dokumentieren und erläutern."

Der Zweck dieser Standard-Vorgehensweisen (SOP) Non-Compliance (Nichteinhaltung) besteht darin, das Standardverfahren für eine Non-Compliance zu beschreiben: **Prüfplanabweichung** in der vom Prüfarzt initiierten Forschung.

## **Abkürzungen**

|  |  |
| --- | --- |
| CRA | Clinical Research Associate (der Monitor) |
| eCRF | Electronisch Case Report Form (Elektronisches Fallberichtsformular) |
| ISF | Investigator Site File (Studienakte der Prüfstelle) |
| Non-compliance (Nichteinhaltung) |  Abweichung vom Prüfplan, der von der überprüfenden METC genehmigt wurde, die  Standard-Vorgehensweisen und die GCP-Richtlinie |
| NTF | Note to File (Hinweis zur Datei) |
| SOP | Standard Operating Procedures (Standardablauf) |
| TMF | Trial Master File (Studienstammdatei) |

## **PRÜFPLANABWEICHUNG: MAJOR oder MINOR (schwerwiegend oder geringfügig)**

* Während der Durchführung einer Studie können die Vorgehensweisen oder Handlungen, die in dem von der METC genehmigten Prüfplan festgelegt sind, manchmal abweichen: eine **Prüfplanabweichung (**ICH E3 Q&A R1).ICH GCP verlangt, dass alle Prüfplanabweichungen dokumentiert und im TMF/ISF aufbewahrt werden. Prüfplanabweichungen müssen nicht bei der METC VUmc eingereicht werden.

Eine **Prüfplanabweichung** ist jede ungeplante Abweichung vom Studiendesign oder den Verfahren, die im Prüfplan festgelegt sind. Eine Prüfplanabweichung muss nach ihrem Schweregrad und dessen Auswirkung auf die Rechte, Sicherheit, das Wohlbefinden des Probanden oder auf die Integrität der resultierenden Daten eingestuft werden:

1. **Important** (**MAJOR**) → **kann** **sich möglicherweise nachteilig** auf die Rechte, Sicherheit oder das Wohl des Probanden und/oder die Vollständigkeit, Genauigkeit und Integrität der Studiendaten auswirken.

**MAJOR-**Abweichungen sind schwerwiegende Erkenntnisse und direkte Verstöße gegen die GCP-Prinzipien.

Mögliche Folgen: Daten können abgelehnt werden.

Hinweis: Bei den als **MAJOR** eingestuften Abweichungen kann es sich auch um ein Muster von Abweichungen und/oder zahlreiche MINOR-Abweichungen handeln.

1. **Not important (MINOR)** → möglicherweise **KEINE** nachteilige Auswirkung auf die Rechte, Sicherheit oder das Wohl des Probanden und/oder die Vollständigkeit, Genauigkeit und Integrität der Studiendaten.

Mögliche Folgen: MINOR-Abweichungen, können einen Verbesserungsbedarf der Ausführung und der Verfahren ergeben.

 **Vorgehensweise**:

* Das eCRF hält fest, ob es sich bei einer Abweichung vom Prüfplan um eine Prüfplanabweichung handelt.
* Im Falle einer MAJOR-Prüfplanabweichung muss zusätzlich zur Registrierung im eCRF auch das Formular „Meldung einer MAJOR-Prüfplanabweichung“ vollständig ausgefüllt werden.
* Eine MINOR-Prüfplanabweichung wird nur im eCRF erfasst.
* Sorgen Sie dafür, dass das Formular „Meldung einer MAJOR-Prüfplanabweichung“ innerhalb von 3 Wochen nach Auftreten der Prüfplanabweichung vom Hauptprüfer vor Ort des betreffenden Krankenhauses unterzeichnet wird.
* Senden Sie das unterschriebene Formular „Meldung einer MAJOR-Prüfplanabweichung“ innerhalb von 3 Wochen an den Ausrichter (Dr. A.M. Wiersema).
* Der Ausrichter (Dr. A.M. Wiersema) überprüft das Formular „Meldung einer MAJOR-Prüfplanabweichung“ und bestimmt die Korrektur- und Vorbeugungsmaßnahmen (falls zutreffend).
* Besprechen Sie jede Prüfplanabweichung und deren mögliche Korrektur- und Vorbeugemaßnahmen mit dem lokalen Studienteam (falls zutreffend).
* Alle Formulare, die MAJOR-Prüfplanabweichungen melden, werden lokal im ISF und zentral im TMF archiviert.
* Ein Protokoll aller festgestellten MAJOR- und MINOR-Prüfplanabweichungen wird von CASTOR für jeden Monitorbesuch oder jedes Audit eingeholt und im TMF/ISF gespeichert.
* Gewährleisten Sie, dass das Formular „Meldung einer MAJOR-Prüfplanabweichung“ vom Monitor während des nächsten Monitorbesuchs unterschrieben wird oder senden Sie das ausgefüllte Formular an den Monitor.

Siehe Anhang 1 (Seite 5) für eine Zusammenfassung möglicher Abweichungen vom Prüfplan, einschließlich Schweregrad MAJOR/MINOR**.**

## NOTE TO FILE

Während der Durchführung eines Studienprüfplans kann die tägliche Praxis manchmal leicht abweichen und eine Klärung eines Verfahrens oder einer Vorgehensweise erfordern. Es ist jedoch nicht immer möglich, relevante Informationen in einem Studiendokument zu dokumentieren. Wenn dies der Fall ist und die Information für die Interpretation des Studienverlaufs relevant ist, kann sie in einer **Note to File** aufgenommen werden.

Vorgehensweise:

* Stellen Sie sicher, dass relevante Informationen, die an anderer Stelle nicht ausreichend erfasst werden können, eindeutig und vollständig in der „Note to File“ dokumentiert werden;
* Besprechen Sie die „Note to File“ und ihre weitere Bearbeitung mit dem Hauptprüfer (falls zutreffend);
* Besprechen Sie die „Note to File“ mit den beteiligten Personen (falls zutreffend) und unterzeichnen Sie die „Note to File“ mit den beteiligten Personen und dem Hauptprüfer.

**Zuständigkeiten: Ausrichter**

* Eine SOP-Compliance: Prüfplanabweichung erstellen.
* Erstellen einer **Note to file** und des Formulars „**Meldung einer MAJOR-Prüfplanabweichung**“
* Schulung aller teilnehmenden Zentren zur SOP-**Prüfplanabweichungen** und **Note to file.**
* Anpassung des Studienprotokolls und der SOP, wenn sich neue Erkenntnisse ergeben.
* Beurteilung jeder MAJOR- und MINOR**-Prüfplanabweichung** und diese bei Bedarf im DLZ-Studienteam und mit dem lokalen Hauptprüfer des teilnehmenden Studienteams, sofern notwendig, besprechen.
* Formulieren von Korrektur- und Vorbeugemaßnahmen als Reaktion auf **Prüfplanabweichungen** (falls zutreffend).
* Einweisung des Hauptprüfers vor Ort, über die zu ergreifenden Korrekturmaßnahmen (falls zutreffend).
* Ein Protokoll aller **MAJOR**- und **MINOR-Prüfplanabweichungen** wird aus dem eCRF CASTOR bezogen. In diesem Protokoll werden die oben genannten Kategorien einschließlich der Studiennummer des Probanden je Prüfplanabweichung aufgeführt.
* Archivieren des **Formulars „Meldung einer MAJOR-Prüfplanabweichung“** im TMF.
* Vor einem Monitorbesuch oder Audit einen Ausdruck aller **MAJOR- und MINOR**-Prüfplanabweichungen aus dem e CRF CASTOR dem Hauptprüfer vor Ort, zur Ablage im lokalen ISF zur Verfügung stellen.

**Zuständigkeiten: Hauptprüfer vor Ort:**

* Das Schulen aller Mitglieder des Studienteams zum Prüfplan und zur Vorgehensweise bei einer **Prüfplanabweichung.**
* Unterschreiben des **Formulars „Meldung einer MAJOR-Prüfplanabweichung“,** dies kann aber auch an einen anderen Arzt delegiert werden.
* Ausführen von Korrekturmaßnahmen (falls zutreffend) und Abzeichnen des **Formulars „Meldung einer MAJOR-Prüfplanabweichung“**.
* Anweisung des Studienteams aufgrund von Korrektur- oder Präventivmaßnahmen als Reaktion auf eine **Prüfplanabweichung.**
* Archivieren aller **Formulare „Meldung einer MAJOR-Prüfplanabweichung“** im ISF.
* Aufbewahrung eines Ausdrucks aller im CASTOR EDC registrierten **MAJOR- und MINOR**-Prüfplanabweichungen im ISF.
* Erfassen aller MAJOR-Prüfplanabweichungenim eCRF CASTOR. Registrieren:
* Datum der Prüfplanabweichung;
* Datum der vom Ausrichter erhaltenen oder signalisierten Meldung einer Prüfplanabweichung;
* Kategorie Prüfplanabweichung: MAJOR oder MINOR;
* Beschreibung der Prüfplanabweichung;
* Charakterisierung der Prüfplanabweichung: siehe Übersicht „Potenzielle Non-Compliance-Prüfplanabweichung“ (Seite 5);
* Mögliche Korrektur- und Vorbeugemaßnahmen.

**Kontaktangaben**

* Dr. A.M. Wiersema, Projektleiter, +31 6 53444515, +31 229 208206 oder arno@wiersema.nu
* Drs. L. C. Roosendaal, Prüfarzt, +31 6 11705310 oder l.c.roosendaal@dijklander.nl.
* Drs. M. Hoebink, Prüfarzt, 06-38317529 oder m.hoebink@dijklander.nl

**CRA/Monitor**:

* S. van Nierop, Monitor, E-Mail: s.vannierop@juliusclinical.com
* S. van Rossum, Monitor, E-Mail: s.vanrossum@westfriesgasthuis.nl

**Anhang 1**: Übersicht über mögliche Non-Compliance-Prüfplanabweichungen

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Non-Compliance Category (Nicht-Konformität Kategorie)**  | **Example of Potential Non-Compliance (Beispiel für eine mögliche Nichtkonformität)** | **Non-Compliance Severity (Schweregrad der Nichteinhaltung)**  |
| **HMS Malfunction (HMS-Fehlfunktion)** | In der ACT-Gruppe (keine ACT-Messungen) möglich. | Minor |
|  | ACT < 200 Sek. nach 5 Minuten. Der behandelnde Chirurg entscheidet, keine weitere Heparindosis zu verabreichen. Nach 30 Minuten wird die nächste ACT-Messung durchgeführt und der Prüfplan wird richtig angewendet. | Minor |
| Verabreichung von Heparin/Protamin | Es wird überhaupt kein Heparin verabreicht. | Major |
| Wenn der Patient in die 5 000-I.E.-Gruppe randomisiert wurde und der behandelnde Chirurg beschließt, eine weitere Heparindosis zu verabreichen. | Minor |
| Wenn der ACT-Wert am Ende der Operation höher als 180 Sek. ist und kein Protamin verabreicht wird. | Minor |
| Jede andere Abweichung *bei der Menge des* verabreichten *Protamins*, anders als im Prüfplan angegeben. | Minor |
| **Informed consent (Einwilligungserklärung)** | ICF nicht vor der ersten Prozedur unterschrieben (erste ICF, die vom Probanden unterschrieben werden muss); Fehlende ICF in der Datei | Major |
| ICF nicht nach Thema/Prüfstelle datiert | Minor  |
| Falsche Version vom Probanden unterschrieben | Minor  |
| Unterschriebene ICF nicht in der Prüfstellendatei/verloren | Major |
| **Safety (Sicherheit)** | Versäumnis, SAE an den Sponsor zu melden (gar nicht).  | Major |
| Versäumnis, SAE an den Sponsor zu melden (nicht in 24 Stunden).  | Minor |
| **Training/ Delegation (Schulung/Delegation)** | Verfahren, die von Personen durchgeführt werden, die nicht in den Protokollen der Prüfstellenunterschrift und Delegation von Verantwortlichkeiten aufgeführt sind, ohne entsprechende projektspezifische Schulungen zu absolvieren.  | Minor |
| **Other (Sonstiges)** | Jede andere Prüfplanabweichung, die vom Hauptprüfer der ACTION-1 und seinem Vertreter (AW und VJ) als solche gekennzeichnet ist.  | Minor/Major |