

# Suivi – Procédure déclaration déviation, violation, événement inattendu

N° de référence : CEHF-SOP-127

Commission d'éthique hospitalo-facultaire

Version : 3.0

Date d'application : 31/05/2021

## 1. OBJET DE LA PROCÉDURE

Cette procédure décrit les faits de non-conformité<sup>1</sup>, déviation, violation<sup>2</sup> et problèmes inattendus devant être rapportés par les « chercheurs- promoteurs non-commerciaux », investigateurs, leur personnel, les autres employés concernés par la recherche clinique en cours ainsi que les actions entreprises par le comité d'éthique pour l'évaluation de ces événements.

## 2. DOMAINE D'APPLICATION

Cette procédure est d'application aux « chercheurs- promoteurs non-commerciaux », investigateurs, leur personnel, les autres employés concernés par la recherche clinique et aux membres du CEHF<sup>3</sup>.

## 3. DESCRIPTION

### 3.1. Responsabilités et autorités

L'investigateur et l'institution doivent réaliser l'étude clinique en conformité avec le protocole établi par le promoteur et approuvé par le Comité d'Ethique.

L'investigateur ne doit pas modifier ou dévier du protocole sans l'accord du promoteur et sans avis préalable du Comité d'Ethique, à l'exception de cas d'urgence. L'investigateur doit justifier toute déviation du protocole approuvé et informer le promoteur et le Comité d'Ethique de tout problème non attendu survenu dans le décours de l'étude. Le promoteur et le Comité d'Ethique doivent évaluer toute non-conformité ou tout problème non attendu rapporté et agir en conséquence.

### 3.2. Mesures de prévention<sup>1</sup>

- L'investigateur et son équipe doivent revoir le protocole en profondeur avant le début de l'étude.
- Tous les investigateurs et le personnel du site doivent assister à la visite d'initiation durant laquelle le promoteur ou son délégué fournira une formation sur le protocole et les procédures spécifiques qui en dépendent
- L'investigateur doit s'assurer que toutes les personnes impliquées dans l'étude sont correctement informées sur le protocole, le médicament et les procédures liées au protocole.
- Avant d'enrôler le premier patient, l'investigateur et son équipe devront revoir toutes les exigences du protocole avec le moniteur de l'étude.

<sup>1</sup> **Non conformité** : Non-respect de toutes les exigences liées à l'étude clinique, aux bonnes pratiques cliniques et aux exigences réglementaires applicables.

<sup>2</sup> **Violation** : La distinction entre déviation et violation réside dans l'absence de notification des faits de non-conformité au promoteur/au Comité d'Ethique, dans la volonté de ne pas respecter le protocole/les BPC (exemple : inclure des participants qui n'ont pas bénéficié d'une procédure d'information et consentement en accord avec les BPC) dans un but de fraude. La violation implique une erreur **volontaire** de l'investigateur ou de son personnel d'adhérence au protocole.

**Exemples** : Inclusion volontaire de patients ne respectant pas les critères d'inclusion/exclusion du protocole, Administration du traitement ne correspondant pas au traitement randomisé

<sup>3</sup> CEHF : Comité d'éthique hospitalo-facultaire

### 3.3. Rapport de non-conformité<sup>4</sup> et de problème non attendu par l'investigateur, le promoteur ou toute personne constatant le fait (cfr. formulaire CEHF-FORM-128<sup>11</sup>)

#### 3.3.1. Déviations mineures<sup>5</sup>

Des déviations mineures (ou non-conformités mineures) au protocole sont tout à fait admissibles dans le cadre de la gestion de circonstances non prévues dans le protocole. Il s'agit de déviations n'entraînant pas d'augmentation du risque minimal<sup>6</sup> et ne doivent pas être rapportées au Comité d'Éthique. Elles seront rapportées par l'investigateur dans le dossier source et au promoteur via le CRF<sup>7</sup>.

#### 3.3.2. Déviations majeures<sup>8</sup>

Des déviations majeures continues<sup>9</sup> ou non peuvent être justifiées par un risque / danger non envisagé lors de la rédaction du protocole et pour protéger le participant de ce danger. Ces déviations majeures seront immédiatement notifiées par l'investigateur principal au promoteur de l'étude et au Comité d'Éthique. Elles entraînent une augmentation du risque minimal.

#### 3.3.3. Violations au protocole<sup>7</sup>

Des violations au protocole continues<sup>8</sup> ou non, sont le signe d'une volonté de déviation majeure au protocole dans un but de fraude. Par définition, un rapport de violation au protocole est établi par une personne autre que l'investigateur principal. Ce rapport de fraude sera envoyé par le plaignant au Comité d'Éthique et au promoteur de l'étude. Ces violations entraînent une augmentation du risque minimal.

---

<sup>4</sup> **Non-conformité** : Non-respect de toutes les exigences liées à l'étude clinique, aux bonnes pratiques cliniques et aux exigences réglementaires applicables

<sup>5</sup> **Déviations mineures** : Faits de non-conformité n'entraînant pas d'augmentation du risque minimal et ne devant pas être rapportés au Comité d'Éthique. Elles seront rapportées par l'investigateur au promoteur via le CRF.  
*Exemple* : Evaluation réalisée à une date non initialement prévue mais restant dans les fenêtres permises par le protocole

<sup>6</sup> **Risque minimal** : Le risque est minimal lorsque la probabilité et l'ampleur escomptées du préjudice ou de l'inconfort produits par la recherche ne sont pas supérieures à celles rencontrées lors de la vie quotidienne ou lors d'activité physique ou d'examen psychologiques ou tests de routine. Par exemple, le risque d'un prélèvement sanguin unique chez un individu sain n'est pas supérieur qu'il fasse partie d'une expérimentation ou non.

<sup>7</sup> **CRF** : Case Report Form

<sup>8</sup> **Déviations / violations graves ou sérieuses** : Acte ou absence d'acte **volontaire ou non** qui est **susceptible d'augmenter un risque physique, psychologique ou en matière de sécurité ou de protection de la vie privée pour les participants à la recherche**.  
*Exemples* : Déviation/violation du protocole entraînant la mort, l'hospitalisation ou une incapacité permanente d'un participant, Preuves de fraudes dans la collecte des données, Inclusion d'un participant qui correspondrait aux critères d'exclusion d'une étude (exemple : inclusion d'un patient insuffisant rénal dans un essai avec un médicament néphrotoxique pour lequel ce type de patients est exclu), Non-respect du suivi des effets toxiques du traitement étudié : exemple : formule sanguine chez des patients en traitement oncologique pouvant induire des neutropénies.

<sup>9</sup> **Déviations / violations continues** : Schéma répété, acte ou absence d'acte qui laisse présumer d'une probable répétition.  
*Exemple* : non respect des procédures par l'investigateur au travers de plusieurs études

### **3.3.4. Problèmes non attendus**

Des problèmes non attendus liés ou potentiellement liés à la recherche peuvent survenir au long de l'étude et en influencer le déroulement. Ils seront notifiés dans les 10 jours ouvrables par l'investigateur principal au promoteur de l'étude et au Comité d'Éthique. La communication des SUSARS<sup>10</sup> au Comité d'Éthique relève toutefois de la procédure de pharmacovigilance et des délais légaux de communication (AAHRPP-SOP-015<sup>III</sup>)

**La perte ou fuite accidentelle de données relatives à une étude clinique** en tant qu'événement inattendu doit être notifiée par l'investigateur principal au promoteur de l'étude, au comité d'éthique mais également au conseiller en protection des données (DPO<sup>11</sup> CUSL ou DPO UCLouvain, selon que le promoteur soit les CUSL ou l'UCLouvain), et ce dès la prise de connaissance de l'événement. Le formulaire de déclaration de déviation, violation, événement inattendu (CEHF-FORM-128) ainsi que le formulaire de notification de fuite de données (COSI-FORM-011<sup>IV</sup>) doivent être complétés et envoyés au Comité d'Éthique mais également au DPO concerné.

Le Comité d'Éthique peut recevoir une allégation / un rapport de non-respect par de nombreux canaux qui incluent, mais ne se limitent pas à :

- 1) Notification volontaire de l'investigateur principal (déviation),
- 2) Absence de réaction de l'investigateur principal aux demandes / rappels du Comité d'Éthique dans le cadre des procédures de suivi d'une recherche,
- 3) Informations fournies par d'autres membres de l'équipe de recherche,
- 4) Informations fournies par d'autres membres du personnel de l'institution,
- 5) Rapports de surveillance,
- 6) Rapports d'audit,
- 7) Plaintes émanant de participants à une recherche.

**Cas particulier du participant qui perd inopinément** et de façon définitive ses capacités fonctionnelles en cours d'étude : cet événement pourrait influencer ses capacités à consentir à la poursuite de l'étude et doit être rapporté par l'investigateur au comité d'éthique en tant que problème inattendu au moyen du formulaire « Protocol Deviation and Unanticipated Problems Form » (CEHF-FORM-128).

Le comité d'éthique évaluera dans son feedback si :

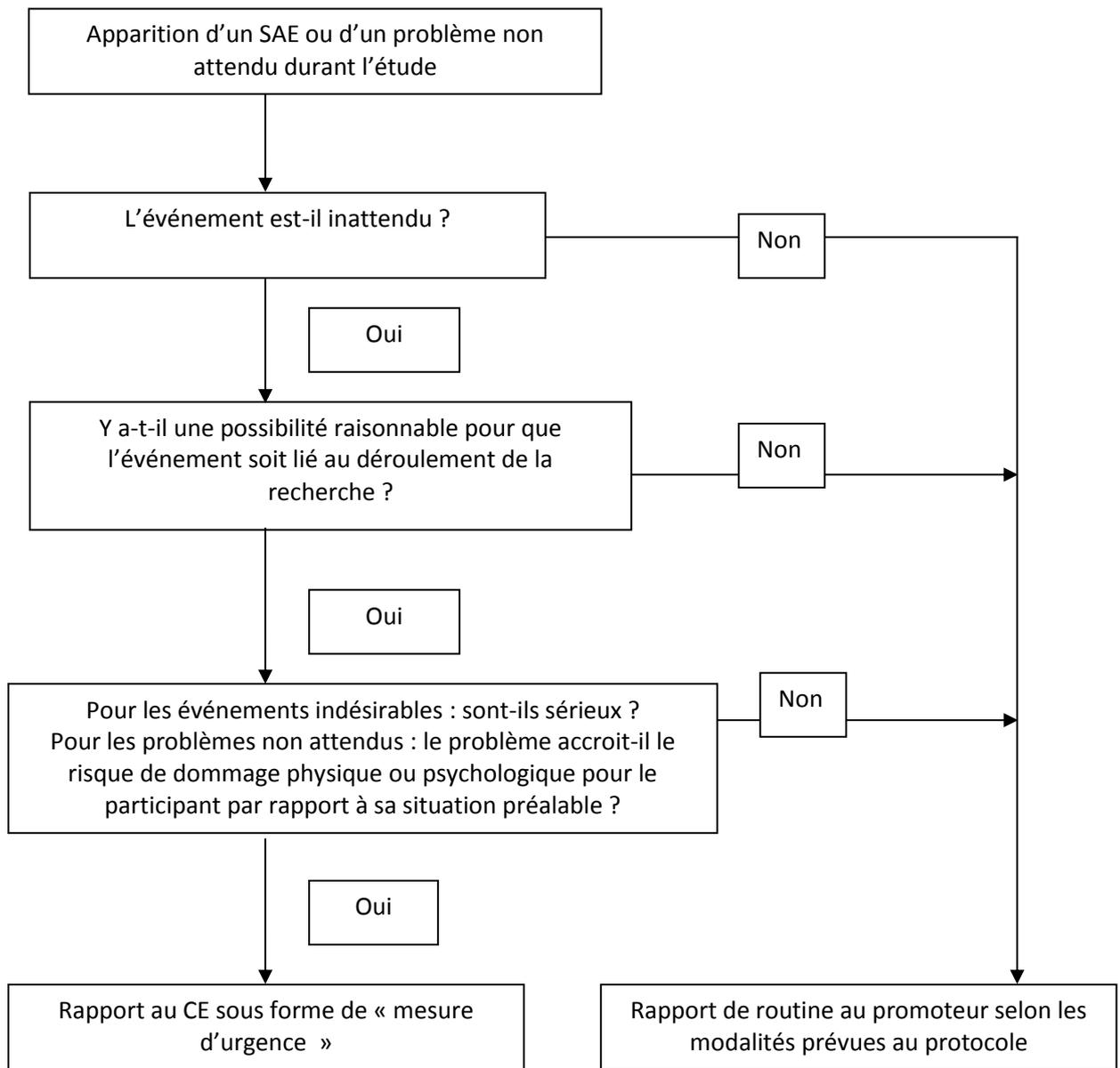
- L'investigateur doit ré-évaluer la capacité du patient à consentir pour déterminer s'il veut rester dans l'étude
- L'investigateur doit ré-évaluer la poursuite de la participation du patient à l'étude

---

<sup>10</sup> **SUSAR** : Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction

<sup>11</sup> DPO : Data Protection Officer

3.3.4.1. Détermination de la nécessité de rapport de problème non attendu au Comité d’Ethique



<sup>12</sup> **SAE** : Serious Adverse Event

### 3.3.5. Tableau résumé des modalités de rapport des différents types de non-conformité

Le « Protocol Deviation and Unanticipated Problems Form » (CEHF-FORM-128<sup>V</sup>) est utilisé pour la communication de l'événement au Comité d'Ethique ET au promoteur.

Type	Rapport au Comité d'Ethique	Rapport au Promoteur	Par qui ?	Quand ?	Comment ?
déviations mineures (ou non-conformité mineure)	non	oui	Investigateur	routine	CRF et dossier source
déviations majeures continues ou non	oui	oui	Investigateur	Urgence (à la prise de connaissance)	Protocol Deviation and Unanticipated Problems Form
violations au protocole continues ou non	oui	oui	Promoteur ou la personne qui le constate	Urgence (à la prise de connaissance)	Protocol Deviation and Unanticipated Problems Form
problèmes non attendus liés ou potentiellement liés à la recherche	oui	oui	Investigateur	Urgence (à la prise de connaissance)	Protocol Deviation and Unanticipated Problems Form

## 3.4. Evaluation et actions correctives

### 3.4.1. Actions correctives de l'Investigateur

Actions réalisées par l'investigateur principal afin de réduire le risque encouru par les participants ou pour prévenir de la récurrence des déviations/violations de protocole.

Exemples : Formation du personnel, demande de révision du protocole et /ou du formulaire d'information du patient

L'investigateur informera le Comité d'Ethique dans le délai imparti par celui-ci et le promoteur des actions menées et de leur résultat.

### **3.4.2. Evaluation et action du promoteur non commercial**

NB : Le promoteur commercial dispose de ses propres procédures d'évaluation et d'action.

- Le promoteur non commercial reçoit le «Protocol Deviation and Unanticipated Problems Form» (CEHF-FORM-128)

#### **3.4.2.1. Rapport concernant son propre centre**

S'il s'agit d'un rapport concernant son propre centre, celui-ci sera évalué par le DSMC<sup>13</sup> (cfr AAHRPP-SOP-039<sup>VI</sup>) et à défaut, l'évaluation sera réalisée uniquement par le Comité d'Ethique.

- En cas d'information concernant une violation au protocole, la confidentialité du rapporteur sera garantie. Les noms des rapporteurs ne seront pas divulgués aux personnes concernées par la plainte, sauf si nécessaire pour arbitrer la situation.

#### **3.4.2.2. Rapport concernant un centre extérieur**

S'il s'agit d'un rapport concernant un centre extérieur, celui-ci sera évalué par le DSMC et/ou par le responsable médical de l'étude selon ce qui a été défini en début d'étude (cfr AAHRPP-SOP-039<sup>V</sup>).

- Evaluation de la sévérité selon les critères :
  - la sécurité d'un participant à l'étude est-elle mise en jeu ?
  - la sécurité des autres participants (ou de tous) à l'étude est-elle mise en jeu ?
  - la capacité du centre à recruter des sujets est-elle mise en cause ?
  - la participation d'un investigateur ou membre du personnel à l'étude est-elle mise en cause?
  - les données collectées pour un participant à l'étude sont-elles incorrectes ou inappropriées ?
  - les données collectées pour l'ensemble des participants à l'étude sont-elles incorrectes ou inappropriées ?
- le promoteur envoie un feed back à l'investigateur.
- le promoteur met en place une évaluation des causes et implémente les actions correctives et préventives (GCP<sup>VII</sup> 5.20)
- l'investigateur met en place des actions préventives et correctives et en informe le promoteur
  - le promoteur évalue les actions correctives mises en place positivement : la non-conformité est corrigée
  - le promoteur évalue les actions correctives mises en place négativement : le promoteur peut suspendre ou retirer son autorisation à la participation du centre au protocole de recherche.
  - le promoteur avertira les autorités en cas de violation sérieuse du protocole ou de non-conformité sérieuse ou répétée à un protocole d'essai clinique ou de matériel médical.

---

<sup>13</sup> DSCM : Data Safety Monitoring Committee

### 3.4.3. Evaluation et actions du CEHF<sup>14</sup>

- La secrétaire scientifique du CEHF reçoit le CEHF-FORM-128 «Protocol Deviation and Unanticipated Problems Form»
  - En cas d'information concernant une violation au protocole, la confidentialité du rapporteur sera garantie. Les noms des rapporteurs ne seront pas divulgués aux personnes concernées par la plainte, sauf si nécessaire pour arbitrer la situation.
  - L'évaluation des informations fournies sera réalisée par le secrétariat scientifique du CEHF en fonction des critères suivants:
    - la sécurité d'un participant à l'étude est-elle mise en jeu ?
    - la sécurité des autres participants (ou de tous) à l'étude est-elle mise en jeu ?
    - la capacité du centre à recruter des sujets est-elle mise en cause ?
    - la participation d'un investigateur ou membre du personnel à l'étude est-elle mise en cause?
    - les données collectées pour un participant à l'étude sont-elles incorrectes ou inappropriées ?
  - Le président/vice-président du CEHF évalue les informations fournies (délai 5 jours ouvrables) relatives aux violations. Le secrétaire scientifique transmet les documents suivants au président/vice-président ainsi qu'aux membres inscrits à la prochaine réunion d'évaluation des protocoles : résumé de l'étude, description des problèmes non attendus présentant un risque plus que minimal pour le participant ou des non conformités sérieuses ou continues, les commentaires du promoteur ou de l'investigateur (le cas échéant).
  - Le secrétariat du CEHF encode la décision prise dans le CEHF-FORM-128.
  - Le CEHF envoie un feed-back à l'investigateur
  - L'investigateur met en place des actions correctives et en informe le CEHF
  - Le CEHF évalue les actions correctives mises en place positivement : la non-conformité est corrigée.
  - Le CEHF évalue les actions correctives mises en place négativement : le Comité d'Éthique peut suspendre ou retirer son autorisation à la participation du centre au protocole de recherche. Il avertira dans ce cas l'investigateur, le Directeur Médical et Administratif du CTC<sup>15</sup> de sa décision. L'investigateur en informera directement le promoteur

Si de telles informations peuvent influencer la volonté du participant à poursuivre sa participation à l'étude, le CEHF exigera que le promoteur/investigateur les lui notifie.

Le champ d'actions potentiellement requises par le CEHF concerne:

- La transmission d'informations supplémentaires aux anciens participants.
- La demande aux participants en cours d'étude de re-consentir à leur participation.
- La modification du calendrier des visites
- La surveillance de la recherche.
- La surveillance de la procédure de consentement.
- Le renvoi à d'autres entités de l'organisation.

---

<sup>14</sup> CEHF : Comité d'éthique hospitalo-facultaire

<sup>15</sup> CTC : Clinical trial centre

3.4.3.1. Suspension ou résiliation<sup>16</sup> de l'accord du Comité d'éthique (CEHF) lorsqu'il s'agit d'un essai clinique médicamenteux (Loi belge concernant l'expérimentation humaine 7 Mai 2004<sup>viii</sup>)

- Le CEHF informe l'investigateur s'il a des raisons objectives de considérer que les conditions de l'approbation pour la conduite de l'essai clinique ne sont plus remplies ou s'il détient des informations menant à réévaluer la sécurité ou le fondement scientifique de l'essai. L'investigateur informera le promoteur et fournira une réponse endéans la semaine.
- En cas de risque imminent, le délai d'une semaine peut être raccourci.
- Après réception des commentaires ou en l'absence de commentaires dans les délais impartis, si le CEHF considère que les conditions de l'approbation pour la conduite de l'essai clinique ne sont plus remplies ou s'il détient des informations menant à réévaluer sa sécurité ou son fondement scientifique, il informe le Ministre (AFMPS<sup>17</sup>) qui décidera de suspendre ou d'arrêter l'essai. Cette suspension ou interdiction prendra immédiatement effet après la notification faite au promoteur.
- Le Ministre (AFMPS) suivra la même procédure s'il considère que les conditions de l'approbation pour la conduite de l'essai clinique ne sont plus remplies ou s'il détient des informations menant à réévaluer sa sécurité ou son fondement scientifique. Dans ce cas, le Ministre informera les autorités compétentes des Etats Membres concernés, les Comités d'Éthique concernés, l'EMA<sup>18</sup> et la Commission Européenne de sa décision de suspendre ou d'arrêter l'essai et leur justifiera sa position.
- La décision de suspendre ou d'arrêter l'essai clinique doit être basée sur des informations objectives reçues par le CEHF et après analyse par le président (en cas d'urgence) ou durant la réunion d'analyse des protocoles. La décision de suspension ou résiliation sera transmise à l'investigateur qui la transmettra au promoteur ainsi qu'au Directeur Médical et Administratif du CTC<sup>19</sup>. La réponse de l'investigateur sera analysée durant une réunion d'analyse des protocoles. Sur base d'une réponse satisfaisante, la décision de suspendre /interdire la poursuite de l'essai sera révoquée ou bien, le cas échéant, la décision sera maintenue et l'information transmise à l'AFMPS si applicable.

---

<sup>16</sup> **Suspension ou résiliation de l'accord du CE** : La suspension de l'accord du CE peut être définie comme une suspension temporaire de l'approbation du CE pour certaines ou toutes les activités de recherche. La résiliation de l'accord du CE peut être définie comme une suspension définitive de l'approbation du CE pour toutes les activités de recherche

<sup>17</sup> AFMPS : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé

<sup>18</sup> EMA : European Medicines Agency

<sup>19</sup> CTC : Clinical trial centre

**3.4.3.2. Suspension ou résiliation de l'accord du Comité d'éthique si l'expérimentation concerne un médicament IND<sup>20</sup> ou un dispositif médical IDE<sup>21</sup> (Réglementation FDA<sup>22</sup> applicable)**

Selon la réglementation 21 CFR Part 56 §56.113 <sup>ix</sup>, le CEHF<sup>23</sup> dispose de l'autorité de suspendre ou de retirer son accord au déroulement d'une expérimentation qui n'est pas conduite en respect des exigences du CEHF ou qui présente des préjudices graves aux participants. Toute suspension ou retrait de l'accord comprendra une description des raisons de l'action du CEHF et sera rapportée rapidement (endéans les 30 jours) à l'investigateur, au Directeur Médical et Administratif du CTC<sup>24</sup> ainsi qu'à l'AFMPS<sup>25</sup> et la Food and Drug Administration (FDA) (exigence AAHRPP<sup>26</sup>).

La réglementation 21 CFR Part 56 §56.108(b) requiert que le CEHF suive des procédures écrites afin d'assurer l'information rapide du CEHF, du Directeur Médical et Administratif du CTC et de l'AFMPS et la FDA de:

- 1) Tout problème inattendu présentant un risque pour l'être humain ou autres;
- 2) Toute allégation de déviation ou violation majeure ou continue avec ces réglementations ou avec les exigences du CEHF; ou
- 3) Toute suspension ou résiliation de l'accord du CEHF.

Tout rapport concernant une suspension ou un retrait de l'accord du CEHF précisera le numéro IND ou IDE, le titre complet du protocole, le nom des investigateurs et la (les) raison(s) de la suspension ou de l'arrêt. Ces rapports peuvent être soumis par email ou en version papier par fax ou par courrier.

Ils seront transmis aux contacts de la FDA suivants:

Pour les médicaments	Pour des substances biologiques	Pour des dispositifs médicaux
<p><a href="mailto:Dana.Walters@fda.hhs.gov">Dana.Walters@fda.hhs.gov</a>            Division of Scientific Investigations (HFD-45)            Office of Compliance            Center for Drug Evaluation and Research            White Oak Campus            10903 New Hampshire Ave.            BLDG 51, Rm. 5341            Silver Spring, MD 20993            Phone: (301) 796-3150            Fax: (301) 847-8748</p>	<p><a href="mailto:CBERBIMONotification@fda.hhs.gov">CBERBIMONotification@fda.hhs.gov</a>            Bioresearch Monitoring Branch (HFM-664)            Division of Inspections and Surveillance            Office of Compliance and Biologics Quality            Center for Biologics Evaluation and Research/FDA            10903 New Hampshire Ave.            Building 71, Room 5126            Silver Spring, MD 20993            Phone: (240) 402-8928            Fax: (301) 595-1304</p>	<p>Phone (301) 796-5490            Fax: (301) 847-8136            Email: <a href="mailto:bimo@cdrh.fda.gov">bimo@cdrh.fda.gov</a></p>

<sup>20</sup> IND : Investigational New Drug

<sup>21</sup> IDE : investigational device exemption

<sup>22</sup> FDA : Food and Drug Administration

<sup>23</sup> CEHF : Comité d'éthique hospitalo-facultaire

<sup>24</sup> CTC : Clinical trial centre

<sup>25</sup> AFMPS : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé

<sup>26</sup> AAHRPP : Association for the Accreditation of Human Research Protection Program

## 4. DISTRIBUTION

Cette procédure est à diffusion

Publique

Restreinte à l'unité/entité/département

## 5. RÉFÉRENCES

CEHF-DSQ-054\_Liste des Lois, Arrêtés Royaux, Directives Européennes et normes de qualité en vigueur

---

<sup>i</sup> AAHRPP-SOP-033\_Préparation étude - Procédure visite initiation et

AAHRPP-SOP-031\_Conduite étude - Mise en place étude clinique (randomisation, matériel, données sources, CRF) procédures du Clinical trial Centre

<sup>ii</sup> CEHF-FORM-128\_Suivi - Formulaire déclaration déviation, violation, événements inattendus

<sup>iii</sup> AAHRPP-SOP-015\_Conduite étude – suivi - Procédure pharmacovigilance, procédure du Clinical trial Centre

<sup>iv</sup> [COSI-FORM-011\\_Formulaire de notification des Fuites de données](#)

<sup>v</sup> CEHF-FORM-128\_Suivi - Formulaire déclaration déviation, violation, événements inattendus

<sup>vi</sup> AAHRPP-SOP-039\_Conduite étude - suivi - Procédure mise en place comité de contrôle sécurité données (DSMC), procédure du Clinical trial Centre

<sup>vii</sup> [Good Clinical Practice](#)

<sup>viii</sup> [Loi du 7 Mai 2004, cfr](#) CEHF-DSQ-054\_Liste des Lois, Arrêtés Royaux, Directives Européennes et normes de qualité en vigueur

<sup>ix</sup> [e-CFR](#) : Electronic Code of Federal Regulations,

<https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text->

[idx?SID=f343acbf640a800effc39a84bac1717c&mc=true&tpl=/ecfrbrowse/Title21/21tab\\_02.tpl](https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=f343acbf640a800effc39a84bac1717c&mc=true&tpl=/ecfrbrowse/Title21/21tab_02.tpl)