

<b>Titre</b>	<b>Gestion des déviations de protocole lors d'un Essai clinique</b>
<b>Pages</b>	10
<b>Date d'entrée en vigueur</b>	10-déc-2024

### Approbation du MON

<b>Nom et titre</b>	<b>Signature</b>	<b>Date (jj-mmm-aaaa)</b>
<b>Dominique J. Favreau</b> Directeur adjoint - Recherche Direction de l'enseignement, de la recherche et de l'innovation		29 octobre 2024
<b>Dre Luigina Mollica</b> Cogestionnaire médicale - Recherche clinique Direction de l'enseignement, de la recherche et de l'innovation		29 OCT 2024

### 1. Objectif

Ce mode opératoire normalisé (MON) décrit le processus pour la gestion des déviations de protocole, c'est-à-dire pour documenter, évaluer et déclarer les déviations au Promoteur/Chercheur-promoteur et au Comité d'éthique de la recherche (CÉR), lors de la conduite d'Essais cliniques au sein du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Est-de-l'Île-de-Montréal (CIUSSS-EMTL).

### 2. Portée

Ce MON s'adresse aux Chercheurs responsables et à tout le personnel œuvrant en recherche clinique. Selon les Bonnes pratiques cliniques (BPC), ceux-ci ont le devoir de réaliser les Essais cliniques conformément au Protocole approuvé par le CÉR et tout écart au Protocole doit être documenté en tant que déviation de protocole.

### 3. Définition(s)

Pour consulter la liste complète des acronymes et définitions utilisés dans les MON, se référer aux documents « ACRONYMES ET SIGNIFICATIONS » et « DÉFINITIONS » disponibles avec les MON en version électronique. Ces documents sont mis à jour en continu.

**3.1. Déviation de protocole :** Désigne un changement, une divergence ou une variation par rapport à la conception ou aux procédures de l'Essai clinique définies dans le Protocole (CIH E3 - Foire aux questions E3(R1)).

3.1.1. Les déviations de protocole peuvent être liées au Protocole ou aux documents référencés dans le protocole (par exemple, le manuel de laboratoire, le manuel de pharmacie, etc.).

3.1.2. Les déviations de protocole peuvent être majeures ou mineures (voir section 5.2.1.6).

3.1.3. Les déviations de protocole sont des cas imprévus de non-conformité au Protocole. Par exemple, lorsque le Chercheur responsable (ou son délégué) n'a pas effectué les tests ou les examens requis par le Protocole ou lorsque les Participants ne se présentent pas aux visites prévues selon les exigences du Protocole.

3.1.4. Les déviations de protocole incluent aussi les exceptions au protocole initiées, sans l'approbation préalable du CÉR, dans le but d'éliminer un danger immédiat apparent pour un/des Participant(s) d'un Essai clinique.

**3.2. Plan CAPA :** Document qui contient une série de mesures qui permet de corriger une non-conformité dans l'immédiat, de déterminer la cause de cette non-conformité et de développer/implanter des mesures qui préviennent l'occurrence de cette non-conformité.

3.2.1. **Non-conformité :** Un écart partiel ou entier par rapport à une exigence.

3.2.2. **Action corrective (« CA » est l'acronyme du terme en anglais « Corrective action »):** Action visant à éliminer la cause d'une non-conformité ou d'une autre situation indésirable détectée. Une action corrective est entreprise pour empêcher la réapparition d'une non-conformité (ISO 9000:2015) (action réactive).

3.2.3. **Action préventive (« PA » est l'acronyme du terme en anglais « Preventive action »):** Action visant à éliminer la cause d'une non-conformité potentielle ou d'une autre situation potentielle indésirable. Une action préventive est entreprise pour empêcher l'occurrence d'une non-conformité (ISO 9000:2015) (action proactive).

#### 4. Responsabilité(s)

##### 4.1. Le Chercheur responsable est responsable :

4.1.1. De s'assurer que l'Essai clinique est mené conformément aux BPC, aux exigences réglementaires applicables et de respecter le Protocole approuvé par le Promoteur/Chercheur-promoteur, le CÉR et par les organismes réglementaires.

4.1.2. De s'assurer que le personnel impliqué dans l'Essai clinique a les qualifications requises et qu'il est adéquatement formé et informé sur le Protocole, le Produit de recherche ainsi que les tâches et fonctions qui lui sont déléguées. (CIH/BPC 4.2.4)

4.1.3. Documenter toutes les déviations de protocole qui se sont produites lors d'un Essai clinique.

4.1.4. D'évaluer la criticité des déviations de protocole d'un Essai clinique.

4.1.5. De compléter un plan CAPA en lien avec les déviations de protocole lorsque requis.

4.1.6. De déclarer les déviations de protocole au Promoteur/Chercheur-promoteur.

4.1.7. De déclarer les déviations de protocole au CÉR selon ses exigences de déclaration.

- 4.1.8. De faire une surveillance globale des déviations qui se sont produites lors d'un Essai clinique.

## 5. Procédure(s)

### 5.1. Identifier les déviations de protocole

- 5.1.1. Le Chercheur responsable et le personnel de recherche clinique délégué identifient les déviations de protocole au fur et à mesure qu'elles se produisent au cours de l'Essai clinique en vérifiant le Protocole et les documents référencés dans le protocole de l'Essai clinique pour valider s'il y a eu déviation ou pas.

Note : Les Protocoles prévoient généralement des fenêtres de visite établies pour l'achèvement des tests et examens requis. Les tests et examens effectués en dehors des fenêtres établies sont considérés comme des déviations de protocole.

- 5.1.2. Exceptionnellement, pour des raisons de sécurité, le Chercheur responsable peut prendre une décision qui n'est pas conforme au Protocole afin d'éliminer un danger immédiat apparent pour un/des Participant(s) d'un Essai clinique sans l'approbation préalable du CÉR. Ces exceptions sont considérées comme des déviations de protocole.
- 5.1.3. Les déviations de protocole peuvent aussi être identifiées lors des visites de surveillance, d'Audits internes, d'Audit promoteur ou d'une Inspection. Ces déviations doivent aussi être documentées telles que décrites dans la section 5.2.

### 5.2. Documenter les déviations de protocole

#### 5.2.1. Registre des déviations de protocole (MON018 - Annexe 1)

- 5.2.1.1. Le « Registre des déviations de protocole » est une liste globale des déviations d'un Essai clinique. Ce registre est un outil qui permet au Chercheur responsable de documenter sa surveillance des déviations.
- 5.2.1.2. Le registre présente une vue d'ensemble des déviations qui se sont déroulées au site du Chercheur responsable lors de la conduite de l'Essai clinique et permet d'observer s'il y a des déviations récurrentes.
- 5.2.1.3. L'utilisation d'un registre afin de documenter et évaluer les déviations au fur et à mesure qu'elles se produisent est obligatoire. Alternativement, un gabarit de registre de déviation de protocole (« Protocol deviation log » en anglais) proposé par un Promoteur/Chercheur-promoteur peut être utilisé s'il permet de documenter l'évaluation de la déviation (majeure/mineure) par le Chercheur responsable dans le registre.
- 5.2.1.4. Lorsqu'une déviation de protocole se produit, le Chercheur responsable ou son délégué complète des 6 premières colonnes du « Registre des déviations de protocole » (Annexe 1). Il doit :
- Identifier chaque déviation de protocole pour l'Essai clinique qui a eu lieu sur son site avec un numéro unique (ex. 1, 2, 3, etc.).
  - Indiquer le numéro du Participant relié à la déviation de protocole.
  - Inscrire la date à laquelle la déviation s'est produite ainsi que la date à laquelle la déviation a été observée/identifiée.

- Compléter la section « Description et action corrective » de façon claire et concise et inclure, dans cette section, l'identification de la visite à laquelle la déviation s'est déroulée, la section du Protocole et/ou des BPC qui n'ont pas été respectés et décrire l'action qui a été mise en place pour corriger la déviation de protocole.
- Attribuer un code de déviation qui correspond à une catégorie prédéfinie de déviation de protocole (voir Annexe 2 « Descriptions des codes de déviation de protocole »).

Note : Des informations concernant la description de la déviation peuvent avoir été documentées initialement dans une feuille de visite et/ou une note médicale. Dans ce cas, les informations seront transcrites dans le « Registre des déviations de protocole » (Annexe 1).

5.2.1.5. Dans le cas où la déviation aurait été documentée par un délégué du Chercheur responsable dans le « Registre des déviations de protocole » (Annexe 1), ce dernier le soumet au Chercheur responsable généralement dans un délai de 48 heures ouvrables.

5.2.1.6. Le Chercheur responsable révisé la déviation et complète les colonnes en lien avec l'évaluation de la déviation pour déterminer la criticité de celle-ci (majeure ou mineure) en répondant aux questions suivantes :

- Cette déviation est-elle une exception au protocole (voir section 5.1.2), initiée sans l'approbation préalable du CÉR, dans le but d'éliminer un danger immédiat apparent pour un Participant ?
- Cette déviation est-elle susceptible d'augmenter le niveau de risque ?
- Cette déviation est-elle susceptible d'influer sur les droits, bien-être ou sécurité du Participant?
- Cette déviation affecte-t-elle le processus de consentement du Participant ?
- Cette déviation consiste-t-elle en un bris de confidentialité ?
- Cette déviation affecte-t-elle l'intégrité des données de l'Essai clinique?

Note : Les questions précédentes ont été élaborées en consultant le Règlement du Comité d'éthique de la recherche du CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal (REG-003).

5.2.1.7. Une seule réponse « Oui » à une des questions précédentes indique que la déviation est majeure. Par contre, si la réponse est « Non » pour toutes ces questions, alors la déviation est considérée mineure.

5.2.1.8. Pour toutes déviations majeures de protocole, le Chercheur responsable (ou son délégué) doit compléter un Plan CAPA (MON-AQ004 - Annexe 2) et le soumettre à l'assurance qualité.

Note : Veuillez vous référer au MON-AQ004 – « Plan d'actions correctives et préventives (CAPA) » pour plus de détails.

5.2.1.9. Lorsque toutes les lignes d'une page du registre seront complétées ou avant une visite de surveillance, un Audit interne, un Audit externe et une Inspection, le

Chercheur responsable :

- Observe la récurrence (s'il y a lieu) des déviations de protocole listées dans le « Registre des déviations de protocole » (Annexe 1).
- Peut décider de poser des actions supplémentaires pour adresser la récurrence de certaines déviations.
- Signe et date la/les page(s) du registre. « Registre des déviations de protocole » (Annexe 1).

### 5.3. Déclarer les déviations de protocole

#### 5.3.1. Déclarer au Promoteur/Chercheur-Promoteur

5.3.1.1. Le Chercheur responsable doit respecter les exigences spécifiques de chaque Protocole d'Essai clinique en matière de déclaration des déviations de protocole au Promoteur/Chercheur-Promoteur.

#### 5.3.2. Déclarer au Comité d'éthique de la recherche (CÉR)

5.3.2.1. Le Chercheur responsable (ou son délégué) :

- Déclare les déviations de protocoles dont la criticité est majeure au CÉR en complétant le formulaire électronique dans l'application Nagano, dans un délai de 15 jours calendrier suivant la date où la déviation a été observée/identifiée.
- Complète les sections du formulaire électronique de façon à fournir suffisamment de détails pour décrire efficacement la déviation de protocole ainsi que le plan d'actions correctives et préventives (CAPA) visant à corriger la déviation et à empêcher que ce type de déviation ne se reproduise.  
  
Note : Le Plan CAPA (MON-AQ004 - Annexe 2) signé par le Chercheur responsable et l'Assurance qualité peut être joint au formulaire électronique du CÉR.
- L'examen de la déviation par le CÉR peut donner lieu à une demande d'informations supplémentaires, à laquelle le Chercheur responsable (ou son délégué) doit répondre.

5.3.2.2. Si l'Essai clinique est évalué par un CÉR autre que celui du CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, les exigences de déclaration des déviations de protocole de ce CÉR doivent être respectées.

### 5.4. Conservation des documents

5.4.1. Les documents suivants doivent être conservés dans le cartable des documents essentiels de l'Essai clinique :

- Toutes les pages signées du « Registre des déviations de protocole » (Annexe 1),
- Une copie des Plans CAPA (MON-AQ004 – Annexe 2) signés reliés aux déviations majeures,
- Une copie des formulaires déclarant les déviations majeures au CÉR.

## 6. Référence(s)

- CIUSSS-EMTL, Règlement du Comité d'éthique de la recherche du CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal (REG-003), 14-jun-2022.
- Ligne directrice de la CIH : Addenda intégré de l'E6 (R1) ICH : Les bonnes pratiques cliniques E6 (R2), 09-nov-2016.
- Ligne directrice de la CIH : Document foire aux questions E3(R1) - Structure et contenu des rapports d'étude clinique E3, 06-jul-2012.
- Ligne directrice de la CIH : Structure et contenu des rapports d'étude clinique E3, 30-nov-1995.
- Santé Canada, Document d'orientation GUI-0100 : Titre 5 de la partie C du Règlement sur les aliments et drogues « Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains », 20-aug-2019.
- Santé Canada, Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques, 17-mar-2016.
- Santé Canada, Règlement sur les aliments et drogues, partie C, titre 5, « Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains », règlement à jour le 31-déc-2022.
- TransCelerate BioPharma, "*Protocol Deviation Process Guide*", 01-jan-2020.
- University of Utah SOP-07, "*Deviations: Documentation and reporting*", 14-nov-2023.

## 7. Historique des versions approuvées

<b>Codification du MON</b>	<b>Date d'entrée en vigueur</b>	<b>Pages (avec annexes si applicable)</b>	<b>Résumé des modifications</b>
MON018FR01	Voir page couverture	10	Version originale

Annexe 1

Registre des déviations de protocole

# du Protocole :		# du site :		Nom du Chercheur responsable :	
# Nagano :					

Dev #	# Participant	Date observée (jj-mmm-aaaa)	Date de la déviation (jj-mmm-aaaa)	Description et action corrective	Code <sup>1</sup>	Complété par (Initiales/date)	Criticité <sup>2</sup>	Déclaration	Chercheur responsable (Signature/date)
							<input type="checkbox"/> Mineure <input type="checkbox"/> Majeure <sup>3</sup>	Promoteur: <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non CÉR: <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA Plan CAPA soumis à l'AQ: <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA	
							<input type="checkbox"/> Mineure <input type="checkbox"/> Majeure <sup>3</sup>	Promoteur: <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non CÉR: <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA Plan CAPA soumis à l'AQ: <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA	
							<input type="checkbox"/> Mineure <input type="checkbox"/> Majeure <sup>3</sup>	Promoteur: <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non CÉR: <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA Plan CAPA soumis à l'AQ: <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA	
							<input type="checkbox"/> Mineure <input type="checkbox"/> Majeure <sup>3</sup>	Promoteur: <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non CÉR: <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA Plan CAPA soumis à l'AQ: <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA	
							<input type="checkbox"/> Mineure <input type="checkbox"/> Majeure <sup>3</sup>	Promoteur: <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non CÉR: <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA Plan CAPA soumis à l'AQ: <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA	

<sup>1</sup>Codes de déviation

A - Processus de consentement/assentiment inadéquat	F - Visite manquée ou effectuée hors de la fenêtre permise	K - Violation de la confidentialité	P - Comité d'éthique de la recherche
B - Critères d'inclusion/exclusion non remplis	G - Volume sanguin maximum dépassé	L - Procédures de l'essai clinique	Q - Non-respect des exigences du protocole par le Participant
C - Non-respect du processus de randomisation/ maintien de l'aveugle	H - Gestion et distribution du produit recherche/instrument médical	M - Manipulation des échantillons	R - Retrait d'un Participant
D - Procédure hors protocole conduite	I - Administration du produit de recherche	N - Personnel non qualifié ou non délégué	S - Autre - Précisez :
E - Médications concomitantes prohibées	J - Signalement d'événements reliés à l'innocuité	O - Documents/matériels non approuvés par le Comité d'éthique de la recherche (CÉR)	T - Autre - Précisez :

Criticité	Majeure	I - Susceptible d'augmenter le niveau de risque ? II - Susceptible d'influer sur les droits, bien-être ou sécurité du Participant ? III - Affecte le processus de consentement du Participant ? IV - Consiste en un bris de confidentialité ? V - Exception au protocole initiée pour éliminer un danger immédiat pour un Participant (sans approbation préalable du CÉR) ?	<sup>3</sup> Une seule réponse « Oui » indique une déviation majeure et un plan CAPA (MON-AQ004 - Annexe 2) doit être complété et soumis à l'Assurance qualité (AQ). La déviation majeure doit aussi être déclarée au CÉR.  Si le CÉR évaluateur est externe, alors les exigences de déclaration des déviations de protocole de ce CÉR doivent être respectées.
	Mineure	Si la réponse est « Non » pour toutes les questions concernant la catégorie majeure, alors la déviation est mineure.	

Signature du Chercheur responsable

Date (jj-mmm-aaaa)

MON018FR01 (Annexe 1)

\*\*\* Une fois complétée ou avant un audit/inspection, chaque page doit être signée par le Chercheur responsable. \*\*\*

Date de version de l'Annexe : Voir dernière version à jour dans l'intranet

Page \_\_\_ de \_\_\_

## Annexe 2

### Descriptions des codes de déviation de protocole

Code de déviation	Catégorie	Description générale
A	Processus de consentement/assentiment inadéquat	Défaut d'obtenir le consentement éclairé /assentiment du Participant, du tuteur légal, du titulaire de l'autorité parentale ou du mandataire, procédures d'Essai clinique réalisées avant la signature du consentement éclairé initial, mauvaise version du FIC utilisée, re-consentement pas effectué, nouvelles procédures d'Essai clinique réalisées avant la signature du nouveau consentement éclairé, etc.
B	Critères d'inclusion/exclusion non remplis	Les critères d'inclusion/exclusion n'ont pas été correctement évalués avant d'enrôler le Participant.
C	Non-respect du processus de randomisation/maintien de l'aveugle	Les procédures d'inscription/randomisation ou de maintien de l'aveugle ne sont pas correctement suivies.
D	Procédure hors protocole conduite	Une procédure clinique ou administrative non précisée dans le protocole a été réalisée et n'était pas couverte par les normes locales de pratique en matière de soins.
E	Médications concomitantes prohibées	Le Participant a pris un médicament concomitant prohibé par le protocole pendant l'essai clinique.
F	Visite manquée ou effectuée hors de la fenêtre permise	Visite d'étude manquée ou effectuée en dehors de la fenêtre permise définie dans le protocole.
G	Volume sanguin maximum dépassé	La collecte d'échantillons de sang pour l'essai clinique dépasse la limite du volume de prélèvement sanguin telle que définie dans le protocole et le consentement éclairé.
H	Gestion et distribution du produit recherche/instrument médical	Le produit de recherche n'est pas entreposé et distribué tel qu'indiqué dans le protocole/manuel de pharmacie.
I	Administration du produit de recherche	Produit de recherche n'est pas administré tel qu'indiqué dans le protocole (ex. dose incorrecte, voie d'administration/fréquence d'administration inexacte, produit périmé administré, non-respect de la période d'observation post-administration, etc.)
J	Signalement d'évènements reliés à l'innocuité	Réactions indésirables (RI), réactions indésirables graves (RIG), RIG inattendue (« SUSAR »), grossesses et/ou évènements d'intérêt particulier

## Annexe 2 (suite)

### Descriptions des codes de déviation de protocole

Code de déviation	Catégorie	Description générale
		(« <i>event of special interest</i> ») non gérés ou non signalés conformément au protocole, BPC, CÉR et réglementation applicable.
K	Bris de la confidentialité	La confidentialité du Participant est potentiellement compromise.
L	Procédures de l'essai clinique	Procédure requise selon le protocole qui n'a pas été effectuée ou a été effectuée en dehors de la fenêtre permise.
M	Manipulation des échantillons	Échantillons non préparés, collectés, traités, entreposés ou transportés tels que requis dans le protocole/manuel de laboratoire.
N	Personnel non qualifié ou non délégué	Personnel effectuant des tâches pour lesquelles ils ne sont pas qualifiés, formés ou délégués.
O	Documents/matériels non approuvés par le Comité d'éthique de la recherche (CÉR)	Distribution de tout matériel promotionnel lié à l'étude ou fourniture de documents d'étude aux Participants qui n'ont pas été approuvés par le CÉR.
P	Comité d'éthique de la recherche	Protocole implanté sans l'approbation initiale du CÉR ou examen continu par le CÉR du protocole n'est pas maintenu ou n'est pas obtenu avant l'implantation.
Q	Non-respect des exigences du protocole par le Participant	Un Participant ne respecte pas les exigences du protocole/instructions données par l'équipe de recherche.
R	Retrait d'un Participant	Un Participant a des critères de retrait au cours de l'essai clinique, mais il n'a pas été retiré.
S	Autre	-
T	Autre	-