

Protocol deviaties

Uitleg, aandachtspunten en template voor het omgaan met
protocol deviaties



Opgesteld door: Francisca Samson en Aarti Mulder - Jibodh, DORP

De volgende partijen hebben bijgedragen aan dit document:

Else Meijer (NKI – AvL), Marianne Linkels en Elise van Pinxten - Orsouw (RadboudUMC)

Proclaimer

De informatie in dit document is met de grootst mogelijke zorg en aandacht samengesteld door experts uit verschillende disciplines en samengebracht en ter beschikking gesteld vanuit DORP. Bij het samenstellen van de informatie is gebruik gemaakt van verschillende bronnen. Er is rekening gehouden met de op het moment van plaatsen geldende wet- en regelgeving en ethische kaders, en de interpretatie daarvan door de personen en/of organisaties die bijdragen aan DORP. We doen ons uiterste best om alle informatie juist en volledig weer te geven. Komt u desondanks toch iets tegen dat niet correct is of verouderd, dan stellen wij uw reactie bijzonder op prijs.

Inhoud

1	Inleiding.....	2
1.1	Terminologie	3
2	Registratie en rapportage.....	3
2.1	Rol van de monitor en centraal datamanager	4
3	Aandachtspunten.....	4
4	Template protocol deviatie formulier.....	6
5	Template deviatie log formulier.....	7

1 Inleiding

Het uitgangspunt bij het doen van klinisch wetenschappelijk onderzoek is dat het protocol gevolgd wordt. Op die wijze is gegarandeerd dat de verzamelde data betrouwbaar en reproduceerbaar is en dat de veiligheid en privacy van de proefpersonen gewaarborgd wordt. Echter, de realiteit is dat het soms voorkomt dat het protocol op bepaalde aspecten niet gevolgd wordt of dat er zich omstandigheden voordoen waardoor men van het protocol afwijkt. Deze afwijkingen van het protocol worden **protocol deviaties** genoemd. Protocol deviaties worden gedurende de studie genoteerd en geclassificeerd. Afhankelijk van de classificatie volgen er acties die moeten worden ondernomen.

In dit document worden handvatten gegeven over wat er verstaan wordt onder protocol deviaties, hoe deze geclassificeerd kunnen worden, welke acties eruit kunnen volgen en hoe je ze kunt verzamelen en registreren.

De term protocol violations is ook een gebruikte term in klinisch onderzoek. In de praktijk worden de termen violation en deviation vaak door elkaar gebruikt. ICH – GCP adviseert om de term violation enkel te gebruiken als er bewust wordt afgeweken van de handelingen die beschreven staan in het studieprotocol, ook wel protocol waiver¹ genoemd. Een deviation is een niet-geplande afwijking, maar door omstandigheden niet-uitgevoerde handeling.

De ICH - GCP stelt vast dat de aanwezigheid van systemen waarmee je protocol deviaties kan melden en vervolgens uitzonderingen binnen je protocol kan creëren niet toegestaan zijn conform GCP (bron EMA).

1.Bron: international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-5.pdf

1.1 Terminologie

Er worden verschillende termen en classificaties gebruikt voor protocol deviaties. Het meest gangbaar is om ze te verdelen in 2 groepen:

- 'Major protocol deviations', ook wel 'critical' of 'important' genoemd
- 'Minor protocol deviations', ook wel 'non-important protocol deviations' genoemd

Het onderscheid minor en major wordt gemaakt door te monitoren of

- ✓ de veiligheid van de deelnemer in het geding is bij een afwijking van het protocol
- ✓ een afwijking van het protocol effect heeft op studiedata
- ✓ een afwijking van het protocol effect heeft op de gegeven toestemming van een deelnemer

Voorbeelden van major deviations zijn:

- Afwijkende in- en exclusie criteria voor deelname aan klinisch onderzoek
- Afwijking van het protocol waardoor een deelnemer niet meer kan participeren in het onderzoek

Voorbeelden van minor deviations zijn:

- Bloedafnames die bijvoorbeeld op een farmacokinetiek-dag niet allemaal binnen de gestelde tijd afgenomen zijn
- Deelnemers die een afspraak niet volgens protocol kunnen nakomen

Note to file

In de praktijk ontstaat er weleens verwarring tussen een note to file en een protocol deviatie. Een note to file is echter een document, gericht op de logistieke administratie en het bijhouden van de studiedocumenten waar een protocol deviatie gaat over het inhoudelijk afwijken van het protocol en de veiligheid van een deelnemer en integriteit van de data. Voorbeeld van een note to file: een ontbrekend BROK certificaat van onderzoeker/hoofdonderzoeker omdat deze nog gehaald moet worden terwijl de studie al gestart is.

Is dit wel een protocol deviatie?

Ook komt het soms voor dat er twijfel ontstaat over of een ontstane situatie een protocol deviatie is. In dit geval is het raadzaam om contact op te nemen met de CRA/monitor of een contactpersoon bij de sponsor van de klinische studie. In veel gevallen kunnen deze personen ondersteunen of samen kijken welke vervolgstappen gewenst en/of nodig zijn.

2 Registratie en rapportage

Protocol deviaties kunnen op een formulier worden geregistreerd door het studieteam, maar komen in de meeste gevallen pas naar voren tijdens een monitorvisite. De monitor is dan degene die het formulier invult en de inschaling bepaalt. De hoofdonderzoeker (PI) van de studie controleert daarna de ingevulde formulieren en inschalingen en tekent af bij akkoord. Op een protocol deviatie formulier kun je

informatie en toelichting kwijt en deze kun je eventueel meesturen met overige rapportages. Een nadeel is dat je geen totaaloverzicht van alle deviaties in de studie hebt omdat deze lokaal per centrum worden geregistreerd.

Voor een totaaloverzicht is een protocol deviatie log meer geschikt. Bij farmaceutische bedrijven en CROs wordt meestal gebruik gemaakt van een Clinical Trial Management Systeem (CTMS), met daarin ook de optie om centraal protocol deviaties te registreren en te categoriseren.

Als alternatief kan hiervoor gebruik gemaakt worden van een Excel bestand met voor-gedefinieerde kolommen die grotendeels dezelfde inhoud vragen als de items op een formulier maar wat over het algemeen beknopter wordt ingevuld.

2.1 Rol van de monitor en centraal datamanager

Monitors voeren tegenwoordig in de meeste gevallen geen 100% monitoring uit. Dat betekent dat er wellicht protocol deviaties zullen zijn die niet opgemerkt worden. Dat kan ook betekenen dat je bij kleine, schijnbaar minder belangrijke, protocol deviaties de neiging hebt deze niet te rapporteren in een formulier of op een log. Terwijl die deviatie zich bij meerdere deelnemers in de studie voor kan doen en daardoor alsnog een belangrijke deviatie wordt. Dit kan ondervangen worden door dit te benoemen tijdens bijvoorbeeld een initiatievisite en wat de essentie is van met melden van protocol deviaties. Het studieteam is dan beter geïnformeerd over eventuele consequenties.

Bij het signaleren van protocol deviaties moet de centrale datamanager niet vergeten worden. Als er data cleaning door een centrale datamanager uitgevoerd wordt, kan deze datamanager protocol deviaties signaleren. Dit kan individuele patiënten betreffen waarbij bijvoorbeeld visiteschema's niet gevolgd worden maar ook een bepaald assessment dat volgens protocol uitgevoerd had moeten worden maar structureel niet gedaan wordt. Het heeft daarom de voorkeur dat de monitor en centrale datamanager korte lijntjes met elkaar hebben en misschien wel gezamenlijk verantwoordelijk zijn voor het protocol deviatie log.

3 Aandachtspunten

Omdat het volgen van het studieprotocol in de praktijk soms lastiger uitvoerbaar is voor een deelnemend centrum dan voor het initiërende centrum, volgen hieronder een aantal aandachtspunten en tips voor wat betreft protocol deviaties:

- Een korte paragraaf opnemen in het protocol over wat er moet gebeuren bij het optreden van protocol deviaties kan voor deelnemende instellingen een houvast zijn voor de procedure die gevolgd moet worden. Vermeld hier dan ook de rol van bijvoorbeeld een monitor en/of centraal datamanager.
 - Door een regelmatige check van een centraal datamanager kunnen protocol deviaties bijvoorbeeld op tijd opgemerkt worden en in toekomst vermeden worden.

- Het inzien van een deviatie log voor de opgetreden protocol deviaties helpt een monitor weer bij het aankaarten van wellicht herhaaldelijke deviaties die dan besproken en vermeden kunnen worden.
- Uit ervaring blijkt de opzet van een studieteam bepalend voor de uitvoering. Als dit een hoofdonderzoeker zonder studietoelating (PhD – student) is, dan is het belangrijk om te zorgen dat er een research verpleegkundige betrokken is bij de studie voor de logistiek en uitvoering.
- Regelmatig contact tussen hoofdonderzoeker/ studietoelating/ monitor/ centraal datamanager is van toegevoegde waarde. In sommige centra zijn het de monitors die een classificatie aan de deviatie geven samen met de studietoelating met uiteindelijke goedkeuring van de hoofdonderzoeker.
- In de fase van de totstandkoming van het protocol moet al nagedacht worden over onderwerpen/handelingen die mogelijk niet voor alle centra op dezelfde manier uitvoerbaar zijn. Het beschikbaar stellen van trainingen of hulpmiddelen tijdens de initiële bezoeken binnen verschillende instellingen, of een aanspreekpunt, kan helpen in het voorkomen van protocol deviaties.
- Als er een gedeelte standaard zorg is binnen de studie, is er uit ervaring gebleken dat er vaker minor deviaties voorkomen omdat de standaard zorg binnen verschillende instellingen op een andere manier uitgevoerd worden. Heldere communicatie vooraf hierover met deelnemende centra naast het protocol helpen in het voorkomen hiervan.

4 Template protocol deviatie formulier

Datum protocol deviatie dd/mm/jjjj	Deviatie gemeld bij de METC/elders? Ja/Nee	Deelnemer ID
Protocolacronym inclusief METC nummer	Protocol deviatie nummer (zie protocol deviatie log)	Naam van de site
Omschrijving protocol deviatie	Is de veiligheid van deelnemers in het geding met deze deviatie? Licht toe.	
Minor/Major	Heeft de deviatie betrekking op meerdere sites?	
Actie ondernomen? Zo ja, welke	Wat zijn de consequenties van deze deviatie en ondernomen acties?	
Naam Melder	E-mailadres	
Datum dd/mm/jjjj	Telefoonnummer	
Handtekening		
Naam hoofdonderzoeker	Email-adres	
Datum dd/mm/jjjj	Telefoonnummer	
Handtekening hoofdonderzoeker		

5 Template deviatie log formulier

Protocol naam

Protocol nummer

Protocol deviatie nummer	Deelnemers ID	Datum protocol deviatie	Minor/Major deviatie	Datum melding	Email adres contactpersoon	Naam en handtekening melder



Een tip is om bovenstaande tabel bijvoorbeeld te maken in Excel zodat er gefilterd kan worden op centrum/ protocol deviatie/Major/Minor en daarmee dus in 1 oogopslag waargenomen kan worden waar issues lopen op studie niveau.