

2013-2014

Thèse

pour le

Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

**Validation de la
conception d'un
logiciel permettant de
générer des protocoles
d'étude clinique**

CHASSEREAU Florian |

Né le 31 Août 1989 à LE MANS (72)

Sous la direction de
Mlle SCHOENY Céline |

Et la codirection de Mr BRUNA Etienne

Membres du jury

| Mme VENIER
Marie-Claire
| Mlle SCHOENY
Céline
| Mr BRUNA
Etienne
| Mme DEPREZ
Isabelle

Soutenue publiquement le :
2 Décembre 2014

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) Florian CHASSEREAU
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le 10/11/2014

Florian CHASSEREAU

LISTE DES ENSEIGNANTS

Département Pharmacie

PROFESSEURS

BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie - Biopharmacie
DUVAL Olivier	Chimie Thérapeutique
ÉVEILLARD Matthieu	Bactériologie - Virologie
FAURE Sébastien	Pharmacologie
JARDEL Alain	Physiologie
LAGARCE Frédéric	Pharmacotechnie-Biopharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie
MARCHAIS Véronique	Bactériologie - Virologie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale – Chimie analytique
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistiques
SERAPHIN Denis	Chimie Organique
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie - Biopharmacie

PAST

BRUNA Étienne	Industrie
---------------	-----------

MAITRES DE CONFERENCES

ANNAIX Véronique	Biochimie Générale et Clinique
BAGLIN Isabelle	Pharmaco - Chimie
BASTIAT Guillaume	Biophysique – biostatistiques -Rhéologie
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et Pharmacocinétique
CLERE Nicolas	Physiologie - Pharmacologie
DERBRÉ Séverine	Pharmacognosie-
FLEURY Maxime	Immunologie
GUILET David	Chimie Analytique

MAITRES DE CONFERENCES

HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie Organique
LANDREAU Anne	Botanique
MALLET Marie-Sabine	Chimie Analytique et Bromatologie
MAROT Agnès	Parasitologie et Mycologie médicale
PECH Brigitte	Pharmacotechnie
RIOU Jérémie	Biostatistiques

ROGER Émilie
SCHINKOVITZ Andréas
TRICAUD Anne

Pharmacotechnie
Pharmacognosie
Biologie Cellulaire

A.H.U.

BRIS Céline
SPIESSER-ROBELET Laurence

Biochimie
Pharmacie clinique et Éducation Thérapeutique

Disciplines

***PRCE (Professeurs certifiés affectés
dans l'enseignement supérieur)***

BRUNOIS-DEBU Isabelle

Anglais

Disciplines

***ATER (Assistants Enseignement
Supérieur et Recherche).***

BOISARD Séverine
DESHAYES Caroline
RODIER Marion
VERRIER Julie

Chimie analytique
Bactériologie
Pharmacologie
Parasitologie et mycologie médicale

Disciplines

Département ISSBA

PROFESSEURS

BOURY Franck
CALENDA Alphonse
MAHAZA Chetaou
MAURAS Geneviève

Disciplines

Biophysique
Biologie Moléculaire - Biotechnologie
Bactériologie - Virologie
Biologie Cellulaire

MAITRES DE CONFERENCES

BATAILLE Nelly
BILLAUD Sandrine
BONNIN Marie
CALVIGNAC Brice
DUBREUIL Véronique
FAISANT Nathalie
GIRAUD Sandrine
OGER Jean-Michel
RICHOMME Anne-Marie

Disciplines

Biologie Cellulaire et Moléculaire
Immunologie - Parasitologie
Management intégré / qualité logistique
Génie des procédés bioindustries
Chimie Analytique
Génie des produits industriels
Biologie moléculaire et cellulaire
Chimie
Valorisation des substances naturelles

PRAG (Professeurs Agrégés)

HANOTTE Caroline
ROUX Martine

Disciplines

Economie – Gestion
Espagnol

PRCE

*(Professeurs certifiés affectés dans
l'enseignement supérieur)*

LECOMTE Stéphane
MEENTS Ulrike

Disciplines

Anglais
Allemand

PAST

BERGER Virginie
BLOUIN Laurence
COLLE Stéphane
DELOUIS Anne-Laure
MATHIEU Éric
NORMAND Yves
POURIAS Marie-Annick
VERBORG Soisik

Disciplines

Sureté de fonctionnement des études cliniques
Management des structures des soins
Prévention des risques innovation et conception HQS du bâti
Prévention des risques et sécurité
Ingénierie de projets dans les domaines de santé
Systèmes d'information santé
Projets professionnels – Formation continue
Management – Qualité

***ATER (Assistants Enseignement
Supérieur et Recherche).***
MARTINEZ Émilie

Disciplines
Biologie et Physiologie de la nutrition

REMERCIEMENTS

REMERCIEMENTS (1/3)

Je voudrais tout d'abord remercier **mon jury** qui m'a fait le plaisir d'accepter de m'accompagner tout au long de ce travail ; cela m'a permis d'être encadré par des personnes très compétentes que j'ai appréciées au sein de mes études pharmaceutiques à Angers et ensuite en stage au sein des Laboratoires Servier.

Je souhaiterais remercier chaleureusement **Mlle Céline SCHOENY**, Chef de Département au sein de la division Gestion des Données et Support Logistique Clinique (DCLIC), de m'avoir permis de réaliser mon stage de sixième année au sein des Laboratoires Servier. Merci également de m'avoir aidé à décrocher ce premier contrat et ainsi faciliter mon insertion dans le monde du travail.

Merci de m'avoir permis de gérer un projet important et de m'avoir toujours rassuré dans les moments plus difficiles. Merci d'avoir accepté de m'accompagner et de me guider dans ce travail. Ton aide et tes conseils m'ont été précieux. Être à tes côtés pendant tout ce temps et prendre part à ce travail furent un véritable plaisir. Ton parcours et ta carrière sont, pour moi, un exemple à suivre.

Merci à la Faculté de Pharmacie d'Angers de m'avoir permis de réaliser mes études dans un si beau cadre pendant ces six ans. Merci à tous les professeurs, techniciens, intervenants et au secrétariat pour leur aide et leur soutien. Le cadre angevin et les personnes que j'ai pu rencontrer là-bas sont des vecteurs essentiels pour réussir ces études pharmaceutiques.

Je tiens à remercier plus particulièrement **Mme Marie-Claire VENIER et Mr Etienne BRUNA**.

Mme VENIER, vous avez accepté de juger mon travail et de présider ce jury et je vous en remercie. Nos chemins se sont croisés à de multiples reprises en cours, notamment durant l'UV «Formulation et Génériques» et pour la cinquième année Industrie. Vous avez su me donner goût à l'industrie et je vous en remercie.

Mr BRUNA, depuis la fin de quatrième année, je ne regrette pas d'avoir écouté vos conseils avisés. D'abord en intégrant cette cinquième année Industrie et en prenant des responsabilités importantes au sein du projet INOVEC ; puis en vous choisissant comme co-directeur de ce travail dans lequel vous m'avez guidé du début à la fin pour en faire une thèse dont je suis fier. Vous avez été très disponible et je vous en remercie. Je garderai un très bon souvenir de vous deux comme professeurs.

Je remercie tout particulièrement **Isabelle DEPREZ** qui a accepté de faire partie de mon jury et m'a aidé tout au long du projet et pour ce travail. Tes commentaires dans la rédaction de cette thèse furent une aide précieuse.

Sur un plan plus personnel, je souhaiterais remercier **mon frère Aurélien et mes parents**, sans qui toutes ces expériences et tout ce parcours n'auraient pas été possibles. La première année difficile... les moments de doute... votre aide permanente... votre soutien immuable... toutes ces périodes où vous m'avez écouté et rassuré m'ont permis de tracer ma route. Vous êtes les piliers de ma réussite et je vous dois tout. Je remercie également toute ma famille : **Mamie Lucette, Mamie Francine, Tata, Pat, Lucie, Marie,...** Vous qui m'avez tant soutenu pendant tout ce temps.

Je voudrais remercier **Damien (dit « Damo »)** avec qui j'ai partagé tant de bons moments depuis le lycée jusqu'à aujourd'hui en passant par les deux années de co-loc' à Angers et le concours... Malgré tous ces FIFA et ces soirées, on l'a fait, on a réussi ! Je n'aurais jamais réussi sans toi, tu as toujours été à mes côtés à me supporter.

Je remercie également **Gersende, Hélène, Juliench', Marie, Clément, Arthur, Fanny, Pécheur, Pompon, Jack, Cédric, Steven, Florent, Romain, Maxime, Jonas, ma promotion de Pharma et toutes les personnes de l'ASCA Foot** qui ont toujours cru en moi. Toutes ces personnes ont rendu ces six années angevines si spéciales...

Merci aussi à toute **l'équipe de football PHARMA ANGERS** avec qui nous aurons marqué l'histoire et reçu les félicitations de Mr Duval ! Pour leur compagnie, leur bonne humeur et leur gentillesse, je remercie également **Cindy DOUCET**, ma collègue de bureau et maintenant responsable : ta spontanéité et ta franchise m'auront égayé de nombreuses journées ; et **Stéphanie PIALLAT**, malgré tes blagues informatiques récurrentes !

Finalement le meilleur et le plus important pour la fin, toi, **Marine** qui m'a accompagné et soutenu avec ton regard aimant depuis toutes ces années et encore aujourd'hui. C'est toi la plus belle rencontre que j'ai faite durant ces six années de Pharma à Angers et notre vie continue aujourd'hui : cette thèse, je te la dédie.

TABLE DES MATIERES

Liste des enseignants.....	3
Remerciements	7
Table des matières	10
Table des figures.....	15
Table des tableaux.....	16
Liste des abréviations	17
Glossaire.....	19
Introduction.....	24
Partie I : Du protocole manuel au protocole électronique.....	25
1. Genèse du projet	25
2. Acteurs du projet	27
2.1. La division Data & Clinical Logistics : DCLIC	27
2.1.1. Présentation.....	27
2.1.2. Participation à la conception du protocole.....	28
2.2. Le pharmacien, chef de projet	29
2.3. Le département Assurance Qualité	30
3. Contexte actuel du projet.....	30
3.1. La standardisation.....	30
3.1.1. L'émergence des standards dans la gestion des données.....	30
3.1.2. Economies apportées par les systèmes électroniques et la standardisation.....	31
3.1.3. La standardisation appliquée aux protocoles	32
3.2. Inconvénients du processus d'écriture manuelle	33
3.2.1. Des protocoles de plus en plus complexes	33
3.2.2. Une consommation de temps et de ressources en hausse	35
3.2.3. Workflows : description des circuits de validation	35
3.2.4. Absence de structuration du protocole	36
3.2.5. Interopérabilité des données.....	37

3.2.6. Des modèles de protocoles devenus insuffisants.....	38
4. Besoins exprimés par les clients	38
4.1. Le « client » intermédiaire : le clinicien	39
4.2. Le « client » final : l'investigateur	39
4.3. Les attentes du DCLIC	40
<i>Partie II : Cadre réglementaire du projet</i>	<i>42</i>
1. Positionnement du projet dans le cycle de vie d'un nouveau médicament	42
1.1. Prérequis aux essais cliniques chez l'Homme	42
1.1.1. Chimie, Fabrication, Contrôles.....	42
1.1.2. Développement préclinique	42
1.2. Développement clinique	43
1.3. Définitions	43
1.3.1. La recherche biomédicale	43
1.3.2. Demande d'AMM et essais cliniques.....	44
2. Référentiels réglementaires en vigueur	44
2.1. Au niveau national	44
2.1.1. Code de la Santé Publique	44
2.1.2. Bonnes pratiques de Fabrication	45
2.2. Au niveau européen.....	49
2.2.1. Eudralex.....	49
2.2.2. Volume 4 : Directive pour les bonnes pratiques de fabrication	49
2.2.3. Volume 10 : Directive pour les essais cliniques	49
2.3. Au niveau international.....	49
2.3.1. Organisation mondiale de la Santé : bonnes pratiques cliniques	49
2.3.2. Conférence Internationale d'Harmonisation : ICH	50
2.3.3. Document technique commun : CTD.....	51
2.3.4. ICH E6 : Bonnes pratiques cliniques.....	53
<i>Partie III : Réalisation du prototype</i>	<i>57</i>
1. Prototype final construit : description de l'outil	57
2. Etapes ayant permis sa conception.....	57
2.1. Cadrage du projet	57

2.1.1.	Rédaction de la fiche projet	57
2.1.2.	Planning prévisionnel	59
2.1.3.	Choix du nom du projet	60
2.1.4.	Rédaction de la fiche Groupe de travail	60
2.1.5.	Calcul des ressources allouées pour la première phase du projet	61
2.1.6.	Périmètre impacté	62
2.1.7.	Elaboration du SWOT	63
2.1.8.	Obtention du « Go »	65
2.2.	Gestion du projet	65
2.2.1.	Pilotage du projet / Suivi	65
2.2.2.	Phase d'interviews	65
2.2.3.	Groupe de travail	68
2.2.4.	Rédaction du cahier des charges	69
2.2.5.	Réalisation du prototype	70
3.	Sécurisation des différentes étapes	75
3.1.	Sécurisation du cadrage du projet	75
3.2.	Interviews des cliniciens	75
3.3.	Développement du prototype	76
<i>Partie IV : Validation de la conception du prototype.....</i>		78
1.	Pourquoi valider les systèmes informatisés ?.....	78
2.	Rappels des référentiels	79
2.1.	Contexte BPC.....	79
2.2.	Contexte BPF.....	79
2.2.1.	Annexe 11 « Systèmes informatisés »	79
2.2.2.	Ligne Directrice 15 des BPF	79
2.2.3.	Autres guides	80
2.2.4.	Les ICH et le Système Qualité Pharmaceutique.....	80
3.	Définitions	80
3.1.	Validation	80
3.2.	Qualification	81
3.3.	Qualification de conception	82

4. Planification de la QC	83
4.1. Responsabilités	83
4.2. Les acteurs de la qualification de conception.....	83
4.3. Cycle de vie du système	85
5. Etapes préalables à la QC	86
5.1. Classification de PROFILE dans les systèmes informatisés (GAMP)	86
5.2. Stratégie de validation	87
5.3. Plan de validation système (PVS).....	87
5.3.1. Périmètre de la validation.....	87
5.3.2. Périmètre – Processus.....	88
5.3.3. Périmètre - Composants	88
5.3.4. Validation de PROFILE	88
5.4. Analyse de criticité (AC) et analyse de risque système (ARS)	88
5.4.1. Analyse de criticité	88
5.4.2. Analyse de risques système (ARS)	90
5.5. Analyse de risques fonctionnelle (ARF)	91
6. Déroulement de la qualification de conception.....	91
6.1. Protocole de QC	91
6.2. Vérification du cahier des charges dans l’environnement réglementaire	92
6.2.1. Conformité des besoins exprimés.....	92
6.2.2. Confrontation à la réglementation	92
6.2.3. Adéquation du système proposé.....	100
6.3. Cahier des charges versus prototype (recette).....	101
6.3.1. Plan de test.....	101
6.3.2. Rédaction des scripts de test	101
6.3.3. Déroulement des tests.....	102
6.3.4. Gestion des anomalies	102
6.3.5. Rapports des tests.....	102
6.3.6. Conclusion des tests.....	102
6.4. Rapport de qualification de conception	103
7. Bilan de la qualification de conception du prototype	104
7.1. Bilan : cahier des charges dans l’environnement réglementaire	104

7.2. Bilan : cahier des charges versus prototype (recette)	104
7.3. Conformité du système.....	105
Conclusion générale.....	106
Bibliographie.....	107
Annexes.....	117
<i>Table des matières des annexes</i>	117
<i>Annexe 1 : Cahier des charges de PROFILE</i>	118
<i>Annexe 2 : Fiche projet de PROFILE</i>	128
<i>Annexe 3 : Diagramme de Gant</i>	130
<i>Annexe 4 : Questions posées lors de la phase d'interviews</i>	131
<i>Annexe 5 : Extrait du tableau de saisie de données, entrant indispensable pour le prototype à fournir</i>	132
<i>Annexe 6 : Exemple de formulaire créé à partir de SAS pour le prototype</i>	133
<i>Annexe 7 : PVS de PROFILE</i>	134
<i>Annexe 8 : Analyse de criticité de PROFILE</i>	143
<i>Annexe 9 : Protocole de QC de PROFILE</i>	146

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Processus d'élaboration du protocole d'étude clinique

Figure 2 : Protocole-Type d'étude clinique

Figure 3 : La complexité croissante des protocoles

Figure 4 : Gestion des données cliniques : du protocole à la publication de l'essai

Figure 5 : Articles du Code de la Santé Publique relatifs à la recherche biomédicale

Figure 6 : Common Technical Document: organisation et contenu

Figure 7 : Grandes thématiques des guidelines ICH

Figure 8 : Planning prévisionnel du projet

Figure 9 : Périmètre du projet

Figure 10 : SWOT réalisé dans le cadre du projet

Figure 11 : Décomposition du processus avec la solution SAS : du formulaire au document protocole

Figure 12 : Cycle de vie en V d'un SI

Figure 13 : Stratégie de validation prospective

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Total des coûts par structure et coût total du projet

Tableau 2 : Tableau des ressources détaillées du projet

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des besoins exprimés par les rédacteurs des protocoles

Tableau 4 : Hiérarchisation des fonctionnalités recensées pour l'e-protocol

Tableau 5 : Classification des logiciels selon GAMP-5

Tableau 6 : Criticité des données

Tableau 7 : Catégories des tâches en développement clinique

Tableau 8 : Criticité des tâches informatisées

Tableau 9 : Cahier des charges versus réglementations

Tableau 10 : Evaluation de la gravité des anomalies

Tableau 11 : Bilan des anomalies

Tableau 12 : Critères d'acceptation

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AC	Analyse de Criticité
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARF	Analyse de Risques Fonctionnelle
ARS	Analyse de Risque Système
BIC	Brochure Investigateur
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
CA	Competent Authorities
CAPA	Corrective Action Preventive Action
CDISC	Clinical Data Interchange Standards Consortium
CMC	Chemistry, Manufacturing, Controls
CPAQ	Chef de Projet Assurance Qualité
CPI	Chef de Projet Informatique
CPIOC	Chef de Projet International Opérations Cliniques Phase I
CPU	Chef de Projet Utilisateur
CRO	Contract Research Organisation
CSP	Code de la Santé Publique
DCLIC	Gestion des données et Support Logistique Clinique (Data & Clinical Logistics)
DCUT	Département Coordination des Unités Thérapeutiques
DSI	Direction des Systèmes d'information
DRD	Direction de la Recherche et du Développement
EC	Ethics Committee
(e)CRF	(electronic) Case report Form (cahier d'observation en français)
(e)CTD	(electronic) Common Technical Document
EMA	European Medicines Agency
ETP	Equivalent temps plein
FDA	Food and Drug Administration
FORM	FORMat standard
GAMP	Good Automated Manufacturing Practice
GCP	Good Clinical Practices
GMP	Good Manufacturing Practices
GV	Groupe de Validation
GxP	Good X Practices
ICH	International Conference on Harmonisation
IRB	Institutional Review Board
ISO	Organisation internationale de normalisation
LD	Lignes Directrices
MHLW	Ministry of Health, Labour and Welfare
OMS	Organisation mondiale de la santé
OPM	OPerating Manual

PDV	Plan Directeur de Validation
PEX	Pôle d'expertise
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Convention (PIC) and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC Scheme)
PMV	Plan Maître de Validation
POC	Preuve de concept (Proof Of Concept)
PIT	Pôle d'Innovation
PK	Pharmacocinétique
POC	Proof Of Concept
PVS	Plan de Validation Système
PRM	Protocol Representation Model
QBD	Quality by design
QC	Qualification de conception
QI	Qualification d'Installation
QO	Qualification Opérationnelle
QP	Qualification de Performance
R&D	Recherche et Développement
RVS	Référent Validation Système
SAS	Statistical Analysis System
SI	Système Informatisé
SDTM	Study Data Tabulation Model
SOP	Standard Operating Procedures
SWOT	Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats
URS	User Requirement Specifications

GLOSSAIRE

Les définitions ci-après ont pour but d'aider le lecteur dans la compréhension de ce travail. Elles proviennent du guide des Bonnes Pratiques de Fabrication, de l'article 2 de la directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril et de la Guidance FDA « *Computerized systems used in clinical investigations* »

- **Action corrective** : Action visant à éliminer la cause d'une non-conformité détectée ou d'une situation indésirable. Une action corrective est entreprise pour empêcher la récurrence.
- **Action préventive** : Action visant à éliminer la cause d'une potentielle non-conformité ou d'une autre situation potentielle indésirable. Une action préventive est entreprise pour empêcher l'occurrence.
- **Analyse des risques** : Méthode visant à évaluer et à caractériser les paramètres critiques de la fonctionnalité d'un équipement ou procédé.
- **Application** : Logiciel installé sur une plateforme ou un équipement défini(e) et fournissant une fonction spécifique.
- **Assurance Qualité (AQ)** : L'ensemble de toutes les dispositions prises avec les objectifs de s'assurer que toutes les substances actives sont de la qualité requise pour leur usage prévu, et que des systèmes qualité sont maintenus.
- **« Audit Trail »** : processus qui sauvegarde des détails tels que des ajouts, des suppressions ou des modifications de l'information dans un document électronique sans effacer l'original. Il facilite la reconstruction de l'information relative à l'enregistrement électronique.
- **Comité d'éthique** : organe indépendant, dans un État membre, composé de professionnels de la santé et de membres non médecins, chargé de préserver les droits, la sécurité et le bien-être des participants à un essai et de rassurer le public à ce sujet, notamment en formulant un avis sur le protocole d'essai, l'aptitude des investigateurs et l'adéquation des installations, ainsi que sur les méthodes et les documents à utiliser pour informer les participants aux essais en vue d'obtenir leur consentement éclairé.
- **« Computerized System »** : comprend le matériel informatique, les logiciels et les documents associés (par exemple, le mode d'emploi) qui permettent de créer, de modifier, de maintenir,

d'archiver, de récupérer ou de transmettre de l'information en forme numérique liée à la conduite d'un essai clinique.

- **Consentement éclairé** : décision, qui doit être écrite, datée et signée, de participer à un essai clinique, prise de plein gré après avoir été dûment informé de la nature, de la portée, des conséquences et des risques et avoir reçu une documentation appropriée, par une personne capable de donner son consentement ou, s'il s'agit d'une personne qui n'est pas en mesure de le faire, par son représentant légal; si la personne concernée n'est pas en mesure d'écrire, elle peut donner, dans des cas exceptionnels prévus par la législation nationale, son consentement oral en présence d'au moins un témoin.

- **Contrôle de la qualité (CQ)** : Vérification ou contrôle de la conformité aux spécifications.

- **Critères d'acceptation** : Limites numériques, fourchettes, ou autres mesures adaptées pour l'acceptation des résultats des contrôles.

- **Critique** : Décrit une étape de procédé, une condition du procédé, une exigence de contrôle, ou tout autre paramètre ou point pertinents qui doivent être maîtrisés à l'intérieur de critères prédéterminés pour garantir que la substance active est conforme à ses spécifications.

- **Cycle de vie** : Toutes les phases de vie d'un système, de l'expression initiale des besoins jusqu'à sa mise hors service, et incluant la conception, les spécifications, la programmation, les tests, l'installation, l'exploitation et la maintenance.

- **Détenteur du processus (« process owner »)** : Personne responsable du processus opérationnel.

- **Détenteur du système (« system owner »)** : Personne responsable de la disponibilité et de la maintenance d'un système informatisé, ainsi que de la sécurité des données conservées par le système.

- **Electronic Record** : Toute combinaison de textes, graphiques, données, ou d'autres représentations de l'information sous forme numérique qui est créée, modifiée, maintenue, archivée, récupérée, ou distribuée par un système informatique.

- **Essai clinique** : Toute recherche biomédicale portant sur un ou plusieurs médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et les autres effets pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable ou à en étudier l'absorption,

la distribution, le métabolisme et l'élimination dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité.

- **Essai clinique multicentrique** : essai clinique réalisé selon un même protocole, mais sur des sites différents et donc par plusieurs investigateurs, les sites de l'essai pouvant se trouver dans un seul État membre, dans plusieurs États membres et/ou dans des États membres et des pays tiers.

- **Infrastructure informatique** : Ensemble des équipements et logiciels, tels que des logiciels réseau et des systèmes d'exploitation, permettant le bon fonctionnement de l'application.

- **Innovation** : Introduction de nouvelles technologies ou méthodologies (ICH Q10).

- **Investigateur** : un médecin ou une personne exerçant une profession agréée dans l'État membre aux fins de travaux d'investigation en raison des connaissances scientifiques et de l'expérience dans le domaine des soins aux patients qu'elle requiert. L'investigateur est responsable de la conduite de l'essai clinique sur un site. Si, sur un site, l'essai est réalisé par une équipe, l'investigateur est le responsable de l'équipe et peut être appelé investigateur principal.

- **Médicament** : On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

- **Médicament expérimental** : Tout principe actif sous une forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans une recherche biomédicale, y compris les médicaments bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché, mais utilisés ou présentés ou conditionnés différemment de la spécialité autorisée, ou utilisés pour une indication non autorisée ou en vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme de la spécialité autorisée.

- **Participant** : personne qui participe à un essai clinique, qu'il reçoive le médicament expérimental ou serve de témoin.

- **Procédure** : Description des opérations à effectuer, des précautions à prendre ou des mesures à prendre dans un domaine, directement ou indirectement en rapport avec la fabrication des médicaments.

- **Promoteur** : La personne physique ou la personne morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu.
- **Protocole** : document décrivant le ou les objectifs, la conception, la méthode, les aspects statistiques et l'organisation d'un essai. Le terme protocole recouvre le protocole, ses versions successives et ses modifications.
- **Qualification** : Opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus. Le concept de validation est parfois élargi pour comprendre celui de qualification.
- **Qualification de la conception (QC)** : Vérification documentée que la conception proposée des installations, systèmes et équipements convient aux usages auxquels ils sont destinés.
- **Qualification de l'installation (QI)** : Vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant.
- **Qualification opérationnelle (QO)** : Vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu sur toute la gamme d'exploitation.
- **Qualification de performance (QP)** : Vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été agencés, sont en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opérationnelle approuvée et de la spécification du produit.
- **Qualité** : Aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à un produit, un système ou un processus à satisfaire des exigences (ICH Q9).
- **Recherches biomédicales** : Tout essai clinique d'un ou plusieurs médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et les autres effets pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité.

- **Système** : Est utilisé dans le sens d'un ensemble structuré d'opérations et de techniques interactives qui sont réunies pour former un tout organisé.
- **Système informatique** : Ensemble de composants matériels et leurs logiciels associés, conçus et assemblés pour réaliser une fonction spécifique ou un groupe de fonctions.
- **Système informatisé** : Système comprenant la saisie de données, le traitement électronique et la sortie d'informations destinées à être utilisées à des fins soit de rapport, soit de contrôle automatique.
- **Système informatisé sur mesure ou personnalisé** : Système informatisé conçu de manière unique afin de convenir à un processus spécifique.
- **Système qualité pharmaceutique (SQP)** : Système de management pour diriger et contrôler une entreprise pharmaceutique en matière de qualité (ICH Q10 basé sur la définition de l'ISO 9000 : 2005).
- **Validation** : Etablissement de la preuve, en conformité avec les principes de bonnes pratiques de fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés.
- **Validation prospective** : Validation effectuée avant la production de routine de produits destinés à la vente.

INTRODUCTION

La gestion des données cliniques est un domaine en pleine évolution. Du fait du volume de données de plus en plus important et d'une réglementation toujours plus exigeante, elle tend de plus en plus vers une standardisation, une automatisation et une informatisation. Le protocole, élément fondamental et le plus amont de l'étude clinique, reste jusque-là rédigé manuellement par le rédacteur de l'étude et les informations contenues dans le protocole ne sont pas réutilisables informatiquement. Or, ces informations sont d'une importance capitale dans la réalisation de l'étude et dans la soumission aux autorités compétentes.

Dans un contexte où la réduction des coûts et l'optimisation des ressources deviennent prioritaires, un projet permettant de mettre au point un outil « e-protocol » pouvant répondre à ces problématiques en optimisant la phase de mise en place de l'étude et en permettant aux ressources de se consacrer aux activités à valeurs ajoutées (rédaction des parties spécifiques de l'étude et non à la mise en page par exemple) a été initié.

Le développement d'un tel outil qui structurerait ces informations est une opportunité innovante qui permettrait de gagner du temps dans le développement du médicament tout en continuant de répondre aux exigences réglementaires et finalement garantir la sécurité du patient au cours de l'essai clinique.

Ce projet s'est décomposé en deux phases. La première consiste à développer un prototype afin de démontrer la preuve de concept aux rédacteurs de protocoles. La seconde partie, quant à elle, consiste à débiter la validation du système informatisé, en réalisant la qualification de conception du logiciel développé et ainsi s'assurer de la qualité du système, selon les réglementations en vigueur.

PARTIE I : DU PROTOCOLE MANUEL AU PROTOCOLE ÉLECTRONIQUE

Dans un essai clinique, les participants sont soumis à des investigations spécifiques qui sont détaillés dans le protocole d'étude clinique. Le protocole est un plan d'étude qui est spécifique à chaque essai clinique. Il est le document central et contractuel d'un projet de recherche clinique.^{1,2}

Le protocole est conçu pour définir un objectif spécifique de recherche et pour assurer la sécurité des participants à l'étude. En France, un protocole d'étude clinique doit être soumis aux autorités compétentes et au Comité de Protection des personnes pour chaque essai clinique planifié.^{3,4}

La conception d'un protocole d'étude clinique est un processus long et complexe étant donné qu'il doit contenir les informations permettant l'atteinte des objectifs de l'étude et les investigations pertinentes pour répondre à la question posée, qu'il doit garantir la sécurité du participant et qu'il doit être conforme aux exigences réglementaires. Il nécessite, de ce fait, beaucoup de précaution de la part de tous les acteurs pour assurer la qualité du document final. D'autant plus qu'aujourd'hui, de plus en plus de données sont demandées pour permettre l'analyse la plus précise possible de l'essai clinique. C'est pourquoi, la gestion des données cliniques repose de plus en plus sur l'adoption de standards au cours des différentes étapes de l'étude clinique afin de pouvoir gagner en efficacité et de faire face aux nouveaux défis de la R&D.^{5,6,7,8}

1. GENÈSE DU PROJET

Des protocoles décrivant précisément les objectifs et les moyens mis en œuvre pour les atteindre sont indispensables pour guider au maximum la conduite de l'essai et répondre à la question posée dans l'essai. Cependant, des revues systématiques de protocoles ont mis en évidence des lacunes dans ces derniers.^{9,10}

Parmi celles-ci, on peut citer un manque d'harmonisation au niveau de la structure, c'est-à-dire la façon de présenter les paramètres dans les protocoles malgré la présence de modèles-types (« templates »). Le rédacteur est, en effet, relativement libre d'écrire son protocole et les étapes en aval de la rédaction (élaboration du cahier d'observation électronique, analyse et soumission des données) seront d'autant plus longues à réaliser que le protocole s'éloignera du « template » initial.

D'autres études menées par des personnes indépendantes ont montré des imprécisions dans les protocoles d'essais cliniques. Ces derniers ne décrivent pas correctement la méthodologie, les critères d'évaluation, la répartition des participants, les modalités statistiques de l'analyse, les méthodes d'aveugle, les méthodes de report des effets indésirables... Ces différents points, s'ils ne sont pas bien renseignés, rendent l'évaluation critique de l'essai d'autant plus compliquée, voire rendent l'essai inexploitable.¹¹

Le SPIRIT 2013 (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials) a dans ce sens réalisé une « *Guidance for minimum protocol consent* » qui consistait à définir les items qui devaient être abordés à minima dans tous les protocoles d'essais cliniques. Les différentes guidelines relatives à la conception du protocole varient fortement dans leurs recommandations et c'est pourquoi cette guidance a voulu repréciser les points essentiels pour harmoniser l'information à retrouver dans tous les protocoles.¹²

D'autre part, la traçabilité des différentes versions d'un protocole doit être assurée entre les différents acteurs. Le fait de toujours devoir s'assurer que la personne travaille sur la bonne version du protocole peut faire perdre un temps précieux dans la conception du protocole et ses aspects scientifiques.

Le contrôle des différentes versions et la traçabilité sont donc d'autant plus compliqués surtout si les commentaires sont séparés du protocole. Il n'y a aucune assurance que la personne à qui le commentaire est envoyé l'ait bien pris en compte. Il faut donc à chaque fois comparer scrupuleusement l'ancienne et la nouvelle version d'un protocole. Ce processus prend là-encore beaucoup de temps et peut engendrer des erreurs.¹³

Le protocole est rédigé manuellement, à partir d'un modèle. Or, certaines sections sont communes à tous les protocoles quelques soient l'aire thérapeutique ou la phase considérée. La standardisation de certaines parties paraît donc essentielle pour optimiser la conception du protocole, pouvoir réutiliser ces différentes parties et ainsi gagner un temps précieux. La standardisation permet notamment :

- d'accélérer le développement de candidats médicaments, en se concentrant sur la partie innovante des projets permettant ainsi de gagner du temps et des ressources en évitant les tâches répétitives ;
- de faciliter les échanges de données avec les partenaires externes et les autorités compétentes ;

- de renforcer la capacité d'analyse des données regroupées (« pooled data ») ;
- d'assurer une évaluation fiable et cohérente du rapport bénéfice / risque des produits tout au long de leur vie.

Pour toutes ces raisons, le projet ayant pour but de développer un logiciel capable de générer des protocoles d'études cliniques au format électronique (« e-protocol ») a été initié au sein des laboratoires Servier en Janvier 2014.

Les bénéfices attendus avec un outil « e-protocol » sont :

- l'optimisation du processus de rédaction des protocoles d'études cliniques et des ressources nécessaires pour réaliser cette activité ;
- l'optimisation de la phase de mise en place de l'étude en assurant une meilleure interopérabilité des données (données réutilisables quelque soit le système d'exploitation utilisé) et en diminuant les étapes intermédiaires, comme par exemple, le recopiage de certaines informations actuellement dans le protocole vers le cahier d'observation électronique (e-CRF) et pour la soumission des données aux autorités ;
- un meilleur respect des standards, par rapport aux « templates » (modèles-types) de protocoles internes à Servier (par exemple, pour les critères d'inclusion/exclusion) ;
- une mobilisation des ressources sur les tâches à forte valeur ajoutée, comme par exemple les aspects scientifiques de l'étude et non sur le formatage du document protocole.

2. ACTEURS DU PROJET

2.1. La division Data & Clinical Logistics : DCLIC

2.1.1. Présentation

Au sein des Laboratoires Servier, la « Recherche et le Développement » est découpée en plusieurs divisions opérationnelles. L'une d'entre elles, le DCLIC (Data & Clinical Logistics Division) est en charge de la gestion des données et du support logistique clinique.

Elle est ainsi chargée d'assurer la réalisation de l'activité logistique des études cliniques, dans des conditions adéquates « Qualité - Coût – Délai » pour l'étude et dans le respect des Bonnes Pratiques Cliniques. D'un point de vue pratique, elle est en charge d'organiser la collecte, la mise en forme et la constitution des données des essais, de mettre à disposition des outils-supports et de mutualiser, capitaliser et industrialiser le support logistique des essais cliniques.¹⁴

L'accompagnement et le support du clinicien est une des priorités essentielles du DCLIC. C'est pourquoi la mise en place d'outils pouvant faciliter son travail et notamment la conception du protocole est une des missions incombant à la division. Le DCLIC vient donc en support de l'activité de rédaction des protocoles afin de la rendre la plus efficace possible.

Le protocole est le document central de l'étude. Il fait partie intégrante de la mise en place de l'étude, préliminaire à la conduite de l'essai, puis à l'analyse et à la soumission des données. La gestion des données et la mise en place de l'étude incombant au DCLIC, le projet de développer un « e-protocol » a donc été confié à cette division.

2.1.2. Participation à la conception du protocole ¹⁵

Les cliniciens rédigent le protocole d'étude clinique, notamment les aspects scientifiques de l'essai, mais le DCLIC participe, avec de nombreux autres acteurs, à la conception de ce document. Parmi ces acteurs, les affaires réglementaires, l'assurance qualité, la pharmacovigilance jouent également un rôle important dans la conception du protocole.

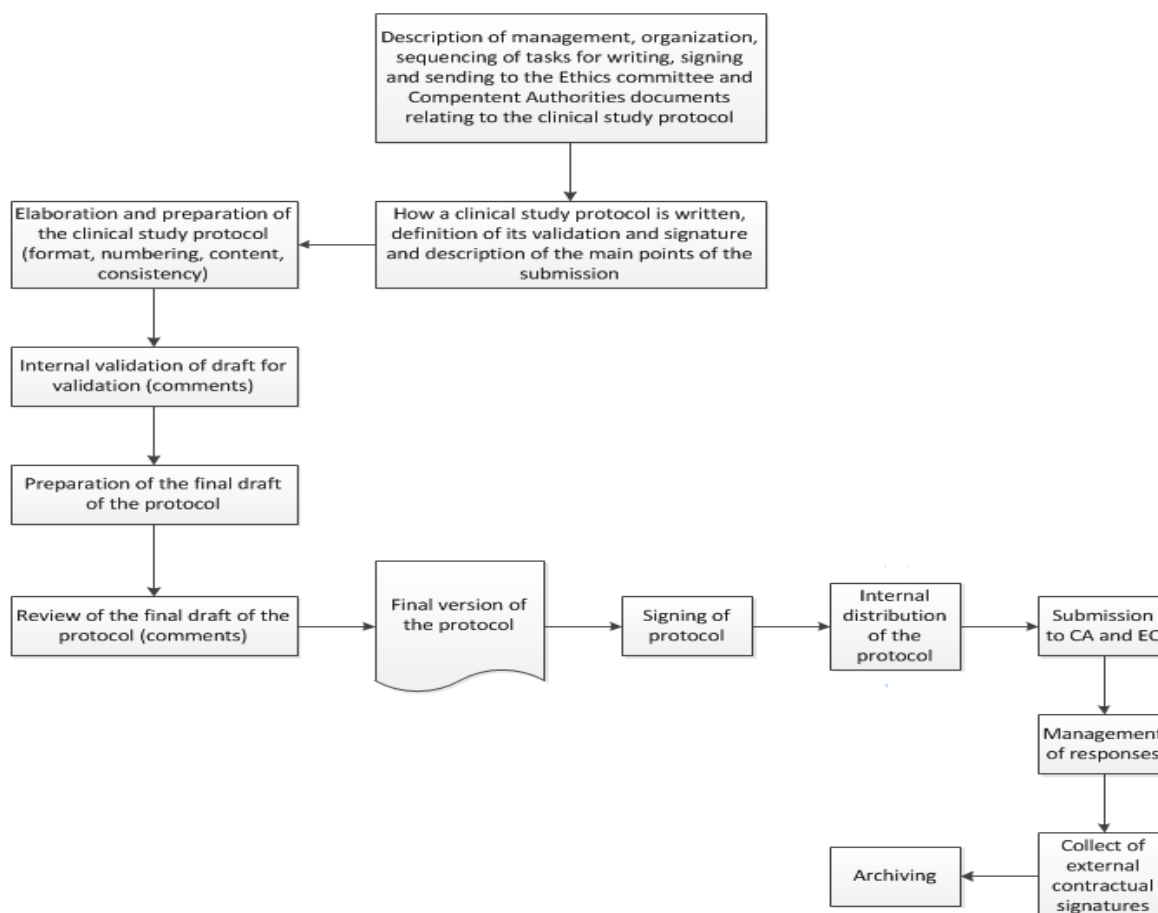
L'élaboration du protocole a comme support différents documents qualité :

- une SOP (Standard Operating Procedure) dont l'objectif premier est de préciser la (les) responsabilité(s) pour chaque activité de façon globale ;
- des OPM (OPERating Manual) et des FORM (FORMat standard) qui décrivent comment est réalisée l'activité en question et les documents qui y sont associés. Elles expliquent comment doit s'effectuer le versioning (suivi automatique des versions), la production et la revue des drafts et du protocole final, l'acceptation et la distribution du protocole final, les amendements (substantiels ou non).

Comme indiqué précédemment, les processus de rédaction et de revue des protocoles d'études cliniques sont généralement assez longs : du synopsis (résumé) du protocole au protocole approuvé et validé, il s'écoule plusieurs mois pour une étude de phase III. De plus, ce processus implique de nombreux acteurs, notamment lors de la revue des différentes versions (drafts).

Les premiers drafts du protocole écrits par les cliniciens sont soumis à de nombreux commentaires de la part des collaborateurs des autres départements. Le premier draft qui entre dans le circuit de validation interne et circule entre les différents départements est appelé « Draft for Validation ». Une fois que l'intégration des commentaires a été réalisée et que les différents requis réglementaires ont été pris en compte, le protocole passe en version « Final draft ».

Ce « Final draft » est revu par la personne responsable de l'étude qui émet à son tour, si nécessaire, ses commentaires. Ces derniers sont alors intégrés au protocole par le rédacteur ; le protocole passe alors en « Final Version ». C'est cette version qui sera envoyée pour signature au Directeur en charge de l'étude et finalement soumise aux autorités compétentes et aux Comités d'Ethique. (**Figure 1**)



(CA: Competent Authorities; EC: Ethics Committee)

Figure 1 : Processus d'élaboration du protocole d'étude clinique

2.2. Le pharmacien, chef de projet

De nombreuses interactions s'effectuent lors de ce processus notamment entre les personnes du DCLIC et les cliniciens en charge de la rédaction des protocoles. La présence de pharmaciens au sein de ces divisions est, de ce fait, un atout indispensable pour avoir un langage commun et pouvoir faire le lien entre les cliniciens et les informaticiens en charge des bases de données. C'est pourquoi, pour réaliser ce projet, le rôle de chef de projet m'a été confié. Ce poste a pour mission de mener à bien la mise en production de l'outil « e-Protocol ».

Le pharmacien a les connaissances nécessaires pour comprendre les informations scientifiques contenues dans le protocole. Il a la vision nécessaire pour structurer ce document (critères et paramètres cohérents entre les différentes sections du protocole, information dans la section adéquate...), comprendre les attentes des rédacteurs de protocoles et penser aux différentes problématiques qui seront rencontrées au niveau informatique dans la gestion des données cliniques. Enfin, sa formation lui permet de planifier et réaliser la validation du logiciel qui aura été choisi selon les réglementations en vigueur. Il est donc, pour toutes ces raisons, le chef de projet.

2.3. Le département Assurance Qualité

Le département Assurance Qualité a pour mission de contribuer à l'amélioration continue des essais cliniques et des systèmes qualité en place afin de prévenir les risques, c'est-à-dire les facteurs pouvant compromettre la réussite d'une étude. Ainsi, il s'assure, entre autres, que la validation des systèmes informatisés utilisés dans les essais cliniques a été conduite conformément à la réglementation en vigueur. Ce département est donc en charge d'approuver les documents de validation qui auront été rédigés par le pharmacien chef de projet.

3. CONTEXTE ACTUEL DU PROJET

3.1. La standardisation

3.1.1. L'émergence des standards dans la gestion des données

La mise en place d'un protocole au format électronique est facilitée par l'évolution de la gestion des données cliniques et notamment par la standardisation. Cette dernière est ainsi devenue, dans de nombreux domaines du développement clinique, une des clés principales de la réussite.^{5,16,17}

En effet, pour éviter de retravailler à chaque étape de l'essai les données cliniques d'une part, et pour diminuer le coût des essais cliniques et augmenter la productivité des équipes d'autre part, l'industrie pharmaceutique a adopté des standards.

La standardisation permet de présenter le contenu des documents d'études de la même manière et d'analyser et exploiter les données avec une qualité accrue. Elle permet également de se concentrer sur l'écriture des parties plus scientifiques de l'étude, et donc d'avoir une plus-value importante dans la qualité de ces sections.

Des standards ont été établis par le CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium) et ont comme avantage de réduire les incohérences et ambiguïtés d'une même donnée de son acquisition à sa soumission.^{18,19}

Le CDISC est une organisation mondiale, multidisciplinaire, à but non lucratif qui a établi des standards pour faciliter l'acquisition, l'échange, la soumission et l'archivage des données de recherche clinique et des métadonnées (données décrivant d'autres données).^{20,21}

La mission du CDISC est de « développer et de soutenir des standards de données qui permettent l'interopérabilité des informations entre les différents systèmes pour améliorer la recherche médicale ». ²⁰

Les principes fondamentaux du CDISC reposent donc sur l'élaboration de standards qui ont but d'améliorer l'efficacité du processus de l'étude, tout en soutenant le caractère scientifique de la recherche clinique. Le contenu des données, la structure et la qualité des modèles de données standard sont d'une importance primordiale, indépendamment de la stratégie de réalisation de l'étude. ²⁰

La Food and Drug Administration (FDA) reconnaît l'investissement réalisé par les promoteurs au cours des dix dernières années pour développer et utiliser les standards CDISC. Des lignes directrices pour l'industrie pharmaceutique concernant l'utilisation des standards CDISC pour la soumission électronique des données de l'étude sont d'ailleurs en cours d'élaboration. ^{22,23}

Le CDISC a donc mis au point un certain nombre de spécifications et de normes, adoptées dans l'industrie pharmaceutique. Parmi elles, la norme SDTM (Study Data Tabulation Model) pour la soumission des données de l'étude sera rendue obligatoire par la FDA d'ici 2017.

La soumission de données d'étude standardisées (SDTM) facilite ainsi le travail d'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité d'un médicament par les autorités compétentes en permettant de comparer des données sous un même format.

On peut légitimement s'attendre à ce que les organismes de réglementation demandent prochainement un ensemble complet de données concernant la conception de l'étude et le protocole pour accompagner la soumission, permettre une nouvelle analyse des données ou encore réaliser des méta-analyses avec des données d'études différentes. ^{24,25}

3.1.2. Economies apportées par les systèmes électroniques et la standardisation

Une récente étude de Gartner (CDISC) a analysé l'impact économique de l'intégration de standards de données dans les entreprises pharmaceutiques. Les auteurs ont conclu qu'une étude clinique menée avec un système de gestion électronique complet des données cliniques permettait d'économiser 9 millions de dollars (US) et de gagner 8 mois dans le développement

clinique d'un médicament. Cette même étude a révélé que près de 50% de ces valeurs étaient perdues si cette gestion électronique ne commençait pas dès la mise en place d'une étude, lors de la conception du protocole.¹⁷

3.1.3. La standardisation appliquée aux protocoles

Ce processus de standardisation s'applique notamment au protocole. Récemment, cela a été matérialisé par les prémisses d'un PRM (Protocol Representation Model) par le CDISC qui permettrait de tirer de nombreux avantages dans la mise en place et dans le déroulement de l'essai clinique, comme le ferait un « e-protocol ».

Le PRM est un standard de données cliniques qui identifie, définit et décrit un ensemble de plus de 100 éléments communs aux protocoles d'études cliniques et les relations entre eux. Le PRM permet de retrouver plus facilement ces informations. Il se concentre sur les caractéristiques d'une étude, sur la définition et les associations d'activités contenues dans les protocoles dans les différents bras de traitement au cours des différentes périodes de l'essai.

Ainsi, il a pour finalité d'aider à produire le document protocole, de faciliter l'enregistrement et le suivi de l'étude, de répondre aux exigences réglementaires et de faciliter l'extraction des données du protocole pour les réutiliser en aval dans la gestion des données cliniques de l'étude.

26,27,28

Cependant, l'implantation du PRM dans les industries pharmaceutiques n'est pas encore envisageable. En effet, le CDISC travaille encore sur le PRM pour faciliter sa compréhension et son implémentation future.

Néanmoins, l'« e-protocol » peut s'inspirer des réflexions et des travaux du CDISC dans ce domaine et reste une étape intermédiaire et réaliste avant d'espérer tendre un jour vers le PRM.

Le succès du CDISC et d'autres organismes de standardisation sont un contexte favorable pour la mise en œuvre d'un protocole électronique. En effet, comme vu précédemment, le protocole est un candidat parfait pour bénéficier d'une informatisation et d'une structuration de l'information. Il permettrait alors de s'assurer de la qualité du document final et optimiserait les étapes en aval dans la conduite de l'étude.^{17,29}

3.2. Inconvénients du processus d'écriture manuelle

3.2.1. Des protocoles de plus en plus complexes

Les protocoles sont devenus de plus en plus exigeants en terme de contenu. Ils doivent permettre au futur médicament testé de se démarquer de ses concurrents par une meilleure efficacité, par une meilleure tolérance (moins d'effets secondaires), par une meilleure évaluation pharmaco-économique ou encore par une action sur certains types de populations. Ces objectifs doivent être atteints grâce à des investigations de plus en plus nombreuses. De ce fait, de plus en plus d'informations sont présentes dans le protocole. Cette augmentation du volume d'informations non-structurées engendre une gestion manuelle des données, de plus en plus difficile à maîtriser. C'est pourquoi les protocoles peuvent contenir des ambiguïtés et avoir des conséquences sur le bon déroulé de l'étude voire même sur la prise en charge du patient (homogénéité de la pratique dans l'étude).^{25,30,31}

Au cours de ces dernières années, la conduite des études cliniques et le contenu de la recherche et du protocole ont donc évolué à cause des raisons évoquées ci-dessus. Ainsi, selon un rapport établi par le Tufts Center for the Study of Drug Development (Tufts CSDD), on dénombre en moyenne, indépendamment de la phase ou de l'aire thérapeutique, 13 critères d'évaluation, 167 procédures et encore 35 critères d'inclusion et d'exclusion. (**Cf. Figure 2 : Protocole-Type d'étude clinique**). Ces différents paramètres ont tous augmenté de manière significative, si on les compare avec des protocoles d'études cliniques rédigés il y a une dizaine d'années.

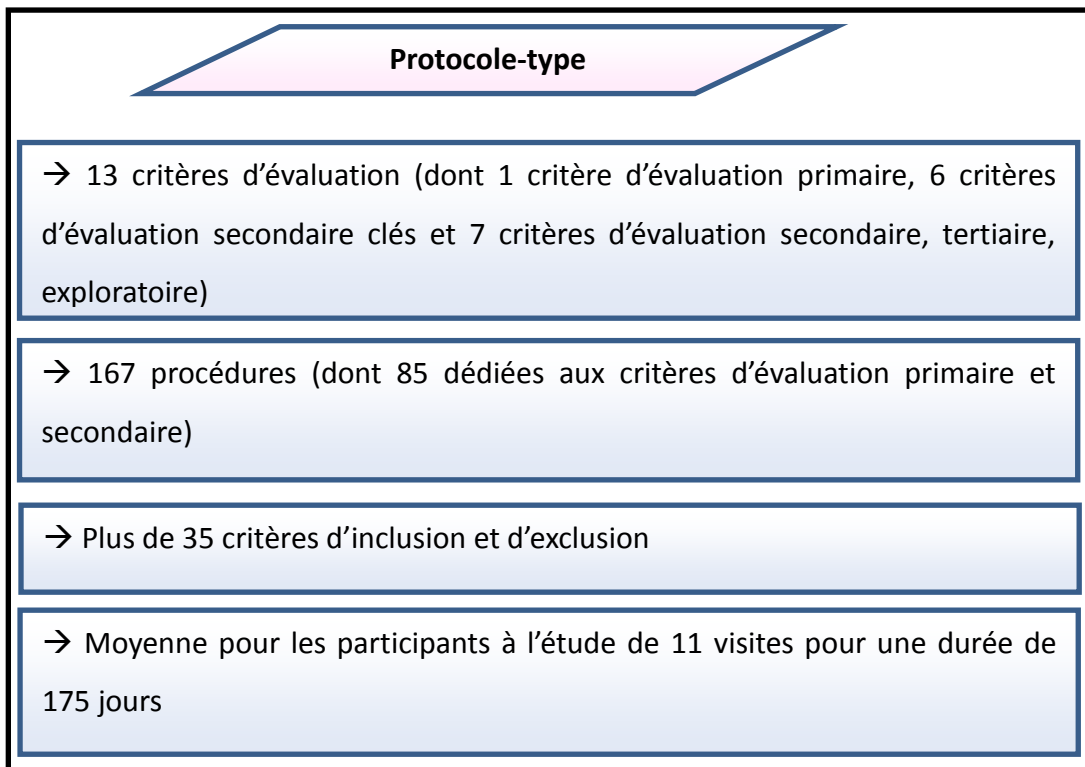


Figure 2 : Protocole-Type d'étude clinique ³²

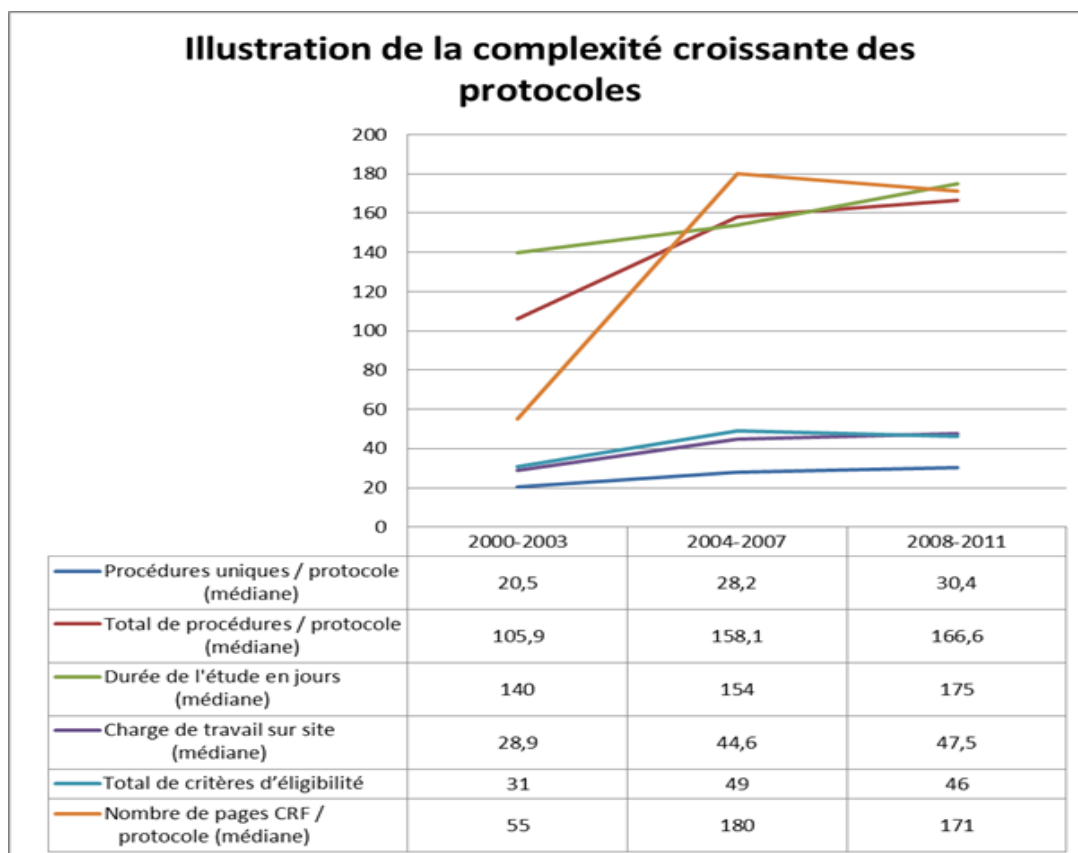


Figure 3 : La complexité croissante des protocoles ³³

La **figure 3** permet également d'illustrer cette complexité croissante au sein des protocoles d'étude clinique. Le nombre médian de procédures uniques par protocole a augmenté de 48% entre la période 2000-2003 et 2008-2011. Le nombre total de procédures a augmenté de 57% sur ces mêmes périodes. Les critères d'éligibilité concernant la participation des patients à l'étude a quant à elle augmenté de 58% entre 2000 et 2011. Enfin, le nombre de pages du CRF, le cahier d'observation électronique utilisé pour récolter les données des patients au cours des visites, a augmenté de 211% en 10 ans. Ces chiffres démontrent bien la complexité croissante des protocoles d'étude clinique au cours de ces dernières années. ^{32,33,34}

La conception du protocole est une étape critique ayant des répercussions sur la performance de l'essai clinique. Des réflexions stratégiques doivent donc être menées afin d'optimiser le processus de rédaction du protocole. ³¹

3.2.2. Une consommation de temps et de ressources en hausse

Le développement du protocole nécessite de nombreuses ressources, et cela augmente régulièrement chaque année. En effet, de plus en plus de techniques sont utilisées à cause des spécificités des études ; cela demande une expertise de plus en plus fine et donc de plus en plus d'experts dans des domaines variés. Concernant la validation du protocole, le processus est d'autant plus coûteux que le circuit de relecture est complexe.

Des essais mal conçus engendrent une perte de temps et de ressources pour l'industrie pharmaceutique. Ils coûtent aux industries pharmaceutiques entre 4 et 6 milliards de dollars chaque année en dépenses inutiles. ³⁵

Le « design » du protocole affecte non seulement le côté scientifique de l'essai clinique mais également la partie opérationnelle et la réalisation de l'essai. C'est pourquoi des évolutions dans la conception du protocole paraissent essentielles dans un contexte où, comme décrit précédemment, les protocoles sont de plus en plus complexes et engendrent une augmentation de consommation de temps et de ressources.

3.2.3. Workflows : description des circuits de validation

Un « workflow » sert à décrire le circuit de validation, les tâches à répartir entre les différents acteurs d'un processus, les délais, les modes de validation, et à fournir à chacun des acteurs les informations nécessaires à l'exécution de sa tâche. Il doit permettre d'assurer, entre autres, que tous les acteurs travaillent bien sur la même version (ou draft) du protocole et que les

commentaires soient bien lus et pris en compte par les bonnes personnes ; la mise en place de circuit de validation (workflow) est donc nécessaire.

En pratique, les différents acteurs utilisent en général le logiciel « Word » ainsi que les e-mails pour transférer et commenter les documents. Ce système est une source d'erreurs puisque chaque acteur peut potentiellement travailler sur une version différente d'un autre. C'est pourquoi, aujourd'hui, les processus régissant la rédaction et la revue des protocoles ne sont pas optimaux et engendrent trop de documentation et d'interventions humaines inutiles.

3.2.4. Absence de structuration du protocole

L'absence de structuration des informations au niveau du protocole, du fait que le protocole ne soit qu'un document-texte, ne permet pas de retrouver facilement l'information et de réutiliser celle-ci dans la suite de l'essai.

Les inconvénients majeurs de la « non-structuration » de ces informations sont :

- une capacité d'évaluer la qualité du protocole limitée ; en effet, la densité d'écriture du protocole engendre une ambiguïté et un manque de clarté dans la description des procédures. Un exemple concret concerne les critères d'inclusion et d'exclusion : il faut s'assurer qu'ils sont correctement spécifiés et par conséquent cela nécessite du temps et des ressources ;
- des imprécisions ou incohérences dans le protocole peuvent être retrouvées après avoir obtenu l'accord du Comité d'Ethique. Cela engendre des amendements aux protocoles et augmente les délais de la mise en place de l'étude ;
- des informations contenues dans le protocole ne peuvent pas être retranscrites et exploitées dans d'autres systèmes et bases de données ; ces données ne peuvent pas être réutilisées notamment pour la conception du CRF, la génération de rapports cliniques, les analyses statistiques,...³⁶

La mise en place de l' « e-protocol » permettrait que les critères et paramètres demandés dans le protocole soient cohérents entre les différentes sections du protocole (homogénéité de l'information) et que l'information figure dans la section adéquate (information non redondante).

3.2.5. Interopérabilité des données

L'interopérabilité est, par définition, la capacité que possède un produit ou un système, dont les interfaces sont intégralement connues, à fonctionner avec d'autres produits ou systèmes existants ou futurs. L'interopérabilité des données entre les différents systèmes permettrait d'assurer, pendant toute la durée de l'étude, la qualité et la traçabilité des données et finalement garantir la validité de l'analyse statistique et des résultats de l'étude qui nécessitent des données fiables, complètes, exactes, et dont l'intégrité est préservée. ^{37,38}

L'incapacité de localiser et de réutiliser les informations dans d'autres systèmes de gestion et d'exploitation des données cliniques est problématique. En effet, si la gestion des données cliniques pour l'investigateur se limite à la collecte des données, le promoteur, quant à lui, est responsable ³⁷ :

- du transfert de ces données
- de leur vérification et de leur correction
- de leur codage et/ou de leur transformation
- de leur stockage et de leur archivage



Figure 4 : Gestion des données cliniques : du protocole à la publication de l'essai ³⁷

Or, aujourd'hui, il n'y a pas d'interopérabilité entre les données du protocole et les données des autres systèmes. **(Cf. Figure 4 ci-dessus)**

On peut citer deux exemples de ce manque d'interopérabilité des données : le premier est le tableau des visites du patient appelé « Investigation Schedule » présent dans le protocole. Ce tableau décrit le planning de l'étude pour le patient et les différentes visites qu'il doit effectuer. Le texte contenu dans ce tableau au sein du document Word doit être ensuite reporté dans l'eCRF puis dans les rapports statistiques. Un second exemple concerne les différents critères d'évaluation (pression artérielle, fréquence cardiaque,...) qui doivent être recopiés manuellement au niveau de la collecte des données, puis au niveau des fichiers pour la soumission des données.

3.2.6. Des modèles de protocoles devenus insuffisants

Des guidelines et des « templates » (modèles-types) de protocoles aident à s'assurer de la présence des informations essentielles à trouver dans le protocole.^{7,15,39}

Certaines SOPs représentent un modèle-type (template) de protocole spécifique de la phase de l'essai à laquelle il se rattache. Ces modèles permettent au rédacteur de repartir d'une base au lieu d'un document vierge et de savoir ce qui est attendu de lui au niveau des différents paragraphes du protocole. Ainsi les protocoles cliniques sont conformes aux Bonnes Pratiques Cliniques (BPC).

Aujourd'hui, les modèles Word de protocoles ne sont plus suffisants. Pour gagner du temps, les rédacteurs des protocoles n'utilisent pas, dans de nombreux cas, le modèle requis, préférant opter pour l'utilisation d'un ancien protocole très proche de celui qui doit être écrit.

Ce procédé peut engendrer des erreurs au niveau du protocole et par conséquent être source de confusion pour l'investigateur et son équipe dans la conduite de l'essai. Les « templates » réalisés sous Microsoft Word ne fournissent pas un environnement suffisamment rigoureux pour assurer le développement des protocoles avec un minimum d'erreurs : ces mêmes erreurs peuvent avoir des conséquences plus ou moins importantes en aval dans l'exploitation et la soumission des données et donc sur la date de mise sur le marché du médicament.¹⁷

De plus, il n'existe aucun moyen pour vérifier que l'auteur reparte du modèle ou utilise le texte requis ou suggéré et suive ainsi les recommandations et suggestions pour rédiger le protocole d'étude clinique.

Dans les processus actuels, les personnes responsables du développement clinique créent des documents Word et Excel, qui présentent souvent des écarts entre eux et ne sont pas exploitables par les programmeurs des bases de données. Ces écarts doivent être compensés manuellement, ce qui consomme du temps et des ressources.⁴⁰

4. BESOINS EXPRIMÉS PAR LES CLIENTS

Toutes les raisons évoquées ci-dessus engendrent différents besoins pour s'assurer de concevoir un protocole d'essai clinique de qualité.

Il s'agit finalement d'un système client-fournisseur interne. Le DCLIC qui est chargé de choisir et de mettre en œuvre le logiciel approprié, est le maître d'œuvre du projet ; de l'autre côté, le clinicien, rédacteur des protocoles d'études cliniques est le maître d'ouvrage du projet. Ce dernier doit

aider à identifier les besoins qu'il attend de l'outil et l'évaluer une fois qu'il aura été finalisé. Enfin, l'investigateur est le client final de ce logiciel puisque le protocole est le contrat qu'il va signer pour témoigner de son accord avec le promoteur pour l'étude en question.

4.1. Le « client » intermédiaire : le clinicien

Comme vu précédemment, le « client » intermédiaire de la mise en place d'un protocole électronique est le clinicien, rédacteur des protocoles d'études cliniques. Il bénéficie directement de la mise en place d'un tel outil puisqu'il a l'assurance de retrouver toutes les informations nécessaires de son étude dans le document protocole final. Le protocole répond ainsi aux contraintes réglementaires :

- au niveau du format eCTD (electronic Common Technical Document) : il s'agit du format obligatoire pour soumettre les documents aux autorités réglementaires
- au niveau du contenu puisqu'il contient tous les éléments requis dans le protocole selon les recommandations en vigueur (ICH E6, ICH E3).

Le clinicien devra être la source du recueil de besoins pour mettre en place un protocole électronique. Les besoins par rapport à la mise en place de ce logiciel se situent à différents niveaux :

- la génération du protocole en deux formats différents (PDF et Word)
- la structuration de l'information
- la gestion et le contrôle automatique des différentes versions (versioning) du protocole.

Ces besoins seront détaillés plus tard dans le cahier des charges disponible en **annexe 1**.

Le but final est de permettre aux rédacteurs d'études cliniques de se concentrer pleinement sur les aspects cliniques de l'étude et que le logiciel mis à leur disposition les « décharge » de tout l'aspect logistique lié au format du document, afin qu'ils puissent se concentrer pleinement sur le contenu et les aspects cliniques de l'étude.

Le projet a donc comme objectif premier d'aider le clinicien à concevoir un protocole d'étude clinique de qualité, tant sur le plan du contenu que sur la forme de celui-ci.

4.2. Le « client » final : l'investigateur

L'« e-protocol » a comme « client » final le médecin investigateur, responsable de l'essai clinique. Il doit comprendre tous les éléments présents dans le protocole permettant de répondre

à la question scientifique posée. Or, aujourd'hui, l'investigateur a de nombreuses questions lorsqu'il lit le protocole pour la première fois. L'outil « e-protocol » doit lui permettre de mieux comprendre l'étude (ordre des investigations, description des procédures,...) et doit simplifier la rédaction du protocole.

4.3. Les attentes du DCLIC

Pour le DCLIC, la mise en place d'un protocole au format électronique répond également à certaines attentes. Il doit permettre à terme l'échange de données entre les différents systèmes et bases de données cliniques. Ainsi le protocole électronique permettrait de transcrire l'information contenue dans le protocole en base de données et donc de s'affranchir de nombreuses étapes redondantes à chaque niveau de la gestion des données cliniques au niveau de l'acquisition, de l'échange, de la soumission et de l'archivage des données.

Deux autres éléments sont à prendre en compte : le premier est la transparence des données. L'Agence Européenne du Médicament (EMA) a décidé de rendre accessible au public les données des essais cliniques. Le terme de données cliniques inclut les rapports cliniques et les données individuelles enregistrées séparément pour chaque participant à une étude clinique. Le grand public pourra rechercher les données à l'écran, mais aussi télécharger, imprimer et sauvegarder toutes les informations. L'accès aux données sera seulement conditionné à l'obtention d'un mot de passe et limité à leur utilisation à des fins non commerciales.^{41,42}

De récentes demandes réglementaires en faveur d'un meilleur accès au protocole ont également été émises. La publication des protocoles permettrait une comparaison de ce qui était prévu avec ce qui a été réellement fait, et serait possible, à tout moment, dans le déroulement et en post-essai. Le protocole ne peut, en effet, pas être influencé par les résultats de l'étude puisqu'il est rédigé et soumis aux autorités avant le début de celle-ci. Cependant, aujourd'hui, l'accès aux protocoles complets reste difficile voire impossible.^{43,44}

Le deuxième élément est la possibilité d'automatiser la création de l'eCRF (electronic Case report Form) qui est le cahier d'observation électronique. A partir du protocole, de nombreux documents vont être rédigés. Le premier d'entre eux est le CRF (ou eCRF). C'est dans l'eCRF que l'investigateur va rentrer toutes les données relatives à la visite d'un patient dans un essai clinique. L'eCRF doit être le plus fidèle possible au protocole. Or, aujourd'hui il n'existe aucun lien entre le protocole et l'eCRF ; cela engendre une conception de ce dernier en aval et un travail supplémentaire dans la gestion des données cliniques. Un protocole sous format électronique

permet de créer d'emblée certaines pages de ce cahier avec une qualité accrue en minimisant les risques liées à la rédaction et de gagner du temps dans la mise en place de l'étude.

Les entreprises pharmaceutiques étant déjà entrées dans l'ère de l'e-CRF, la transition vers l'automatisation de la mise en place d'une étude par l'apport d'un « e-protocol » est aujourd'hui d'actualité.

PARTIE II : CADRE REGLEMENTAIRE DU PROJET

Toute activité réalisée dans une industrie pharmaceutique est réglementée. La réglementation permet, entre autres, au pharmacien de créer de la valeur dans un cadre délimité par différents référentiels selon l'activité en question. Nous verrons donc dans cette deuxième partie où se situe le projet par rapport au cycle du médicament et quels sont les référentiels s'appliquant à la conduite d'un tel projet.

1. POSITIONNEMENT DU PROJET DANS LE CYCLE DE VIE D'UN NOUVEAU MÉDICAMENT

Dans le cycle du médicament, le projet de conception de protocoles d'étude clinique au format électronique se situe au niveau de la mise en place des essais cliniques. Le DCLIC, division dans laquelle ce projet se déroule, est responsable de tout l'aspect logistique dans la réalisation des essais cliniques. Ce projet se situe donc au niveau de la division opérationnelle « Recherche et Développement » qui mène les essais cliniques chez l'homme.

1.1. Prérequis aux essais cliniques chez l'Homme

1.1.1. Chimie, Fabrication, Contrôles

Le développement pharmaceutique consiste à déterminer la nature et les propriétés physico-chimiques d'une nouvelle entité, c'est-à-dire par exemple sa composition chimique, sa stabilité, sa solubilité... Le processus de fabrication par lequel le produit final est obtenu doit également y être décrit et optimisé de telle sorte qu'il soit contrôlé et reproductible. Les contrôles à effectuer doivent également être répertoriés. Toutes ces données font donc partie du CMC (Chemistry, Manufacturing, Controls) intégré dans le module III du CTD.^{45,46,47}

1.1.2. Développement préclinique

Les tests précliniques sont également un prérequis indispensable à tout essai clinique chez l'Homme. L'évaluation préclinique doit permettre de déterminer la concentration active, les concentrations toxiques et les organes qui seront les plus atteints par cette toxicité. On distingue notamment les études de toxicologie générale (administration unique ou répétée) et les études spécifiques (mutagénèse, tolérance locale, cancérogénèse, fonctions de reproduction)

Les essais cliniques chez l'Homme ne peuvent pas débuter tant que les prérequis relatifs à la toxicologie et à la qualité du produit ne sont pas connus pour la phase clinique concernée (mise à jour du dossier toxicologique et du CMC tout au long du développement du produit).

1.2. Développement clinique

Les essais cliniques se déroulent en quatre phases (I, II, III, IV) et ont pour but de démontrer la sécurité et l'efficacité du médicament. Ils interviennent après les étapes de « Recherche » fondamentale, où l'on a identifié une molécule répondant à un besoin médical et après les essais précliniques réalisés sur les animaux. ⁴⁸

Une étude clinique (ou un essai clinique) se définit comme « une situation expérimentale au cours de laquelle on teste chez l'homme la véracité ou non d'une hypothèse. » ³ Il s'agit d' « une recherche biomédicale organisée et pratiquée sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales portant sur les médicaments. Les objectifs, selon les cas, sont d'établir ou de vérifier certaines données pharmacocinétiques (absorption, distribution, métabolisme et excrétion du médicament), pharmacodynamiques (mécanisme d'action du médicament) et/ou thérapeutiques (efficacité et tolérance) d'un nouveau médicament ou d'une nouvelle modalité d'utilisation d'un traitement connu. » ⁴⁹

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) précise pour ces essais que « les interventions portent, entre autres, sur les médicaments, les cellules et autres produits biologiques, les actes chirurgicaux, les techniques radiologiques, les dispositifs, les thérapies comportementales, les changements dans les protocoles de soins, les soins préventifs... » ⁵⁰

Un essai clinique bien planifié et bien conduit est une « technique expérimentale puissante pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'une intervention. Un essai clinique compare l'effet et la valeur de l'intervention versus un contrôle. L'intervention se réfère soit à un médicament, une procédure ou un dispositif technologique. » ⁵¹

1.3. Définitions

La définition d'un essai clinique a été revue depuis 2001. Le terme « essai clinique » a été remplacé par le terme « recherche biomédicale » dont la définition donnée dans le Code de la Santé Publique (CSP, article R1121-1 modifié par le décret n°2012-597 du 27 avril 2012-art. 5) est celle du paragraphe ci-après.

1.3.1. La recherche biomédicale

Conformément au premier alinéa de l'article R. 1121-1 du CSP, la recherche biomédicale portant sur un médicament est entendue comme « tout essai clinique d'un ou plusieurs médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et les

autres effets pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité. »⁵²

L'article L.1121-1 du CSP définit les recherches biomédicales comme « les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques et médicales. »⁵³

1.3.2. Demande d'AMM et essais cliniques

La demande d'autorisation de mise sur le marché est « évaluée sur la base des essais cliniques, y compris des essais de pharmacologie clinique, portant sur l'efficacité et l'innocuité dans les conditions normales d'emploi du produit en question, compte tenu de ses indications thérapeutiques chez l'homme. Les bénéfices thérapeutiques doivent prévaloir sur les risques potentiels. »⁵⁴

Un système d'autorisation de mise sur le marché garantit que tous les médicaments ont été évalués par une autorité compétente, et ce afin de s'assurer de leur conformité aux exigences actuelles de sécurité, de qualité et d'efficacité.⁵⁵

2. RÉFÉRENTIELS RÉGLEMENTAIRES EN VIGUEUR

2.1. Au niveau national

2.1.1. Code de la Santé Publique

2.1.1.1 Application au pharmacien

Le pharmacien est un scientifique et un praticien. Il exerce une profession réglementée qui lui confère un monopole. En conséquence, il a des obligations, des devoirs, des responsabilités. Le CSP comporte six parties, elles-mêmes divisées en livres, titres, chapitres et articles. Parmi ces parties, celles s'appliquant au pharmacien sont essentiellement les parties IV : Professions de Santé, V : Produits de Santé et VI : Etablissements et Services de Santé. Il y est décrit notamment, dans la *Quatrième partie : Professions de santé, livre II : Professions de la Pharmacie*, le monopole pharmaceutique et les dispositions de l'exercice pharmaceutique. On y retrouve le Code de déontologie que doivent respecter les pharmaciens lors de l'administration des soins de santé en France.^{56,57}

2.1.1.2 Application à la recherche biomédicale

Dans la première partie sur la « Protection générale de la santé », Le livre Ier relatif à la « Protection des personnes en matière de santé » contient un paragraphe sur les recherches biomédicales. On y retrouve différents chapitres concernant cette pratique :

Titre II : Recherches biomédicales

- Chapitre Ier : Principes généraux (*Articles L1121-1 à L1121-17*)
- Chapitre II : Information de la personne qui se prête à une recherche biomédicale et recueil de son consentement (*Articles L1122-1 à L1122-2*)
- Chapitre III : Comités de protection des personnes et autorité compétente (*Articles L1123-1 à L1123-14*)
- Chapitre V : Dispositions particulières à certaines recherches (*Articles L1125-1 à L1125-4*)
- Chapitre VI : Dispositions pénales (*Articles L1126-1 à L1126-11*)

Figure 5 : Articles du Code de la Santé Publique relatifs à la recherche biomédicale⁵⁶

D'après l'article L1121-3 du CSP, « les recherches biomédicales portant sur des médicaments sont réalisées dans le respect des règles de bonnes pratiques cliniques (BPC) fixées par décision de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. »⁵⁸

2.1.1.3 Le promoteur

Par définition et conformément à l'article L. 1121-1 du CSP, « le promoteur est la personne physique ou morale qui prend l'initiative de l'essai clinique, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu. Lui ou son représentant légal doit être établi dans la Communauté européenne. »⁵³

Le promoteur de la recherche est responsable de tous les aspects de la recherche biomédicale ; cela comprend notamment la qualité des médicaments expérimentaux qui seront destinés aux patients de l'essai clinique. Un promoteur qui souhaite effectuer une recherche biomédicale a l'obligation de soumettre, au préalable, le protocole de recherche à l'avis du comité de protection des personnes et de recueillir l'autorisation de l'autorité compétente : en France il s'agit de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament).⁵⁶

2.1.2. Bonnes pratiques de Fabrication⁵⁵

Comme le mentionne le préambule des Bonnes Pratiques de Fabrication (2014), « la directive 2003/94/CE de la Commission européenne du 8 octobre 2003 a établi les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain dont

la fabrication requiert l'autorisation visée à l'article 40 de la directive 2001/83/CE modifiée et pour les médicaments expérimentaux à usage humain dont la fabrication requiert l'autorisation visée à l'article 13 de la directive 2001/20/CE.

La directive 2001/83/CE introduit également les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives visées dans son article 46.

Dans ce cadre, l'ANSM par une décision en date du 4 décembre 2013 (Journal officiel de la République française du 7 janvier 2014, texte n°2 sur 82), a élaboré une nouvelle édition du guide des bonnes pratiques de fabrication qui se substitue à celle du 13 janvier 2011 du directeur général de l'Agence française de sécurité du médicament et des produits de santé. »

Les chapitres de la Partie I (Bonnes Pratiques de Fabrication des Médicaments à usage humain) sur les exigences fondamentales sont introduits par une section « Principe » reprenant ceux définis dans la directive 2003/94/CE.

Cette première partie contient 9 chapitres généraux :

1. Système qualité pharmaceutique
2. Personnel
3. Locaux et Matériel
4. Documentation
5. Production
6. Contrôle de la Qualité
7. Activités externalisées
8. Réclamation et Rappels de médicaments
9. Auto-inspections

Ces chapitres sont suivis de 19 lignes directrices (LD) particulières qui correspondent aux annexes dans la réglementation européenne. On peut notamment citer trois LD qui seront à prendre en compte plus particulièrement dans le cadre de ce projet :

- Annexe 11 : SYSTÈMES INFORMATISÉS
- LD 15 : QUALIFICATION ET VALIDATION
- LD 13 : FABRICATION DES MÉDICAMENTS EXPÉRIMENTAUX

La Partie II (Bonnes Pratiques de Fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments), quant à elle, a été rédigée selon une ligne directrice de l'ICH, l'ICH Q7 (*Good Manufacturing Practice guide for active pharmaceutical ingredients*).

La partie III a été ajoutée dans la dernière version de 2014 et contient des documents concernant :

- la Gestion du risque Qualité (ICH Q9) : identification, analyse et évaluation du risque
- le Système Qualité pharmaceutique (ICH Q10)
- les Exigences internationales harmonisées pour la certification d'un lot

L'objectif ultime de ces BPF est de s'assurer que l'on fabrique un produit adapté à l'usage, conforme à ses spécifications définies dans l'autorisation de mise sur le marché et ne devant pas exposer un patient à un risque remettant en cause la sécurité, la qualité ou à l'efficacité du produit.

Ces Bonnes Pratiques permettent à l'industrie pharmaceutique de se trouver aujourd'hui dans un haut niveau de gestion de la qualité dans le développement, la fabrication et le contrôle des médicaments. Elles demandent notamment au pharmacien responsable, dans la LD 13, de « veille(r) en particulier à ce que des systèmes soient mis en place pour garantir le respect des exigences (...) et (d')a(voir) par conséquent des connaissances approfondies du développement pharmaceutique et des procédures relatives aux essais cliniques. » Il certifie que les lots de fabrication ont été libérés selon les bonnes pratiques de fabrication en vigueur.⁵⁵

Un établissement pharmaceutique a l'obligation de respecter les BPF. En France, les BPF constituent le référentiel qualité applicable par l'ANSM lors de ses inspections.^{55,59}

Le projet que l'on souhaite mener se situe donc au niveau de la mise en place de l'essai clinique, c'est-à-dire juste après la fabrication du médicament expérimental. L'objectif est de tester ces médicaments expérimentaux pour qu'ils obtiennent leur autorisation de mise sur le marché (AMM).

2.1.2.1 Annexe 11 : Systèmes informatisés

Cette annexe « s'applique à toutes les formes de systèmes informatisés utilisés dans le cadre d'activités relevant des BPF. Un système informatisé comprend un ensemble de matériels et de logiciels qui remplissent ensemble certaines fonctionnalités. L'application doit être validée et l'infrastructure informatique doit être qualifiée. Lorsqu'un système informatisé remplace une opération manuelle, il ne doit pas en résulter une baisse de la qualité du produit, de la maîtrise du

processus ou de l'assurance de la qualité. Il ne doit pas non plus en découler une augmentation du risque général lié au processus. »⁵⁵

2.1.2.2 LD 15 : Qualification et validation

Les BPF décrivent les étapes et l'utilité de valider les procédures et qualifier les équipements dans la LD 15 « Qualification et validation ». Cette annexe « décrit les principes de la qualification et de la validation applicables à la fabrication des médicaments. En vertu des BPF, les fabricants sont tenus de définir le travail de validation à effectuer en vue de démontrer qu'ils contrôlent les aspects critiques de leurs opérations spécifiques. Les changements importants apportés aux installations, équipements et procédés susceptibles d'influencer la qualité du produit, doivent être validés. Une méthode axée sur une évaluation des risques doit être utilisée afin de déterminer le champ d'application et l'étendue de la validation. »⁵⁵

2.1.2.3 LD 13 : Fabrication des médicaments expérimentaux

Un médicament expérimental est défini comme « tout principe actif sous une forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans une recherche biomédicale, y compris les médicaments bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché, mais utilisés ou présentés ou conditionnés différemment de la spécialité autorisée, ou utilisés pour une indication non autorisée ou en vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme de la spécialité autorisée. » Les Bonnes Pratiques de Fabrication s'appliquent au médicament expérimental, comme l'énonce le principe de l'annexe 13 des BPF (2014). En effet, le respect des BPF est un prérequis indispensable à la bonne interprétation des essais cliniques qui seront conduits pour évaluer l'efficacité et la sécurité du futur médicament car « les personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales peuvent courir un risque supplémentaire par rapport aux patients traités avec des médicaments déjà mis sur le marché.

L'application des bonnes pratiques de fabrication à la production des médicaments expérimentaux est donc destinée à garantir d'une part que les personnes qui se prêtent à la recherche ne sont pas mises en danger, et d'autre part que les résultats de la recherche biomédicale ne sont pas affectés par des conditions de fabrication non satisfaisantes ayant un impact sur la sécurité, la qualité ou l'efficacité. »⁵⁵ Enfin, elles permettent de « garantir l'homogénéité des divers lots d'un même médicament expérimental utilisé dans le cadre d'une recherche biomédicale ». ⁵⁵

2.2. Au niveau européen

2.2.1. Eudralex

La législation de la commission européenne au niveau de la santé publique est compilée au sein d'Eudralex. Il existe 10 volumes dans Eudralex. Deux volumes sont à prendre en compte pour le projet : le volume 4 et le volume 10.⁶⁰

2.2.2. Volume 4 : Directive pour les bonnes pratiques de fabrication

Le volume 4 « *European Union guidelines to GMP Medicinal Products for Human and Veterinary Use* » issu de « *The rules governing Medicinal Products in the European Union* » est le référentiel utilisé pour s'assurer de fabriquer les médicaments selon les Bonnes Pratiques de Fabrication. C'est ainsi un pilier de l'assurance qualité. Ces GMP sont applicables au niveau européen et les BPF applicables en France découlent de la traduction de ce texte.⁶⁰

2.2.3. Volume 10 : Directive pour les essais cliniques

Le volume 10 « *Clinical trials guidelines* » se décompose en 6 chapitres parmi lesquels le chapitre V qui contient les ICH E6 (Good Clinical Practices) formant le référentiel de base relatif aux essais cliniques.⁶⁰

2.3. Au niveau international

2.3.1. Organisation mondiale de la Santé : bonnes pratiques cliniques

En 1987, un avis concernant les bonnes pratiques cliniques pour les promoteurs et les investigateurs d'essais cliniques a été publié. Puis, en 1995, une seconde version a été rédigée intégrant les textes législatifs et réglementaires français et européens en vigueur.^{61,62}

Comme mentionné dans l'introduction, ce document « s'adresse non seulement aux investigateurs, mais aussi aux comités d'éthique, aux fabricants de médicaments et autres promoteurs de projets de recherche, ainsi qu'aux organismes de réglementation pharmaceutique ». Il contient les lignes directrices relatives aux BPC pour l'essai des médicaments et a pour objectif « d'établir des normes applicables partout dans le monde à la conduite de la recherche biomédicale sur des sujets humains. »⁶³ Son contenu repose sur les dispositions de nombreux pays très développés en matière de recherche, notamment l'Australie, le Canada, les pays de la Communauté européenne, les Etats-Unis, le Japon et les pays nordiques (Danemark, Finlande, Islande, Norvège et Suède). Les lignes directrices s'appliquent pendant tout le cycle de

développement du médicament et constituent un document de base pour assurer l'intégrité scientifique et éthique de la recherche biomédicale.

Dans un contexte de mondialisation des essais cliniques, ces lignes directrices promulguent que « dans les pays qui ne possèdent pas de réglementation ni de normes nationales en la matière, ou lorsque celles-ci sont incomplètes, les autorités compétentes pourront désigner ou adopter une partie ou l'ensemble des présentes lignes directrices comme base de la réglementation des essais cliniques. » ⁶³

2.3.2. Conférence Internationale d'Harmonisation : ICH

2.3.2.1 Contexte ^{39,64}

La Conférence internationale sur l'harmonisation des critères d'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain (Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Use) a été créée en 1990 et regroupe 17 pays (représentant 15 % de la population mondiale et 90 % du chiffre d'affaires annuel réalisé par l'industrie de la recherche pharmaceutique). L'OMS, le Ministère canadien de la Santé et l'AELE (Association européenne de libre-échange) siègent en tant qu'observateurs.

Les ICH sont une initiative conjointe des autorités réglementaires de l'Europe (EMA), du Japon (Japan Ministry of Health, Labour and Welfare, MHLW) et des États-Unis (FDA) ainsi que des industries pharmaceutiques pour discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement du médicament. Elles ont pour objet l'harmonisation des procédures d'enregistrement du médicament.

L'objectif des ICH est de contenir les divergences croissantes des lois au niveau de chaque nation et de faire travailler ensemble les autorités réglementaires et les acteurs des pays adhérents pour internationaliser les réglementations.

2.3.2.2 Missions

La mission de l'ICH est d'émettre des recommandations sous forme de Guidelines, afin de normaliser l'ensemble des processus se rapportant aux nouveaux médicaments avant leur évaluation et leur enregistrement par les agences concernées. Le but final est de mettre le médicament à disposition des patients le plus rapidement possible, tout en réduisant les procédures répétitives dans son développement.

2.3.3. Document technique commun : CTD ^{65,66}

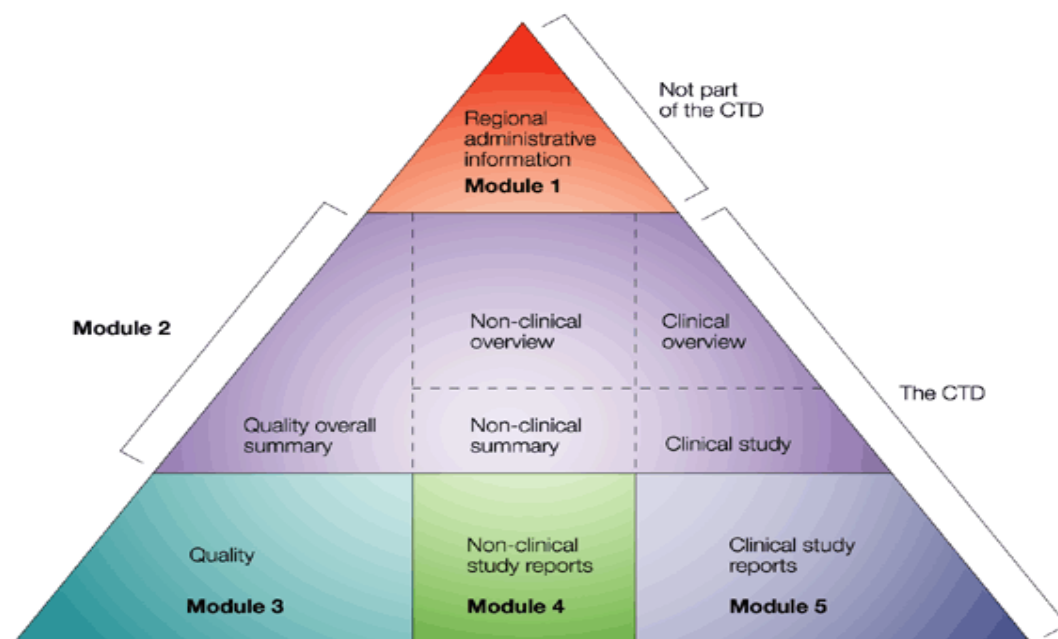
Ce document est essentiel à l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché. Il est le système d'enregistrement commun des médicaments. Il rassemble les données sur la qualité, la sécurité et l'efficacité dans un format commun (appelé CTD - Common Technical Document) et permet de soumettre électroniquement et de façon harmonisée un dossier d'enregistrement pour un nouveau produit pharmaceutique. De ce fait, les industries n'ont plus besoin de reformater les informations à soumettre aux différentes autorités de réglementation.

Le format CTD se compose de 5 modules :

- le **module 1** est administratif. Il ne fait pas vraiment partie du CTD car il est région-spécifique (Europe, USA, Japon) ;
- le **module 2** est un résumé des modules 3, 4 et 5. Il fait partie du CTD ;
- le **module 3** est le module Qualité. Il fournit une structure et un format harmonisés pour inclure les informations du CMC dans le dossier d'enregistrement ;
- le **module 4** contient les informations non-cliniques (ou pré-cliniques), c'est-à-dire les informations recueillies lors de l'usage du médicament chez l'animal. Il doit présenter les informations relatives à l'évaluation pharmacologique, pharmacocinétique et toxicologique de la substance ;
- le **module 5** contient les informations cliniques, c'est-à-dire les informations recueillies lors de l'usage du médicament chez l'homme. Cela concerne principalement les données des études cliniques. On y retrouve la « Clinical Overview », un court document qui évalue les données cliniques, le « Clinical Summary », un document plus conséquent et enfin les « Clinical Study Reports » et les données brutes.

Les données traitées dans le protocole d'étude clinique font donc partie de ce dernier module, au niveau des rapports d'études cliniques.

La **figure 6** schématise l'organisation et le contenu de ces différents modules.



Nature Reviews | Drug Discovery

Figure 6 : Common Technical Document: organisation et contenu ⁶⁵

Les guidelines ICH contiennent des règles techniques complètes et uniformisées relatives à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des médicaments qui sont les trois éléments du CTD. Elles sont donc réparties en quatre grandes thématiques sur les bases du format CTD ³⁹ :

- **Qualité (Q)** : 11 Guidelines
- **Sécurité (S)** : 10 Guidelines
- **Efficacité (E)** : 16 Guidelines
- **Multidisciplinaire (M)** : 8 Guidelines

Figure 7 : Grandes thématiques des guidelines ICH

Aujourd'hui, en pratique, pour s'assurer de respecter les Bonnes Pratiques Cliniques, le référentiel utilisé est le document intitulé *ICH E6 Guideline for Good Clinical Practice (GCP)*. ^{39, 64}

2.3.4. ICH E6 : Bonnes pratiques cliniques ^{39,60,61,67,68}

2.3.4.1 Généralités

Les bonnes pratiques cliniques s'appliquent dans l'industrie pharmaceutique aux différents phases du développement clinique du médicament (y compris les études de biodisponibilité et de bioéquivalence).

Comme le mentionne l'introduction des ICH E6, l'objectif ultime de cette Guideline est de « faciliter la reconnaissance mutuelle des données cliniques entre les trois grandes autorités réglementaires (EMA, FDA, MHLW) tout en garantissant que les droits, la sécurité et le bien-être des sujets de l'essai sont protégés, conformément aux principes qui ont leur origine dans la Déclaration d'Helsinki, et que les données des essais cliniques sont crédibles ».

Les ICH E6 servent de référentiel pour toute personne souhaitant réaliser un essai clinique. Elles identifient les responsabilités et les attentes de tous les participants dans la conduite d'essais cliniques : les investigateurs, les moniteurs, les promoteurs et les IRBs (Institutional Review Board).

Elles servent de normes de qualité au niveau éthique et scientifique pour la conception, la réalisation, l'enregistrement et les rapports des essais auxquels participent les êtres humains. Elles définissent un standard de qualité pour faciliter l'acceptation mutuelle des données cliniques par les autorités réglementaires de ces régions.

Les BPC contiennent 12 principes fondamentaux parmi lesquels on peut citer les trois suivants qui concernent le projet :

- « Les essais cliniques doivent être valables scientifiquement et ils doivent être décrits dans un protocole clair et détaillé. »
- « Un essai doit être conduit selon le protocole qui a préalablement reçu une opinion favorable de l'IRB et/ou de l'Independent Ethics Committee (IEC). »
- « Les produits à l'étude (...) doivent être utilisés selon le protocole approuvé. » ⁶⁷

Des explications concernant l'application des BPC sont présentes dans deux directives européennes :

- la directive 2001/20/CE du 4 avril 2001 relative à l'application des bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain ⁶⁹ ;

- la directive 2005/28/CE du 8 avril 2005 fixant des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments.

2.3.4.2 Responsabilités du promoteur

Cette dernière directive établit que le promoteur est « responsable de la conformité des essais réalisés et de la qualité des données. » ⁷⁰

L'ICH E6 stipule, quant à elle, qu'« il est le garant de la qualité et de l'intégrité des données cliniques. Le promoteur, l'investigateur et toutes les parties concernées doivent dater et signer le protocole pour officialiser leur accord sur les modalités de l'essai clinique et les moyens de collecter les données. » ⁶⁷

Le promoteur doit s'assurer que l'investigateur est d'accord pour entreprendre l'essai selon le protocole établi et conformément aux bonnes pratiques cliniques, et qu'il accepte les procédures convenues pour l'enregistrement des données, le suivi de l'essai, les audits et les inspections. ⁶³ Il est responsable « d'implémenter et maintenir des systèmes d'assurance de la qualité et de contrôle qualité avec des SOP pour s'assurer que la conduite des essais et les données générées sont documentées et reportées en accord avec le protocole, les BPC et les réglementations en vigueur. » ⁶⁷

Toute modification dans le contenu du protocole doit faire l'objet d'un amendement substantiel ou non-substantiel. La Directive européenne 2001/20/EC sur les essais cliniques définit les amendements substantiels comme des « modifications (...) substantielles et de nature à avoir des incidences sur la sécurité des participants ou à changer l'interprétation des pièces scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de l'essai, ou si elles sont significatives de quelque autre point de vue que ce soit » ⁶⁹. Ces modifications peuvent avoir des effets significatifs sur :

- la sécurité ou l'intégrité mentale des participants à l'essai ;
- la valeur scientifique de l'essai ;
- la conduite ou la gestion de l'essai ;
- la qualité ou la sécurité de tout médicament à usage humain utilisé dans l'essai.

Cependant, d'autres changements n'ont pas d'impact significatif sur les participants ou sur la conduite ou la valeur scientifique de l'essai et peuvent être considérés comme des amendements non substantiels. C'est au promoteur de décider si l'amendement est substantiel ou non.⁷¹

2.3.4.3 Le protocole, document essentiel pour planifier les essais cliniques^{1,72}

Selon la définition de l'ICH, un protocole de recherche est un "document dans lequel sont décrits les objectifs, la conception, la méthodologie, les remarques d'ordre statistique et les diverses étapes d'un essai clinique. Le protocole fournit d'ordinaire le contexte et la raison de réaliser l'essai, mais ces renseignements peuvent être fournis dans d'autres documents cités dans le protocole."³⁹

Les ICH E6 détaillent les informations que doit contenir un protocole d'étude clinique.⁶⁷

Le contenu du protocole décrit le type d'individus qui peuvent ou ne peuvent pas participer à l'essai (critères d'éligibilité), le calendrier des examens (investigation schedule), les procédures (auxquelles sera soumis le participant), les critères d'évaluation (endpoints), les médicaments à l'étude et leur posologie, ainsi que la durée de l'étude.

Il contient également, de façon non-exhaustive, les informations suivantes :

- la phase de l'essai (I/II/III/IV) ;
- la faisabilité de l'essai (ex : le nombre de centres ouverts pour réaliser l'étude) ;
- la raison de la conduite de l'étude : le rationnel de l'étude se trouve dans le résumé au début du protocole ;
- les objectifs (principaux et secondaires) et le but de l'essai ;
- le design de l'étude : randomisation, aveugle, bras de traitement... ;
- la sélection et la sortie des participants de l'étude ;
- la description des traitements à l'étude (administration, dispensation, évaluation de l'observance) ;
- l'évaluation de l'efficacité (phase II/III), de la sécurité du médicament (phases I/II/III) ou des critères pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (Phase I/II) ;
- le calcul du nombre de participants nécessaires ;
- les interventions thérapeutiques évaluées ;
- les méthodes d'analyse statistique ;
- les responsabilités du promoteur et de l'investigateur ;

- les dispositions prises en terme de contrôle qualité et d'assurance de la qualité (conformité avec les Bonnes Pratiques Cliniques (ICH E6)).

Dans ce contexte réglementaire, nous retenons donc l'ICH E6 (Guideline for Good Clinical Practices) qui contient les recommandations qu'il faudra respecter en priorité ; en effet, le logiciel a pour vocation d'être utilisé pour le développement clinique.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (ou GMP dans le contexte européen) définissent également un cadre réglementaire qui sera à prendre en compte, notamment l'annexe 11 relatif aux systèmes informatisés et la LD 13 relative à la fabrication des médicaments expérimentaux. La LD 15, quant à elle, relative à la qualification et à la validation, sera à prendre en compte lorsque la validation du système informatisé sera initiée.

Ces différents référentiels délimitent un espace légal et moral dans lequel le pharmacien peut créer et innover au service de la santé. La conception d'un logiciel permettant de générer des protocoles d'études cliniques doit respecter ce cadre réglementaire pour pouvoir être validé et utilisé dans l'industrie pharmaceutique.

PARTIE III : RÉALISATION DU PROTOTYPE

1. PROTOTYPE FINAL CONSTRUIT : DESCRIPTION DE L'OUTIL

Le prototype d'« e-protocol » développé a pour nom PROFILE (Cf. **2.1.3 Choix du nom du projet**). Il se présente sous la forme d'un formulaire, basé sur une application Web, accessible aux différents utilisateurs et lié à une base de données. Ce formulaire est constitué de champs prédéfinis et légendés, correspondant aux différentes informations que l'on retrouve dans les « templates » des protocoles d'études cliniques. Ces champs sont alors remplis par l'utilisateur soit librement, soit selon un format de données précisé. Le premier avantage de ce système est que les données rentrées par l'utilisateur peuvent être retrouvées dans une base de données et sont donc accessibles et réutilisables. Le deuxième avantage du formulaire est que ces informations sont transférées dans un protocole d'étude clinique vierge et forment, une fois que toutes les données sont remplies, le protocole d'étude clinique rédigé, sous format Word et conforme au format eCTD défini dans l'ICH M2.

2. ETAPES AYANT PERMIS SA CONCEPTION

2.1. Cadrage du projet

La première étape, qui est d'ailleurs préliminaire à toute conduite de projet, est de bien définir le projet. Cette étape consiste à transformer un besoin en projet, en lui attribuant une valeur ajoutée et un périmètre. Il s'agit d'un travail critique consistant à travailler sur les éléments suivants :

2.1.1. Rédaction de la fiche projet

L'acceptation du projet est décidée au cours d'une réunion réunissant les membres d'un comité de pilotage. Pour préparer la soumission du projet à ce comité de pilotage, une fiche détaillant le projet est réalisée et contient des informations concernant :

- *le nom du projet*
- *le nom du Chef de projet*
- *le but du projet* : Améliorer le processus de rédaction et de revue du protocole.
- *les objectifs* (**annexe 2** pour les objectifs détaillés) :

- mettre à disposition des équipes un outil (« e-Protocol ») permettant de structurer l'information des protocoles et de générer le document protocole des études cliniques ;
- permettre un versioning automatique du document protocole (mise en place de workflow) ;
- *le(s) déclencheur(s) du projet* : Projet Standardisation (Mise en place des principaux standards couvrant les activités du recueil à l'exploitation des données des études cliniques, en implémentant les standards CDISC dans la chaîne de traitement des données des études cliniques) ;
- *les études ou réalisations préalables* : il s'agit des étapes de cadrage du projet décrites ci-dessus, des recherches bibliographiques réalisées sur l'« e-protocol » et sur le CDISC, et enfin de la revue des modèles de protocoles correspondant aux études de Phase I à partir desquels les protocoles sont rédigés ;
- *la liste des livrables attendus* :
 - le cahier des charges contenant le recueil des besoins des différents acteurs impliqués dans la conception des protocoles ;
 - la mise à disposition d'un prototype avec une première application sur une étude de phase I (pharmacocinétique humaine) ;
- *la liste des acteurs du projet (annexe 2)*
- *le contexte du projet* : les délais dans la mise en place, le déroulement et donc le coût de l'étude augmentent. La standardisation au niveau de la mise en place de l'étude a déjà été amorcée au niveau du CRF et du SDTM ; le protocole, élément plus en amont en est donc la suite logique ;
- *une évaluation du budget/ des ressources prévisionnels du projet.*

Il est indispensable de planifier les ressources allouées aux différentes personnes qui seront interviewées. Ces besoins ont été estimés initialement à :

- 0.5 jour par participant interviewé (avec une estimation de 5 participants à interviewer).
- Groupe de travail (Finalisation du recueil de besoins) : 1 jour / mois par participant (Avril - Juillet).
- Phase de test du prototype : Max. 1 jour / mois par participant (Juin – Juillet).
- Une réunion de retour sur expérience avec les utilisateurs du prototype (Novembre)

Selon l'avancée de projet, les besoins sont réévalués. Par exemple, la diminution de trois à une réunion de groupe de travail, nécessaire à la mise en commun des informations.

2.1.2. Planning prévisionnel

Deux livrables principaux ont été identifiés. Ils s'appuient sur le recueil des besoins des futurs utilisateurs de l'« e-protocol » (acteurs impliqués dans la rédaction des protocoles d'études cliniques).

- Le cahier des charges, qui doit recenser tous les besoins des rédacteurs des protocoles, ainsi que toutes les fonctionnalités que l'outil choisi devra comporter pour répondre à ces besoins.
- Un prototype d'« e-protocol », qui doit permettre de rentrer dans l'outil une première étude (Pharmacocinétique humaine, phase I) et de générer le document protocole final. Ce prototype est la preuve de concept (POC) et constitue une base pour la seconde partie du projet.

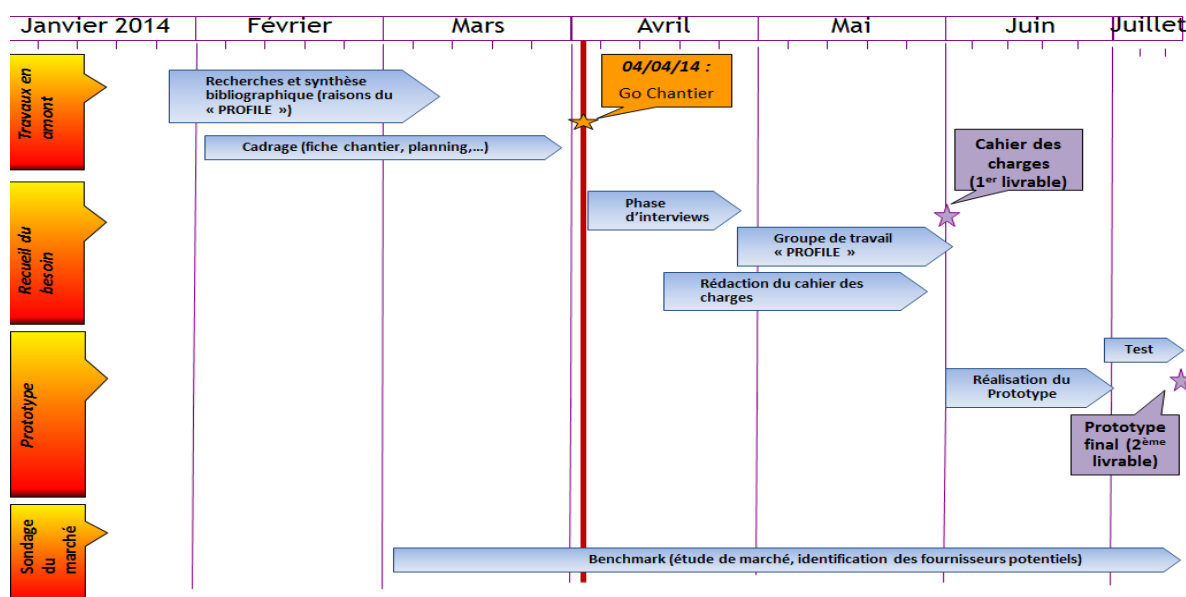


Figure 8 : Planning prévisionnel du projet

Le planning détaille les étapes pour aboutir à la livraison du cahier des charges et du prototype. Il fait l'objet d'un suivi de projet régulier lors des différentes réunions de pilotage (Cf. **2.2.1. Pilotage du projet**).

Le planning illustre la démarche du projet qui commence par l'interview des acteurs responsables de la rédaction des protocoles d'études cliniques, afin de recenser tous les besoins et attentes.

Dans un second temps, ces informations sont résumées et validées par le groupe de travail pour aboutir à la rédaction du cahier des charges, associant ces besoins avec les fonctionnalités que doit contenir l'outil.

Afin de vérifier l'avancement et de déterminer les étapes critiques de la réalisation de ce projet, un diagramme de Gant est également réalisé. Il est mis à jour chaque semaine en fonction de l'avancée du projet (**annexe 3**).

2.1.3. Choix du nom du projet

Lors du lancement d'un nouveau projet, la recherche d'un nom arrive rapidement. C'est ce nom qui permet l'identification du projet : il apparaît ensuite tout au long de la vie du projet dans les e-mails, dans les comptes-rendus de réunions, dans les présentations du projet au sein des laboratoires Servier (réunions de division, de département)...

Pour choisir le nom de ce projet, il faut concilier différentes idées et mots-clés qui se rattachent au projet : protocole d'étude clinique, structuration de l'information, innovation, efficacité des processus de rédaction et de revue des protocoles...

C'est pourquoi le nom **PROFILE** est retenu pour identifier ce projet. Il signifie **PRO**TOCOL **FOR** Innovation and **LEA**ding to **EFF**ectiveness.

Il associe l'objet du projet : les protocoles d'étude clinique et les bénéfices que ce dernier peut engendrer, c'est-à-dire une meilleure efficacité dans les processus de rédaction et de revue des protocoles.

De plus, il s'agit d'un projet innovant puisqu'il existe peu de solutions techniques disponibles sur le marché et que les industries pharmaceutiques commencent seulement à se pencher sur cet outil.

La dernière étape dans le choix de ce nom est de vérifier la disponibilité du nom, c'est-à-dire qu'il n'existe pas déjà au sein du Groupe un nom similaire ou identique à PROFILE. Après avoir effectué ce dernier contrôle, le nom du projet est validé.

2.1.4. Rédaction de la fiche Groupe de travail

En plus de la fiche de projet, une fiche relative à la mise en place d'un groupe de travail autour de ce projet est demandée. Dans cette fiche, les informations de la fiche projet sont reprises et l'accent est mis sur l'aspect organisationnel du groupe de travail : le nombre de participants, le temps nécessaire par réunion, le nombre total de réunions, les livrables attendus, la fréquence des réunions, les rapports des réunions, les « metrics » (indicateurs) concernant l'avancement du projet. Le plan d'action prévoit trois étapes qui requièrent les compétences du groupe de travail :

- le recueil des besoins, préalable indispensable au cahier des charges ;
- le test du prototype par un rédacteur sur une étude clinique de phase I ;
- la réactualisation des procédures qualité, en fonction du périmètre concerné par la mise en place d'un « e-protocol ».

2.1.5. Calcul des ressources allouées pour la première phase du projet

Pour permettre au projet d'être lancé, un calcul des ressources allouées à celui-ci est réalisé par profil, c'est-à-dire par structure impliquée (**Cf. tableaux 1 et 2 ci-dessous**).

Cette étape nécessite de se projeter dans le projet et d'émettre des hypothèses de travail, concernant notamment le temps que prendra la rédaction du cahier des charges (nombre de circuits de relecture) et la réalisation du prototype (selon les contraintes techniques et le nombre d'anomalies détectées pendant la phase de test).

Ce calcul a été réalisé pour une base de 0.575 K€ pour un jour/homme.

Les structures principales identifiées sont :

- la division DCLIC ;
- le DOEC (Direction Opérationnelle des Essais Cliniques) ;
- la Direction des Systèmes Informatiques ;

Le coût total en terme de ressources humaines pour le projet PROFILE s'élève à environ 79 000€.

Structure	Total par profil	Total ETP
DCLIC (Gestion des données et Support Logistique Clinique)	55,775 K€	97
DOEC (Direction Opérationnelle des Essais Cliniques)	18,687 K€	32,5
DSI (Direction des Systèmes d'Information)	4,6 K€	8
Total projet	79.062 K€	137,5

Tableau 1 : Total des coûts par structure et coût total du projet

		Période : 27/01/2014-27/07/2014		
Profil	Catégories	Jour / Homme	Hypothèse de travail	Coût(k€)
DCLIC	Pilotage	8	NA	4,6
	Documentation (biblio, CDISC)	7	NA	4,025
	Interviews	7	NA	4,025
	Groupe de travail	8	NA	4,6
	Process actuel	2,5	NA	1,4375
	Benchmarking	12	NA	6,9
	Rédaction du cahier des charges	12	Un seul circuit de relecture	6,9
	Mise en place du prototype	30	NA	17,25
	Test du prototype	6	< 50 anomalies détectées	2,3
	Réunion REX utilisateurs	3	NA	1,725
	Possibilité technique	1,5	NA	0,8625
CPIOC	Interviews	2,5	Identification de 5 personnes	1,4375
	Groupe de travail	20	Identification de 5 personnes	11,5
	Test du prototype	5	Identification de 5 personnes	2,875
	Réunion REX utilisateurs	5	Identification de 5 personnes	2,875
ISD	Benchmarking	3	NA	1,725
	Mise en place du prototype	5	NA	2,875

(Base: 0.575k€ pour 1J/h)

Tableau 2 : Tableau des ressources détaillées du projet

Remarque : Le jour/homme est une unité de mesure correspondant au travail d'une personne pendant une journée. Par exemple, un projet qui demande dix jours-hommes nécessite théoriquement le travail soit d'un homme pendant dix jours, ou de dix hommes pendant un jour, ou encore de deux hommes pendant cinq jours.

2.1.6. Périmètre impacté

Le périmètre du projet correspond à la délimitation précise du projet et à ses interactions potentielles.

Dans le cadre de PROFILE, le projet va impacter toute la chaîne de rédaction du protocole, de la rédaction du synopsis du protocole à la version finale qui sera soumise, en passant par le draft pour validation et le final draft (Cf. **2. Process d'élaboration du protocole**).

D'autres systèmes pourront être impactés par ce nouvel outil et peuvent donc interagir dans ce périmètre :

- R2D2 : le référentiel collectant les informations sur une l'étude (n° d'étude, nom de l'investigateur, nom du traitement,...) et qui sont fournies à d'autres systèmes. Certaines données contenues dans cette base seront reprises dans le synopsis du protocole et donc potentiellement intégrées à l'outil « e-protocol » qui sera mis en place.
- SCW : tous les documents de travail relatifs à une étude sont partagés dans un espace de travail collaboratif appelé Study Collaborative Workspace (SCW) : le protocole en fait donc partie.
- CRF : le protocole sous format électronique pourra permettre de concevoir de façon automatique certaines pages du CRF.
- RapClin : base documentaire servant à la constitution des rapports d'études cliniques. Il existe donc également une interaction avec l'outil.

Le périmètre du projet a été schématisé comme le montre la **figure 9** ci-dessous.

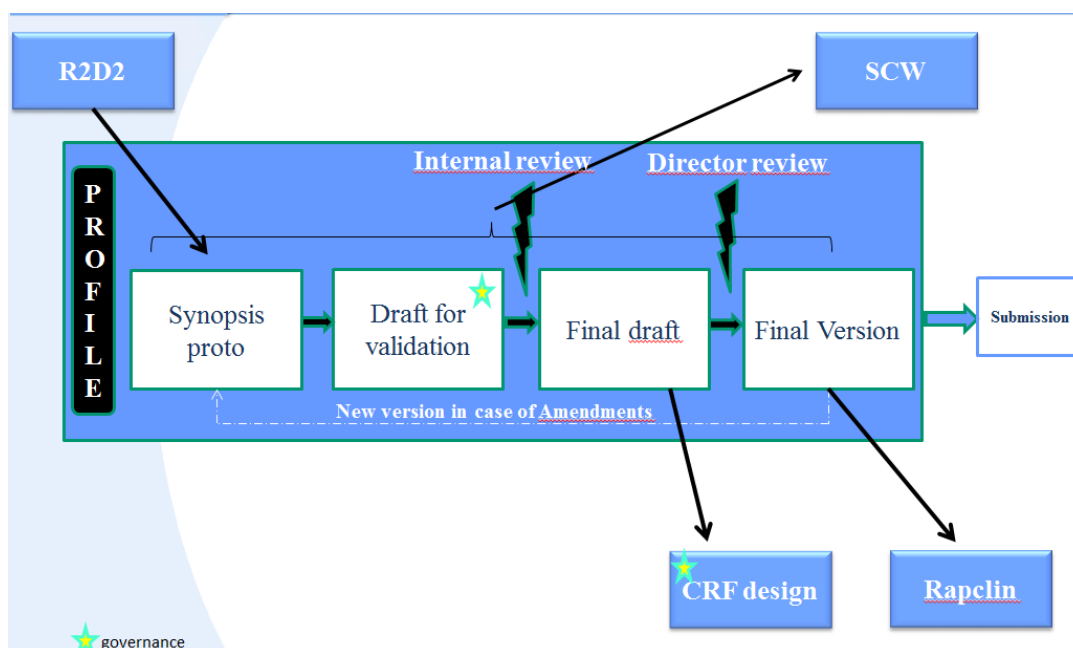


Figure 9 : Périmètre du projet

2.1.7. Elaboration du SWOT

L'analyse (ou matrice) SWOT, pour Strengths (forces), Weaknesses (faiblesses), Opportunities (opportunités), Threats (menaces), permet d'analyser l'environnement externe et interne au projet. Ce modèle est utilisé lors d'un lancement d'un nouveau produit pour analyser ses forces et ses faiblesses (facteurs intrinsèques) ainsi que les opportunités et les menaces de son marché

(facteurs externes). Il peut également être une base de réflexion en travaillant sur les moyens de transformer les faiblesses en forces et les menaces en opportunités (par une bonne communication par exemple).⁷³

Forces • Structuration de l'information • Possibilité d'interfaces avec d'autres outils de gestion de données cliniques et d'automatisation du CRF • Génération du document protocole • Augmentation de la standardisation • Gain en efficacité et diminution du temps de mise en place des études cliniques • Gain en productivité (interne)	Faiblesses • Outil nouveau, peu de solution clé en main sur le marché • Pas de « metadata repository » chez Servier • Difficulté d'identifier les parties standards du protocole • Coût informatique nécessaire
Opportunités • Gain en productivité (mise sur le marché) • Gain en visibilité (mise en place d'indicateurs : nombre de protocoles, d'amendements,...) • Gain en visibilité avec une meilleure gestion du versioning (automatique et partagée) • Réponse aux futurs objectifs de saisir un certain nombre d'informations sur les sites réglementaires	Menaces • Convaincre les cliniciens d'utiliser un nouvel outil (réticences vis-à-vis de la standardisation) • Ressources et Budget

Figure 10 : SWOT réalisé dans le cadre du projet

Dans le SWOT du projet (Cf. figure 10 ci-dessus), les forces identifiées concernent essentiellement l'élargissement de la standardisation au niveau du protocole et la possibilité de générer le document protocole.

Au niveau des opportunités, la mise en place d'un « e-protocol » peut également s'avérer utile car il sera obligatoire, dès le 1^{er} Janvier 2015, de saisir un certain nombre d'informations relatives aux essais cliniques et de les rendre plus largement accessibles aux professionnels de santé et au grand public. Cela s'inscrit dans une volonté de transparence accrue et offre ainsi d'importants

avantages en matière de santé publique.⁷⁴ Ces informations pourraient très bien être issues de l'« e-protocol » qui aura été mis en place.

Un « metadata repository » est une base de données dédiée au stockage des métadonnées, c'est-à-dire des données décrivant les données. Ce type de base n'est pas encore disponible au sein de l'entreprise. Cette absence peut constituer une faiblesse pour le projet puisque les informations nécessaires de l'« e-protocol » ne pourront être stockées ici.

Enfin, concernant les menaces pesant sur le projet, une bonne communication doit permettre de convaincre de l'apport de la standardisation des protocoles.

Du fait de l'innovation du projet et du peu de données disponibles sur le coût d'un tel outil, la bonne estimation du budget et des ressources est difficile mais néanmoins indispensable.

2.1.8. Obtention du « Go »

A l'issue de cette phase de cadrage, un dossier pour le lancement du projet est transmis au comité de pilotage, répondant aux objectifs décrits ci-dessus. Lorsque le dossier de lancement est approuvé, le projet peut alors débuter et des ressources lui sont allouées. Pour le projet PROFILE, le « Go » a été obtenu le 4 avril 2014 (Cf. figure 8).

2.2. Gestion du projet

2.2.1. Pilotage du projet / Suivi

Au cours du projet, le pilotage permet de comparer les étapes réalisées au planning ainsi que leur adéquation afin de revoir les plannings et les charges si nécessaire. Le pilotage permet d'assurer un suivi fiable du projet grâce à une vue d'ensemble sur le projet ; il mesure précisément l'avancement du projet grâce à des indicateurs, valide les dates jalons et aide à la gestion et au suivi des ressources (humaines et matérielles).⁷⁵

Dans le cadre de ce projet, des réunions régulières avec le pilote du projet sont organisées afin de mesurer l'avancement et d'anticiper les difficultés potentielles.

2.2.2. Phase d'interviews

Les interviews constituent un des piliers du projet car elles permettent d'exprimer les besoins des différents acteurs lors de la rédaction des protocoles pour les études de phase I. L'outil sera testé sur des études de phase I car un travail important de standardisation a déjà été amorcé sur ces études et que la preuve de concept était ainsi plus facile à démontrer.

2.2.2.1 Méthodologie

Des entretiens semi-directifs d'environ 1h30 sont réalisés ; ils ont comme avantage de centrer le discours des personnes interrogées autour de différents thèmes définis au préalable. Les six questions posées correspondent à six thèmes à aborder, qui peuvent être adaptées selon le profil de la personne interrogée (**annexe 4**) :

- difficultés rencontrées lors de la conception du protocole ;
- fonctionnement en terme de revue des protocoles ;
- intégration des commentaires, réponses aux différents intervenants ;
- raisons essentielles des amendements, évitabilité ;
- indicateurs de suivi de l'activité de rédaction des protocoles ;
- fonctionnalités essentielles pour un « e-protocol ».

Une assistante est également interviewée pour répondre à la problématique du formatage eCTD des documents d'études cliniques et donc du protocole. Ce format est un prérequis obligatoire pour soumettre aux autorités réglementaires.

2.2.2.2 Comptes-rendus

A la suite de ces interviews les comptes-rendus de ces réunions sont rédigés. Ils sont envoyés à tous les acteurs interviewés afin qu'ils puissent ajouter leurs commentaires et que le compte-rendu soit ensuite validé et archivé.

Les besoins recensés par les rédacteurs des protocoles d'étude clinique de phase I sont représentés dans le **tableau 3** ci-dessous.

2.2.2.3 Besoins exprimés par les cliniciens

<i>Catégorie</i>	<i>Besoins / Problématiques</i>
<i>Difficultés rencontrées lors de la conception du protocole</i>	- Récupération des informations pour concevoir le protocole - Compréhension de ce qui est demandé dans les différents paragraphes du protocole - Spécificités liées aux CRO (Contract Research Organization) - Volumes sanguins, biochimie (urinaire) non standardisés - Heures d'arrivée et de sortie des participants / Visite ambulatoire ou non - Adaptation aux évolutions de « templates » de protocoles - Mise à jour des informations dans le paragraphe relatif à la gestion des

	unités thérapeutiques - Prise en compte de discussions sur les parties spécifiques, principalement scientifiques - Compilation des avis des différents départements - Gestion des versionings successifs (numérotation, traçabilité) - Gestion de la mise en page - Homogénéité entre les protocoles
<i>Revue des protocoles</i>	- Formats différents utilisés pour les drafts (papier, électronique) - Possibilité d'édition du document à tout moment - Acquisition des commentaires dans les délais - Modifications directement dans le texte et/ou propositions de modifications clairement écrites plus adaptées que des commentaires « vagues » (type : à reformuler, à adapter) - Contacts directs ou indirects avec les CRO - Intégration des commentaires de la CRO - Mise en place de la signature électronique des protocoles
<i>Intégration des commentaires, réponses aux différents intervenants</i>	- Différents formats pour les commentaires : papier, électronique, Excel - Possibilité de « réponse aux commentaires » avec différents statuts possibles : lu, accepté, modifié, refusé - Intégration des commentaires dans le document Word en mode « suivi de modifications » ou par des « bulles » plus pratiques - Sauvegarde de tous les commentaires jusqu'à la version finale du protocole - Suppression de tous les commentaires en version finale - Etudes en parallèle : quand la version finale est dupliquée, s'il y a une modification, il faut penser à vérifier l'homogénéité dans tout le protocole - Liste de contacts (diffusion) dans un document indépendant - Commentaires redondants, non centralisés, gérés indépendamment par chaque structure, traités un par un
<i>Amendements</i>	- Amendements au consentement liés à l'amendement du protocole, de la BIC (Brochure Investigateur) ou au pays difficiles à gérer (numérotation des amendements, liens inexistantes entre versions du protocole et versions du consentement)

Indicateurs de suivi	- Pas d'indicateur officiel relatif aux délais pour l'écriture d'un protocole - Charge de travail estimée par la personne elle-même - Difficulté d'anticiper l'arrivée de nouvelles études. (mise en place dépendante de l'avancement du projet)
-----------------------------	--

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des besoins exprimés par les rédacteurs des protocoles

2.2.3. Groupe de travail

Les différentes personnes interrogées sont ensuite sollicitées pour faire partie du groupe de travail PROFILE afin de valider le cahier des charges, de tester le prototype disponible et, dans un second temps, d'actualiser les procédures Qualité avec la mise en place de l'« e-protocol ».

Ce groupe de travail est constitué de 6 personnes, 2 personnes du DCLIC ainsi que des représentants des départements : Pharmacocinétique Clinique, Coordination des Unités Thérapeutiques et Direction Opérationnelle des Essais Cliniques. Ces départements participent tous à la conception du protocole.

2.2.3.1 Création d'un groupe de travail collaboratif

Les comptes-rendus des interviews des membres du groupe de travail ainsi que tous les documents ayant servi à la mise en place du projet sont mis à disposition sur un espace collaboratif via l'Intranet. Cela permet ainsi de partager tous les documents.

2.2.3.2 Réunion de concertation et hiérarchisation des besoins

Une réunion du groupe de travail PROFILE est organisée dans le but de s'assurer de l'homogénéité des informations recueillies au cours des différentes interviews. Cette réunion doit, tout d'abord, permettre de mettre en commun les informations recensées au cours des interviews. Elle doit ainsi aider à vérifier que tous les points de vue convergent vers une même idée de l'outil qui sera choisi au final.

Le deuxième point abordé lors de cette réunion est la hiérarchisation des différentes fonctionnalités que doit contenir l'outil : celles considérées comme indispensables et celles qui sont plutôt secondaires (**Cf. Tableau 4**).

Fonctionnalités prioritaires	Fonctionnalités secondaires
Droits d'accès / Sécurité	Bulles d'aide
Création de documents depuis les modèles Word en vigueur	Possibilité de récupération de certaines parties du protocole
Possibilité d'évolution (ajout/modification de champs)	Références : Liens vers bases de références documentaires
Respect et intégration des parties standards des modèles correspondants (pop-up si modification)	Message d'alerte lors d'une nouvelle version disponible
Enchaînement des titres et paragraphes	Signature électronique
Numérotation des critères (sélection, inclusion)	Liste de diffusion intégrée
Workflow de remplissage des différentes parties du protocole	Statistiques de consultation des documents (ex : nombre de drafts, d'amendements,...)
Possibilité d'import de fichiers (ex : tableaux et figures du protocole)	Gestion du versioning des consentements
Génération de documents Word et PDF	
Génération automatique de la table des matières et de la numérotation des pages	
Génération de documents avec et sans les commentaires	
Format des références selon la Convention de Vancouver	
Formatage eCTD* pris en charge (ICH M2) *Format de dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché pour un médicament	
Gestion du workflow de relecture	
Gestion du versioning (numérotation)	
Mode de travail asynchrone pour l'intégration des commentaires	
Onglet « commentaires » intégré et statut visible du commentaire dans le même fichier	

Tableau 4 : Hiérarchisation des fonctionnalités recensées pour l' « e-protocol »

Ces différentes fonctionnalités sont retrouvées au niveau du cahier des charges. Elles correspondent aux besoins identifiés par les rédacteurs des protocoles de phase I de façon exhaustive.

2.2.4. Rédaction du cahier des charges

A la suite de cette réunion, la rédaction du cahier des charges (premier livrable du projet) a pu débuter. Il décrit d'une façon précise les besoins attendus concernant l'outil qui sera développé. Il comprend également une description de l'outil répertoriant toutes les fonctionnalités que ce dernier devra contenir. Chaque fonctionnalité y est numérotée et décrite précisément. Le

document comprend également les objectifs, les responsables, le contexte et le périmètre du projet.

Pour le projet, il permet d'évaluer l'adéquation du prototype développé et de choisir la meilleure option lorsque le choix d'un outil en externe sera envisagé.

2.2.5. Réalisation du prototype

Le choix de développer un prototype a été fait afin de prouver que l' « e-Protocol » pouvait répondre à différentes problématiques dans la mise en place d'une étude clinique et ainsi faciliter le travail de tous dans la conception du protocole. Il fallait établir la preuve que l'outil répondait de façon adéquate aux besoins remontés au cours des interviews. C'est pourquoi, avant d'acheter un outil en externe, il est décidé de construire en interne un prototype d' « e-Protocol » et d'établir ainsi la preuve de concept. Ce prototype permet ainsi de valider les hypothèses de travail. La réalisation du prototype a été menée en parallèle de la rédaction du cahier des charges.

2.2.5.1 Tableau de saisie des données

Le tableau de saisie des données permet de passer du protocole écrit au protocole sous format électronique. L'objectif est de mettre en évidence les métadonnées, c'est-à-dire ce qui doit structurer ce document Word. Le logiciel le plus simple pour formaliser cette structuration est Excel, c'est donc cet outil qui est utilisé.

Le tableau contient les informations suivantes :

- **Section** : colonne décrivant la section du protocole concernée (ex : 3. Study Objectives and purpose)
- **Sous-section** : colonne décrivant la sous-section du protocole concernée (ex : 4.2 Experimental Design)
- **Paragraphe** : colonne décrivant le paragraphe du protocole concerné (ex : 5.1.1 Demographic characteristics)
- **Brique = Champ** : en informatique, cela désigne un espace vide d'un formulaire, d'un questionnaire à remplir par l'utilisateur. Ici, il s'agit de l'information qui devra être, si nécessaire, remplie par le rédacteur du protocole d'étude clinique. (ex : Development phase)
- **Format** : selon la nature de la réponse attendue de la part du rédacteur, le format de la donnée correspondante peut être différente. Il peut s'agir du format :

- **BL (boolean)** : pour une réponse attendue comme « OUI » ou « NON » par le rédacteur.

Ex: Cross-over study (BL). On répondra OUI si l'étude est réalisée en « cross-over » et « non » si elle n'est pas.

- **ST (string)**: il s'agit d'un champ libre pour l'utilisateur. Il est libre de rentrer l'information qu'il souhaite dans la limite des caractères disponibles (voir Taille ci-dessous)

Ex : Investigator's name (ST). Le rédacteur rentre le nom de l'investigateur de manière libre.

- **INT (Integer)** : la réponse attendue contient uniquement des chiffres.

Ex: Total number of centres (INT). Le rédacteur rentre le nombre de centres ouverts pour l'étude.

- **Default** : il s'agit d'un texte que l'on retrouve par défaut dans le protocole. Il n'y a normalement rien à changer par le rédacteur sauf si la mention « Modifiable » est retrouvée dans le tableau.

Ex: The study will be conducted in compliance with the protocol, Good Clinical Practices (GCP) and the applicable regulatory requirements. (Default)

« Toutes les études doivent être menées en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques et doivent répondre aux requis réglementaires. » Cette phrase sera donc retrouvée au niveau de tous les protocoles d'étude clinique.

- **CD (choix unique)** : le rédacteur a plusieurs choix à sa disposition (menu déroulant par exemple) et devra choisir une seule possibilité.

Ex: Type of control(s): Active / None / Placebo. Le rédacteur doit choisir le type de contrôle de l'étude entre un traitement actif, un placebo ou aucun contrôle.

- **CD (choix multiple)** : le rédacteur a plusieurs choix à sa disposition (cases à cocher par exemple) et peut choisir une ou plusieurs possibilités.

Ex: Countries involved in the study. Le rédacteur cochera le(s) pays qui sont impliqués dans l'étude.

- **TS.DateTime** : la réponse attendue est une date (DD/MM/YYYY)

Ex: Study period, Initiation date. Ici, on attend la date à laquelle débutera l'étude. Cela correspond à la première visite du premier patient.

■ **IVL<TS.Datetime>** : la réponse attendue est une durée dans le temps.

Ex : Follow-up period. Ici, on attend la durée de la période de suivi pour un participant à l'étude.

■ **Calculated** : ce format correspond à une donnée déjà présente à un autre endroit dans le protocole de l'étude. Elle évite une redondance dans la saisie par le rédacteur.

Ex: Name of the sponsor. Le nom du promoteur revient plusieurs fois dans un protocole d'étude Clinique et le rédacteur ne devra le rentrer qu'une seule fois, le reste des valeurs se remplira de façon automatique.

- **Remarque** : colonne contenant des informations pratiques sur les données à remplir (futures bulles d'aide pour le rédacteur), des conditions du remplissage (À remplir uniquement si...) ou encore des textes par défaut qui peuvent être néanmoins modifiables par le rédacteur si besoin.

Ex : Eudra-CT number (ST). Only if EudraCT number is sticked "Yes" (YYYY-XXXXXX-XX).

Ici le rédacteur s'il a répondu "Oui" pour un numéro Eudra-CT pour son étude doit renseigner ce numéro. Il a, pour l'aider, le format sous lequel se trouve ce numéro : YYYY-XXXXXX-XX.

- **Taille** : cette colonne renseigne sur le nombre de caractères que doit contenir la réponse du rédacteur au maximum.

Ex : Protocol Code (14 characters) Le code du protocole doit contenir au maximum 14 caractères.

- **Codelist** : cette colonne recense, pour certains champs, les possibilités de réponses pour la question posée. Pour un texte par défaut, cette colonne reprend les valeurs de la colonne « Champ = Brique ». Pour d'autres champs, elle correspond à la terminologie SDTM fournie par le CDISC. Cela permet ainsi une interopérabilité des données tout au long de la gestion des données cliniques, du protocole à la soumission des données aux autorités réglementaires.

Ex : Version of the document. Codelist: Draft for validation / Final draft / Final version. Le rédacteur a 3 choix et doit choisir la version du document en question.

- **TSPARMCD** : format de données CDISC correspondant aux caractéristiques individuelles d'une étude clinique, comme par exemple la description du design, les objectifs primaire et secondaire de l'essai...

Ex : le champ « Study Title » dans le protocole correspond en termes CDISC au code « TITLE ».

- **IECAT** (Inclusion/Exclusion CATegory) : format de données CDISC correspondant à des caractéristiques concernant les critères d'inclusion et d'exclusion des participants dans une étude clinique.

Ex: "Pulse rate (PR) between 50-90 beats/min in supine position, after 5 minutes rest at least". Ce champ correspond à un critère d'inclusion et est donc retrouvé dans la colonne "IECAT".

Un extrait du tableau de saisie des données est disponible en **annexe 5**. Il est construit avec le modèle de protocole d'étude clinique de phase I utilisé au sein des Laboratoires Servier et les informations issues du CDISC. Il est le préalable indispensable au deuxième livrable : le prototype d'« e-protocol ».

2.2.5.2 Solutions techniques envisagées

La dernière étape a été de trouver la meilleure solution technique pour réaliser le prototype. Plusieurs possibilités ont été identifiées en interne : PHARES, SAS et Adobe Form Central.

✓ PHARES

Il s'agit d'une Base Documentum permettant une gestion électronique de documents. Les objectifs de sa mise en place étaient de pallier l'absence de formatage eCTD des rapports d'étude et de faciliter le travail des scientifiques. Après démonstration de l'utilisation de cet outil, il s'est avéré que ce dernier répondait aux attentes pour beaucoup de fonctionnalités liées à la gestion du versioning et des commentaires associés au document. Mais la partie liée à la structuration de l'information n'est pas prise en compte par cet outil : c'est pourquoi il n'a pas été retenu pour PROFILE.

✓ SAS⁷⁶

SAS (Statistical Analysis System) est un logiciel qui couvre une large gamme de méthodes d'analyse en Statistiques. Il permet la gestion et l'analyse statistique de gros volumes de données et la création de rapports de synthèse. La solution technique consiste à faire remplir un formulaire, basé sur une application SAS, par les rédacteurs de protocoles (**annexe 6**). Ensuite, la fonction « Publipostage » du logiciel Word permet de générer le document protocole à partir de ce qu'aura rempli le rédacteur pour son étude dans le formulaire. Le document protocole est bien généré sous Word et les données remplies par le rédacteur sont également retrouvées et structurées dans une base de données. Les principaux objectifs sont remplis avec cette solution (**Cf. figure 11**).

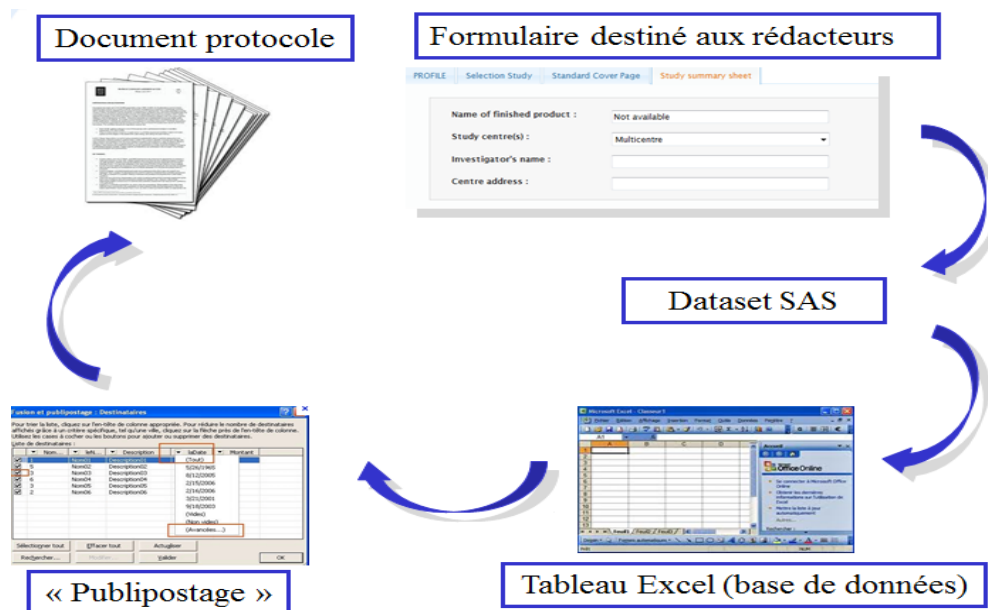


Figure 11 : Décomposition du processus avec la solution SAS : du formulaire au document protocole

✓ Adobe Form Central

La troisième solution envisagée est la création d'un formulaire de saisie des données sur Adobe Form Central. Il s'agit d'un logiciel permettant de réaliser des formulaires comme on souhaite le faire dans l'« e-Protocol ». Les inconvénients principaux de ce logiciel sont, d'une part, que de nombreuses fonctionnalités ne sont disponibles que dans la version payante et que, d'autre part, les données cliniques ne sont pas protégées. Cette solution n'a donc finalement pas été retenue.

2.2.5.3 Etat des lieux des solutions disponibles sur le marché ⁷⁷

Afin d'anticiper le choix d'un outil en externe qui aura lieu lors du deuxième chantier et d'aider à réaliser le POC de ce premier projet, un premier état des lieux des solutions techniques disponibles sur le marché et en interne est réalisé. D'une manière générale, cette étape est assez proche du benchmark. Elle consiste à effectuer une analyse comparative visant à évaluer la performance de différents produits ou de différentes offres.

La première phase du benchmark est la planification. Elle se décompose en deux actions :

- identifier les sujets du benchmark

Il s'agit ici de rechercher tout produit qui permettrait de réaliser un « e-protocol ».

- déterminer les moyens de collecte d'information

Etant donné le très faible nombre de solutions techniques sur le marché, une première recherche est effectuée sur Internet afin d'identifier les entreprises potentielles pouvant mettre à disposition

un « e-Protocol » ou un outil assez proche. Les différents partenaires sont identifiés et un panel d'informations concernant ces entreprises y est collecté.

Une deuxième recherche effectuée lors d'une association professionnelle (congrès CDISC) a permis d'identifier d'autres fournisseurs potentiels et de les contacter par la suite.

3. SÉCURISATION DES DIFFÉRENTES ÉTAPES

Pour réaliser le prototype, chaque étape doit être sécurisée pour s'assurer d'avoir le bon périmètre pour le projet, de recueillir l'ensemble des besoins des clients de l'outil et finalement développer et qualifier l'outil.

3.1. Sécurisation du cadrage du projet

Pour justifier l'allocation des ressources pour un tel projet, il faut commencer par identifier les bénéfices, les forces, les faiblesses et les risques qu'engendre le développement de l'outil. Cette étape permet alors au Comité de pilotage de prendre une décision par rapport au projet. Ces recherches doivent prouver qu'il y a une opportunité et qu'il est donc justifié, voire nécessaire, de lancer le projet.

Le document de synthèse ayant servi à la justification du projet PROFILE regroupe toutes les recherches bibliographiques qui ont été faites concernant les apports de la mise en place d'un protocole sous format électronique et de la structuration de l'information contenue dans ce dernier.

3.2. Interviews des cliniciens

Le client de l'outil « e-protocol » est le clinicien. Il faut donc rencontrer un panel représentatif de ce « client » pour recueillir le maximum de besoins que les différents acteurs ont dans la conception du protocole. De ce fait, il est décidé d'interviewer 4 personnes impliquées dans la conception des protocoles : une personne du département Pharmacocinétique Clinique, responsable de la rédaction des synopsis de protocoles ; une personne responsable de la rédaction des protocoles pour des études de phase I en oncologie ; une personne responsable de la coordination de la rédaction des protocoles pour les études de phase 1 ; et enfin, une personne responsable de la Coordination des Unités Thérapeutiques et Principes Actifs ; en effet deux paragraphes du protocole sont rédigés par ce dernier département. Le choix de ces personnes s'explique par leur implication dans :

- la rédaction du synopsis ;
- la rédaction du protocole ;

- le côté opérationnel (pratique) de l'étude ;
- la coordination des Unités Thérapeutiques (rédaction de 2 paragraphes du protocole).

Au cours de cette phase d'interviews, une cinquième personne, en charge notamment du formatage eCTD des protocoles d'études de phase I, est sollicitée dans le but de connaître les différents points à prendre en compte pour formater correctement le protocole avant de le soumettre aux autorités compétentes.

3.3. Développement du prototype

Enfin, il faut sécuriser le développement du prototype en accompagnant et en guidant les développeurs dans la construction du formulaire à destination des rédacteurs. En effet, le langage employé dans les protocoles est scientifique et le pharmacien a un rôle à jouer pour anticiper les problématiques qui pourront être rencontrées et vérifier que le clinicien s'y retrouvera lorsqu'il remplira le formulaire.

Par exemple, on peut citer un des premiers points qui a été à modifier pendant le développement du formulaire : il concerne le type d'objectif (pharmacogénétique, pharmacocinétique, pharmacologique, autre...) pour chaque critère d'évaluation dans un essai. Le développeur ne sait pas forcément ce que signifie cette information et comment la représenter, la retranscrire dans le formulaire. C'est donc le pharmacien qui fait le lien entre le clinicien et le développeur pour que le formulaire soit le plus précis et le plus facile à remplir possible.

Selon les choix de réponses du clinicien dans le formulaire, certaines informations sont demandées ou non, il y a donc des réponses conditionnées par d'autres. Il faut donc vérifier que le dynamisme du questionnaire est correctement implanté. Par exemple, s'il y a présence d'un comparateur dans l'essai en question, des informations complémentaires sur ce dernier vont être demandées au clinicien (forme, dose, dosage...) alors que si le comparateur est absent, ces informations ne seront pas à remplir.

Des échanges ont également lieu pour s'assurer que le clinicien puisse rentrer les informations qu'il souhaite, dans le bon format, sans être restreint au niveau du nombre de caractères.

La dernière étape consiste à vérifier que toutes les informations saisies sont retrouvées au bon endroit dans le protocole lors de la création du document protocole sous Word. Par exemple, certaines réponses au formulaire peuvent engendrer une disparition d'un paragraphe ou d'une partie d'un paragraphe du protocole. Il faut s'assurer que cela n'entraîne pas de décalage dans

tout le reste du document et que l'enchaînement et la numérotation se font correctement. Une fois que ces différents points sont sécurisés, il est possible de débiter la validation du prototype.

PARTIE IV : VALIDATION DE LA CONCEPTION DU PROTOTYPE

1. POURQUOI VALIDER LES SYSTÈMES INFORMATISÉS ? ^{78,79}

Un Système Informatisé (SI) se dit de l'ensemble des constituants permettant la mise en œuvre d'un outil informatique : matériel, logiciel(s), environnement, documentation associée, formation du personnel... ⁸⁰

La validation des systèmes informatisés est un vaste processus qui couvre tout le cycle de vie d'un système, depuis l'expression du besoin par des utilisateurs jusqu'à l'abandon du système.

Tous les systèmes informatisés influençant directement ou non sur la qualité finale d'un produit doivent être validés. L'industrie pharmaceutique et le médicament rentrent dans ce périmètre. Cela fait partie des points essentiels du système qualité et permet avant tout une amélioration constante des processus concernés par l'utilisation de systèmes informatisés : qualité, efficacité, sûreté, diminution des risques. ^{81,82,83}

Selon les BPC, le promoteur doit s'assurer que les SI impliqués dans la gestion des données cliniques sont validés afin de garantir l'intégrité et l'authenticité de ces données, ainsi que leur recevabilité. La validation des SI est donc nécessaire pour obtenir les AMM et démontrer la sécurité des produits. ^{66,84}

La validation constitue le moyen de réduire les risques : les risques de disposer d'informations non fiables, d'utiliser un système mal conçu ou rapidement obsolète, de mal utiliser un système, de perdre ou de dégrader de l'information, de contrevenir à une réglementation, de mal rentabiliser un investissement, ou encore de prendre une mauvaise décision. ⁸⁰

La validation des systèmes informatisés est un processus général comprenant plusieurs étapes de qualification, le contenu de chacune d'entre elles étant déterminé à partir des résultats d'une analyse de risques préliminaire. L'approche basée sur les risques permet de focaliser les efforts de validation par rapport à la couverture des risques liés à la santé du patient, la qualité du médicament et l'intégrité des données.

Dans un souci de transparence et de rigueur scientifique et méthodologique, Servier entend appliquer une politique rigoureuse et homogène en matière de validation des systèmes informatisés. Cette politique doit permettre d'améliorer sans cesse les processus de gestion électronique des activités pharmaceutiques, avec un haut degré de confiance quant à leur

maîtrise, et de pouvoir en apporter la preuve auprès des patients, des médecins et des autorités de santé. C'est pourquoi PROFILE doit, à ce titre, être validé pour pouvoir être utilisé au sein des Laboratoires Servier. En effet, PROFILE est un système informatisé qui sera utilisé en Recherche et Développement et a un impact sur la recevabilité réglementaire des dossiers d'enregistrement et sur la responsabilité pharmaceutique.

2. RAPPELS DES RÉFÉRENTIELS

Dans le domaine pharmaceutique, la législation fait de la validation des systèmes informatisés une obligation dès lors que ces systèmes sont impliqués dans des processus relevant des "Bonnes Pratiques".

2.1. Contexte BPC

L'obligation de validation des systèmes informatisés en recherche cliniques est décrite au niveau européen dans :

- les ICH (E6) de Bonnes Pratiques Cliniques ;
- les ICH (E9) des Principes Statistiques pour les Essais Cliniques.

2.2. Contexte BPF

2.2.1. Annexe 11 « Systèmes informatisés »

Comme vu dans la partie II, l'annexe 11 des BPF s'applique à toutes les formes de systèmes informatisés. Elle constitue donc un texte à prendre en compte lors de la validation du prototype. Les BPF définissent les systèmes informatisés comme les systèmes « comprenant la saisie de données, le traitement électronique et la sortie d'informations destinées à être utilisées à des fins soit de rapport, soit de contrôle automatique. »⁵⁵

2.2.2. Ligne Directrice 15 des BPF

Comme vu précédemment, la LD 15 « Qualification et Validation » des BPF décrit les étapes de validation et de qualification des équipements. Elle précise également que la planification de la validation doit être précisée et documentée dans un plan directeur de validation (PDV) où sont définis les éléments clés du programme de validation. Au niveau de la documentation à retrouver, un protocole « précisant les modalités de mise en œuvre des activités de qualification et validation » et un rapport de qualification résumant « les résultats obtenus, formulant des

commentaires sur toute déviation observée et tirant les conclusions nécessaires » doivent être élaborés.

2.2.3. Autres guides

Certains guides constituent un référentiel commun à différents champs des Bonnes Pratiques (BFP, BPC) :

- PIC/S Guidance – Good practices for computerised systems in regulated « GXP » environments
- les GAMP « Good Automated Manufacturing Practice ».

Enfin, le guide ICH (Q7A) « Good Manufacturing Practices for active pharmaceutical ingredients » rend également obligatoire la validation des systèmes informatisés pour produire des médicaments.

2.2.4. Les ICH et le Système Qualité Pharmaceutique ⁸⁵

L'ICH Q10 « Pharmaceutical Quality System » recommande l'implémentation d'un Système Qualité se basant sur la gestion des risques (ICH Q9 « Quality Risk Management »). Les CAPA (Corrective Action Preventive Action) correspondent à l'un des éléments du Système Qualité. Ainsi, les industries impliquées dans le développement clinique doivent avoir un processus assurant une implémentation et un suivi des CAPA résultant des déviations détectées. Ces CAPA permettent d'éliminer les causes des déviations ou de prévenir ces déviations observées.

La « Guideline on process validation » rédigée par l'EMA en Février 2014 est d'ailleurs en ligne avec les ICH Q8, Q9 et Q10.

L'annexe 15 des BPF, quant à elle, a été mise à jour et intègre dorénavant les concepts des ICH Q8, Q9, Q10 et Q11, notamment le concept de Quality by design. On est, en effet, passé du QBC (quality by control) au QBD (quality by design), c'est-à-dire par la connaissance approfondie du produit et par le management des risques.

3. DÉFINITIONS

3.1. Validation

Selon les BPF, la validation est définie comme « l'établissement de la preuve en conformité avec les Bonnes Pratiques de Fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus,

procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés. »

La définition officielle de la FDA est également souvent retrouvée : « Valider, c'est établir une preuve documentée démontrant avec une forte assurance qu'un système va fonctionner invariablement selon les exigences préétablies. »

Dans cette définition, outre la nécessité de maîtriser les risques, plusieurs termes sont importants : ⁸⁰

- Preuve documentée : la validation des systèmes informatisés étant une obligation réglementaire, il est nécessaire d'apporter la preuve du niveau de maîtrise de ces derniers.

- Système : la validation s'adresse à l'ensemble du système dans son environnement de fonctionnement, incluant la sécurité, la maîtrise de l'utilisation du système, la formation des utilisateurs, la prise en compte des enjeux réglementaires et, bien entendu, la validation logicielle.

- Forte assurance : la validation est un processus subjectif qui permet seulement d'affirmer que l'on a effectué un certain nombre de tests (aspects fonctionnels) et procédé à un certain nombre de vérifications parallèles selon un plan de validation prédéfini et, qu'au regard de ces tests et vérifications, le système a été jugé acceptable, selon un risque consenti.

- Invariablement : cet adverbe introduit une dimension temporelle à la validation qui doit être vue comme un processus dynamique allant de la conception du système à son abandon.

- Exigences préétablies : les spécifications constituent le référentiel incontournable qui permettra, lors de la mise en œuvre de la validation, de déterminer s'il y a conformité ou non.

3.2. Qualification

Le glossaire des BPF (version de 2014) définit la qualification comme « l'opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus. Le concept de validation est parfois élargi pour comprendre celui de qualification. » ⁵⁵

Pour le projet, les deux termes qualification et validation sont des termes équivalents.

La norme ISO (Organisation internationale de normalisation) 9000 et les GAMP définissent le processus de qualification comme le « processus démontrant qu'une entité est capable de satisfaire à des exigences spécifiées. » ^{86,87}

3.3. Qualification de conception

Selon les recommandations du PIC/S PI 011-3 "Good Practices For Computerised Systems In Regulated 'GXP' Environments" et du guide GAMP 5 "A Risk-Based Approach to Compliant GXP Computerized Systems", une approche basée sur les risques est nécessaire afin d'identifier les activités de validation adaptées aux spécificités de chaque SI. Ce processus concourt à garantir la sécurité des patients et l'efficacité des produits.^{88,89}

La qualification de conception est la vérification documentée établissant que la conception proposée des installations, systèmes et équipements est adaptée à l'objectif projeté. En interne, il s'agit de la vérification formalisée de l'adéquation des besoins exprimés et des spécifications. En externe, elle renvoie aux notions d'audit, de documentation et d'Assurance Qualité (normes, formation du personnel).⁸⁷

La qualification de conception constitue la première étape essentielle à l'implémentation réussie de tout nouvel équipement. Elle a pour objectif d'éviter de développer des systèmes non-conformes avec les réglementations. C'est un des fondements de l'organisation de la qualité. Tout au long de la conception du logiciel, la qualification de conception s'assure que les spécifications, les réalisations ainsi que la prise en compte des risques sont correctes.

Deux articles des BPF définissent les enjeux de la qualification de conception dans la LD 15 :

Article 9 : le premier élément de la validation de nouvelles installations, systèmes ou équipements peut être la qualification de la conception (QC).

Article 10 : la conformité de la conception aux BPF doit être démontrée et documentée.⁵⁵

Pour le projet, elle a pour objectif de vérifier :

- que le système PROFILE est en adéquation avec les exigences préétablies (cahier des charges) et que les points critiques sont bien maîtrisés ;
- que la maîtrise d'œuvre a une pleine compréhension des besoins exprimés, et que cette compréhension est formalisée ;
- l'intégration de l'application dans la démarche qualité et organisationnelle (adéquation des fonctionnalités aux processus existant ou à venir) du site concerné, vérifiée avant l'approbation formelle du cahier des charges et des documents de spécifications.⁸⁰

En conclusion, la QC permet de s'assurer de l'adéquation du SI aux besoins et à la réglementation dans les premiers stades du projet, par la vérification de ses documents de spécifications.

4. PLANIFICATION DE LA QC

4.1. Responsabilités

La responsabilité de la conduite du processus de validation incombe au département en charge de la validation des systèmes informatisés, ou à toute autre personne désignée par la Direction du site, responsable de la validation du système. Pour le projet, il s'agit du DCLIC.

L'ensemble des développements informatiques, installations, configurations, matériels est sous la responsabilité de la Direction Informatique et incombe à un Chef de Projet Informatique désigné pour le système considéré.⁸⁰

Le département en charge de la vérification de la validation des SI est le département Assurance Qualité. Les développements informatiques sont, quant à eux, sous la responsabilité de la DSI.

4.2. Les acteurs de la qualification de conception

Pour chaque validation d'un SI, il est défini en phase de faisabilité projet :

- un "*Process Owner*" (Directeur de la Structure Métier utilisatrice du SI) responsable de l'acceptation du SI dans l'état de validation constaté à l'issue du processus de validation et tout au long de son utilisation en production ;
- un "*System Owner*" (Directeur de Département DSI R&D) responsable de la maintenance, de la disponibilité et de la sécurité du SI ;
- un *Groupe de Validation (GV)* chargé de définir, mettre en œuvre, coordonner et suivre l'ensemble des étapes de validation.

Pour réaliser la validation de PROFILE, il a fallu former un groupe de validation et formaliser ces désignations dans le Plan de Validation Système (**annexe 7**) (ou dans le Plan Directeur de Validation commun à tous les systèmes).

Selon les recommandations du PIC/S PI 011-3 "Good Practices For Computerised Systems In Regulated 'GXP' Environments", un plan directeur de validation est nécessaire afin de formaliser l'approche relative à la validation des SI.⁹⁰

Le PIC/S PI 006-3 définit le plan maître de validation (PMV) comme suit : « A Validation Master Plan is a document that summarizes the firm's overall philosophy, intentions and approach to be used for establishing performance adequacy. » C'est à dire qu'il définit la politique et les intentions d'un site en matière de validation informatique. Il englobe donc tous les systèmes informatisés.⁹¹

Les ressources allouées au processus de validation doivent être à la mesure des risques encourus et de l'importance stratégique du système. L'équipe validation était donc constituée ainsi :

- le Chef de Projet Utilisateur (CPU): Le CPU est responsable de l'adéquation du SI avec les besoins de son métier. Il pilote la validation et participe aux tests utilisateurs et de qualification, aidé le cas échéant par d'autres représentants de son métier ;

- le Responsable Validation Système (RVS): Il s'agit de la personne qui réalise la validation du SI (documentation, tests). Le RVS identifie dans le PVS les membres du GV, le Process Owner et le System Owner, ainsi que tout autre expert jouant un rôle dans la validation. Il s'assure avec l'aide du Référent Validation que ces acteurs présentent une expertise et une disponibilité en ligne avec leurs responsabilités et les délais du projet, et propose au GV toute mesure appropriée le cas échéant (formation, renforcement de l'équipe...).

Le RVS renseigne dans le PVS les jalons clé de la validation :

- préparation de la validation (plan de validation système approuvé) ;
- préparation des qualifications (protocoles et fiches de test de qualification approuvés) ;
- exécution et clôture des qualifications (rapports de qualification approuvés) ;
- début d'exploitation (autorisation d'exploitation en production conditionnelle approuvée) ;
- finalisation de la validation (rapport final de validation et autorisation d'exploitation en production définitive du SI approuvés).

Il prépare, organise et coordonne les tests utilisateurs et de qualification, vérifie la conformité des livrables produits (fiches et preuves de test) et s'assure du traitement adéquat des anomalies détectées.^{88,92}

Parfois, les rôles de CPU et RVS sont tenus par la même personne. Dans le cadre de PROFILE, les deux rôles étaient assurés au sein du DCLIC.

- le Chef de Projet Informatique (CPI) (Informaticien DSI R&D) : le CPI livre les environnements requis pour les tests et corrige les anomalies détectées ou implémente les évolutions souhaitées.⁹²

- le Chef de Projet Assurance Qualité (CPAQ) : il est en charge, selon la criticité du SI, de la vérification de la conformité de la stratégie de validation et des documents clés du projet.

Le RVS, le CPI et le CPU forment avec le chef de projet Assurance Qualité le GV, en charge de l'évaluation des résultats des tests. Toutes ces personnes sont formées à la validation des SI. L'indépendance de l'équipe de validation est indispensable pour garantir la qualité finale du système informatisé : c'est la base de l'assurance qualité.⁹²

4.3. Cycle de vie du système

Comme le mentionne l'annexe 11 des BPF, « la documentation et les rapports de validation doivent couvrir les étapes pertinentes du cycle de vie d'un système. Le cycle en V est le plus souvent utilisé pour représenter, modéliser le cycle de vie d'un système » (Cf. figure 12 ci-dessous).

Trois étapes essentielles sont représentées ci-dessous pour valider un système :

- écrire et justifier ce qu'on va faire (Expression de besoins, cahier des charges) ;
- faire ce que l'on a écrit (Développement du système) ;
- vérifier que l'on a fait ce qui est écrit (QI, QO, QP).

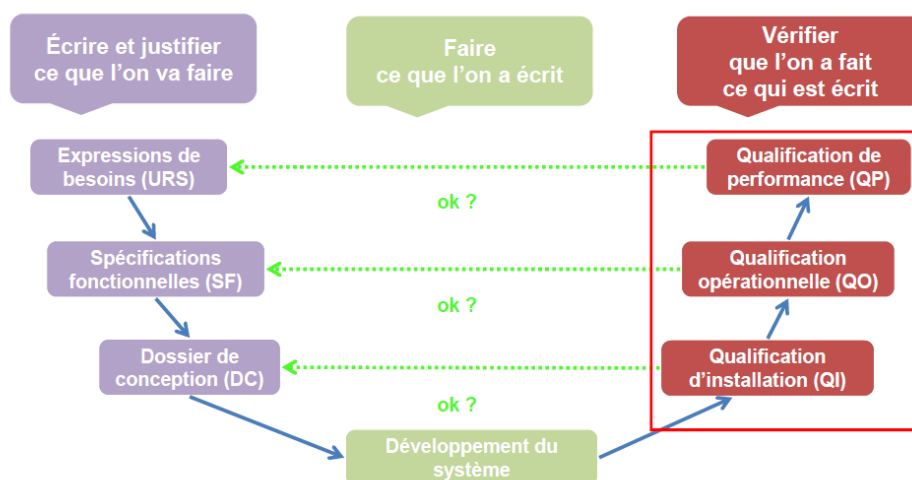


Figure 12 : Cycle de vie en V d'un SI ⁸⁴

5. ETAPES PRÉALABLES À LA QC

5.1. Classification de PROFILE dans les systèmes informatisés (GAMP)

En 1991, au Royaume-Uni, un groupe d'experts issu de l'industrie pharmaceutique (The Pharmaceutical Industry Systems Validation Forum) a été fondé pour répondre aux problématiques et améliorer la compréhension des exigences des autorités réglementaires en Europe. Aujourd'hui connu sous le nom de Forum GAMP, il est un comité technique de l'ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering).^{93,94}

Les GAMP précisent notamment les responsabilités, la démarche et les outils permettant de construire la meilleure stratégie de validation possible pour un système informatisé donné. Parmi ces outils, les différentes catégories GAMP ont été décrites. Elles ont été introduites initialement pour fournir une première évaluation sur les exigences de validation selon la catégorie et construire une stratégie de validation adaptée.^{95,96}

On dénombre cinq catégories de systèmes en fonction du degré d'intervention du client dans l'implémentation et la maintenance du système. Plus on augmente dans la catégorie, plus la validation est importante **(Cf. tableau 5 ci-dessous)**^{79,84,95,97,98}.

Dans le cas de PROFILE, c'est la catégorie 5 qui est retenue, celle des logiciels personnalisés.

Catégorie	Type de logiciel	Exemples	Validation recommandée
1	Logiciels d'infrastructure	Windows®, SAS®, ORACLE®	Qualification d'installation
2 (disparu dans la dernière version des GAMP)	Instruments de laboratoire Firmware	NA	
3	Logiciels non configurés	NA	Validation prospective
4	Logiciels configurés	NA	Validation prospective
5	Logiciels personnalisés	PROFILE	Validation prospective

Tableau 5 : Classification des logiciels selon GAMP-5

5.2. Stratégie de validation

La validation recommandée pour les logiciels personnalisés est la validation prospective. Cette dernière est élaborée selon la séquence décrite en **figure 13** :

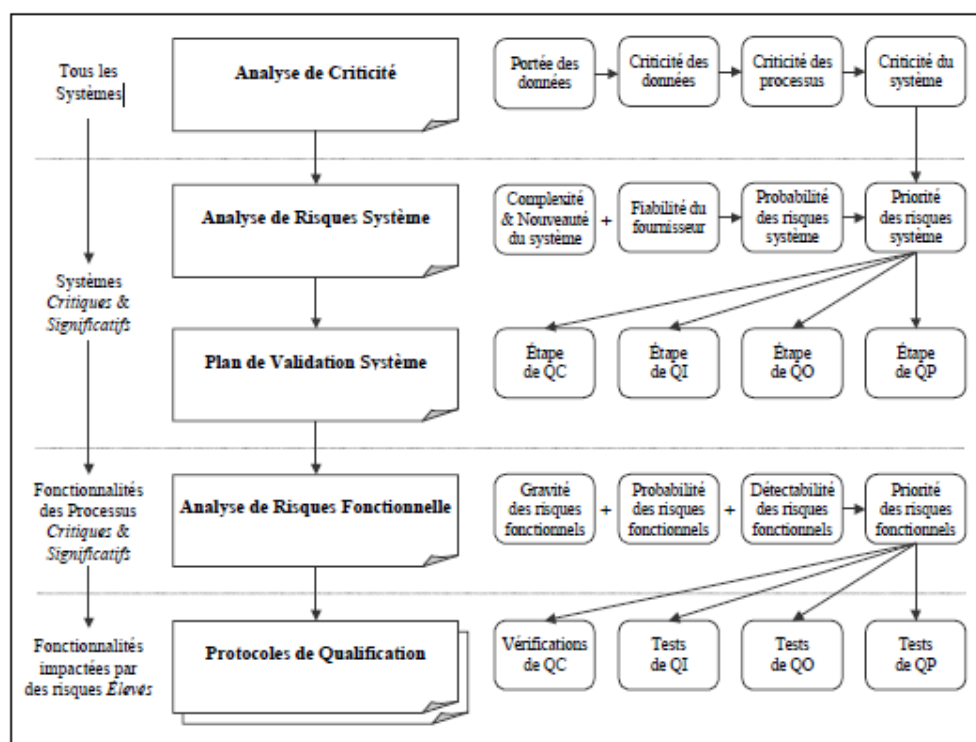


Figure 13 : Stratégie de validation prospective⁹⁹

5.3. Plan de validation système (PVS)⁸⁸

Le PVS est à la validation ce que le protocole est à l'étude clinique. Le PVS est rédigé en début de projet par le RVS avec l'aide du CPU et du CPI, afin de formaliser le périmètre, la stratégie, le planning et l'organisation de la validation.⁸⁴ Le PVS rédigé pour PROFILE est disponible en **annexe Z**.

5.3.1. Périmètre de la validation

La validation englobe l'ensemble des composantes du SI (processus informatisés et système informatique) et son environnement opérationnel (systèmes informatisés périphériques).

Le RVS inventorie dans le PVS les tâches informatisées du SI, en reportant leur niveau de criticité respectif et en indiquant celles devant être validées (critiques ou significatives). Ces tâches peuvent être : métier, si elles relèvent de l'activité des utilisateurs (ex : saisie de données) ou transverses, si elles s'exécutent en support des tâches métiers (ex : piste d'audit).

5.3.2. Périmètre – Processus

Les processus à valider sont ceux identifiés comme critiques ou significatifs selon l'analyse de criticité (Cf. **5.4. Analyse de criticité**).

5.3.3. Périmètre - Composants

Le RVS inventorie dans le PVS, avec l'aide du CPI, les composants logiciels constitutifs du SI, identifie leur catégorie selon le guide GAMP 5 et en déduit la stratégie de validation requise. Les composants logiciels métier non configurés, configurés ou développés spécifiquement (catégories 3, 4 ou 5 selon le GAMP 5) sont validés selon les risques impactant leurs fonctionnalités.

5.3.4. Validation de PROFILE

PROFILE étant un logiciel développé spécifiquement, il rentre, comme vu précédemment, dans la catégorie 5. A ce titre, il doit être validé selon les risques impactant ces fonctionnalités. Le premier lot de PROFILE ne comprenant pas d'interfaces avec d'autres systèmes, il ne sera pas fait de validation pour ces SI périphériques impactés par le déploiement de PROFILE. L'analyse de criticité doit permettre d'identifier si les processus sont critiques ou significatifs et si PROFILE doit être validé.

5.4. Analyse de criticité (AC) et analyse de risque système (ARS)

5.4.1. Analyse de criticité

Tous les SI utilisés en développement clinique sont soumis à une analyse de criticité. Afin de cibler les efforts de validation, seuls les systèmes informatisés critiques et significatifs sont validés. La validation des systèmes informatisés non-critiques est facultative.¹⁰⁰

5.4.1.1 Criticité des données

La criticité des données dépend de leur portée dans l'atteinte des objectifs de la DRD (Direction de la Recherche et du Développement), qui sont :

- garantir la sécurité des patients, dans le respect de la réglementation ;
- démontrer l'efficacité des produits développés, dans le respect de la réglementation ;
- optimiser la performance de l'entreprise et répondre aux exigences des utilisateurs.⁹⁹

Périmètre	Criticité des données	Portée des données	Exemples
Réglementaire (BPC)	Critique	- Sécurité du patient - Efficacité du produit	- Données cliniques - Données de pharmacovigilance - Rapports d'études cliniques - Données de gestion des unités thérapeutiques
	Significative	Exigences réglementaires (sans impact direct sur la sécurité du patient et l'efficacité du produit)	- Rapports de visites de monitoring - Procédures Opératoires Standard
Non Réglementaire	Non Critique	- Efficacité de l'entreprise - Respect des exigences utilisateurs	- Données de planification / suivi de l'activité - Données financières - Documents en version de travail

Tableau 6 : Criticité des données

5.4.1.2 Criticité des tâches informatisées

Une tâche informatisée a un impact direct sur les données si elle peut altérer la qualité, l'intégrité ou l'authenticité des données. Sinon, l'impact est qualifié d'indirect.

Type de tâche	Impact sur les données		Exemples
	Direct	Indirect	
Capture	☒	☐	- Saisie des données cliniques dans l'e-CRF - Enregistrement d'électrocardiogrammes
Calcul	☒	☐	- Traitement statistique des données cliniques - Codage des cas de pharmacovigilance
Transfert	☒	☐	- Import des données de biologie centralisée - Transmission des cas de PV depuis l'e-CRF
Approbation	☒	☐	- Approbation des demandes de droits d'accès - Approbation des documents de validation
Archivage	☒	☐	- Gel des bases de données d'étude cliniques - Archivage des dossiers d'études promoteurs
Consultation	☐	☒	- Consultation des documents d'une étude - Consultation des SOP, OPM et FORM
Contrôle qualité	☐	☒	- Règles de validation des données cliniques - Comparaison données cliniques / cas de PV

Tableau 7 : Catégories des tâches en développement clinique

La criticité d'une tâche informatisée dépend de son impact sur les données et de la criticité des données.

Criticité d'une tâche informatisée		Impact de la tâche sur les données	
		Direct	Indirect
Criticités des données	Critique	Critique	Significative
	Significative	Significative	Non Critique
	Non Critique	Non Critique	

Tableau 8 : Criticité des tâches informatisées

5.4.1.3 Evaluation de la criticité du système

La criticité d'un système informatisé se définit à partir de la criticité des tâches informatisées, elles-même fonction de la criticité des données et de l'impact des processus sur la qualité, l'intégrité et l'authenticité des données. La criticité d'un SI correspond au plus haut niveau de criticité des tâches exécutées avec ce système.

Le système PROFILE apparaît comme non-critique. Il s'agit, en effet, d'un système « *typewriter* » : les données traitées ne sont pas modifiées mais juste retranscrites, le processus est donc indirect. Enfin les données traitées ne sont pas des données cliniques mais des données du protocole et sont donc « non-critiques ». PROFILE peut ainsi être considéré comme un SI « non-critique » d'après l'analyse de criticité (**Annexe 8**).

Théoriquement, il n'y aurait donc pas besoin de réaliser les QC et QO pour ce système, la validation étant facultative. Néanmoins, dans la mesure où l'objectif à terme est d'interfacer cet outil avec d'autres systèmes critiques tels que l'eCRF, le niveau de criticité de PROFILE évoluera. Par anticipation, la réalisation de la QC et de la QO est donc fortement conseillée. C'est pourquoi la QC de PROFILE a tout de même été réalisée.

5.4.2. Analyse de risques système (ARS)

A partir de l'expression formalisée des besoins et de l'analyse de criticité, le Responsable Validation Système réalise l'ARS, en collaboration avec le CPU et le CPI, afin d'évaluer les risques majeurs impactant le SI. Cette étape s'applique donc à tous les SI critiques et significatifs.¹⁰⁰

L'Analyse de Risques Système consiste à prioriser les risques majeurs impactant le SI, en fonction de leur probabilité de survenue (évaluée à partir de la complexité, de la nouveauté et de la fiabilité a priori du système) et de la criticité du SI. L'ARS permet ainsi d'adapter le processus de validation, donc d'orienter l'effort de validation, par rapport à la complexité de la solution.

Il existe 3 grandes classes de risques potentiels :

- les risques processus (ex : utilisation erronée, administration erronée) liés aux acteurs (utilisateurs, administrateurs) ;
- les risques fonctionnels, liés aux fonctionnalités du logiciel ;
- les risques techniques, liés à l'infrastructure (logiciel et matériel).

Dans le cadre de PROFILE, l'ARS a évalué les complexités Métier (Faible), Fonctionnelle (Moyen) et Technique (Moyen), la fiabilité de l'éditeur et la nouveauté du système (Élevé). Le calcul de

probabilité d'occurrence des risques permet ensuite de connaître les étapes de validation à réaliser ; pour PROFILE, il s'agit de l'élaboration et la validation du cahier des charges et des qualifications de conception, d'installation, opérationnelle et de performance. L'ARS est retrouvée dans le PVS de PROFILE (**Annexe 7**).

5.5. Analyse de risques fonctionnelle (ARF)

L'ARF permet d'identifier et d'évaluer les risques relatifs aux fonctionnalités du SI et d'en déduire les vérifications et/ou mesures à adopter (tests, points à souligner lors de la formation des utilisateurs, manuels à rédiger, contrôles qualité à mettre en place...). L'ARF porte sur les fonctionnalités des tâches informatisées critiques et significatives selon l'analyse de Criticité.⁹⁰

Les risques fonctionnels sont catégorisés, évalués et maîtrisés selon des échelles et règles de calcul standard. Ils sont ensuite priorisés selon leur gravité, leur probabilité d'occurrence et leur détectabilité. L'ARF définit donc ce que contiendront les QI, QO et QP.

Dans le cadre de PROFILE, les processus ont été définis comme non-critiques et l'ARF n'est donc pas à réaliser.

6. DÉROULEMENT DE LA QUALIFICATION DE CONCEPTION

6.1. Protocole de QC

Le Protocole de Qualification de Conception formalise la stratégie de test et/ou de vérifications permettant de maîtriser les risques fonctionnels, au regard de leur priorité respective. Il doit notamment préciser le périmètre (fonctionnalités prises en charge), les responsables de la QC, et l'environnement dans lequel on l'effectue.¹⁰⁰

Un Environnement décrit l'ensemble des composants concourant au Système Informatisé (matériel, logiciel, système d'exploitation, réseau, documentation...). Il peut se décliner en environnement de développement (de tests), de validation ou de production.

Pour PROFILE, l'environnement dans lequel est testé le prototype est l'environnement de développement. Dans cet environnement, les anomalies peuvent être corrigées ou supprimées sans formalisation ni documentation. Des tests de QO à blanc ou des tests de recette peuvent ainsi être réalisés et forment la deuxième partie de la qualification de conception, après la vérification de l'adéquation du cahier des charges aux contraintes réglementaires.

Le protocole de QC contient également les prérequis, le plan des tests à réaliser et les critères d'acceptation définis. Le protocole de QC pour PROFILE est disponible en [annexe 9](#).

6.2. Vérification du cahier des charges dans l'environnement réglementaire

L'expression des besoins de l'utilisateur de PROFILE et les fonctionnalités décrites dans le cahier des charges sont la base de la qualification de conception.

Le cahier des charges matérialise l'expression des besoins des utilisateurs en décrivant ce que l'équipement ou le système est censé faire. Il contient, de ce fait, au moins un ensemble de critères ou de conditions devant être satisfaits. La QC doit être basée sur la vérification du cahier des charges finalisé, mis à jour et approuvé.⁸⁷

6.2.1. Conformité des besoins exprimés⁹⁰

Le RVS identifie, en collaboration avec le CPAQ, les textes réglementaires applicables au SI et les référence dans le Rapport de QC. Il liste les exigences réglementaires relatives à l'utilisation et à la gestion du SI et vérifie que chaque exigence est satisfaite par la mise en place de mesures adéquates dans les plans et protocoles existants. Il formalise les résultats de cette vérification dans le Rapport de QC. Il décrit les écarts éventuels observés et les numérote selon les règles de codification des anomalies.

Pour PROFILE, les référentiels à prendre en compte sont les ICH E6, le PICS/PI 011 (inspiré des GCP) et l'annexe 11 des GMP.

6.2.2. Confrontation à la réglementation

Réglementations	CDC
ICH Topic E6 (R1) 4.5.1: The investigator/institution should conduct the trial in compliance with the protocol agreed to by the sponsor and, if required, by the regulatory authority (ies), and which was given approval/favorable opinion by the IRB/IEC. The investigator/institution and the sponsor should sign the protocol, or an alternative contract, to confirm their agreement.	25. L'e-protocol doit pouvoir intégrer la signature électronique. Cela faciliterait le workflow d'approbation des protocoles.

Réglementations	CDC
5.6.3: The sponsor and the investigator/institution should sign the protocol, or an alternative document, to confirm this agreement. EU Annex 11 (GCP) 14. Electronic Signature Electronic records may be signed electronically. Electronic signatures are expected to: a. have the same impact as hand-written signatures within the boundaries of the company, b. be permanently linked to their respective record, c. include the time and date that they were applied.	
ICH Topic E6 (R1) 5.1.1: The sponsor is responsible for implementing and maintaining quality assurance and quality control systems with written SOPs to ensure that trials are conducted and data are generated, documented (recorded), and reported in compliance with the protocol, GCP, and the applicable regulatory requirement(s). 6. CLINICAL TRIAL PROTOCOL AND PROTOCOL The contents of a trial protocol should generally include the following topics. (...) 6.1 General Information 6.2 Background Information 6.3 Trial Objectives and Purpose 6.4 Trial Design 6.5 Selection and Withdrawal of Subjects 6.6 Treatment of Subjects 6.7 Assessment of Efficacy 6.8 Assessment of Safety 6.9 Statistics 6.10 Direct Access to Source Data / Documents 6.11 Quality Control and Quality Assurance 6.12 Ethics	8. L'outil doit respecter et intégrer les parties standard des « templates » correspondants. En cas de modification par le rédacteur, ce dernier doit être averti par une alerte (pop-up) qu'il est en train de modifier une partie standard. 9. L'évolution des « templates » doit pouvoir être prise en compte automatiquement dans l'outil 52. Révision des procédures actuelles

Réglementations	CDC
6.13 Data Handling and Recordkeeping 6.14 Financing and Insurance 6.15 Publication Policy 6.16 Supplements PICS/ PI 011 3 23.8 It is essential that firms have a computerised systems validation policy together with linked SOPs and plans, including a listing, or inventory, of all their computerised systems - classified as to their use, criticality and validation status. For long standing systems, validation may have been carried out retrospectively and for systems purchased or implemented in the last few years, the validation should have been carried out (and recorded) prospectively. Firms should have plans to complete any outstanding retrospective validation of GxP related computer systems within a reasonable time period depending on the risks and complexity of the systems. The continued use of critical systems that are unsupportable by suppliers and cannot be validated must be justified by regulated users, supported by alternative fail-safe arrangements and considered for urgent phased replacement.	
ICH Topic E6 (R1) 5.1.3: Quality control should be applied to each stage of data handling to ensure that all data are reliable and have been processed correctly.	1. Sélection de l'étude et du produit adéquat dans PROFILE 2. Possibilité de saisir les données dans un format de données prédéfini 3. Nombre de caractères par champ à ne pas dépasser pour certaines informations 4. Prise en charge du dynamisme des réponses du rédacteur 6. Numérotation automatique des critères d'éligibilité 7. Saisie automatique des champs définis comme « balise » (ex : le numéro d'étude ne doit être saisi qu'une fois et reporté automatiquement aux endroits concernés)

Réglementations	CDC
	24. Un message d'alerte doit être envoyé aux différents acteurs de la rédaction des protocoles lorsqu'une nouvelle version est disponible
ICH Topic E6 (R1) 5.4.1 The sponsor should utilize qualified individuals (e.g., biostatisticians, clinical pharmacologists, and physicians) as appropriate, throughout all stages of the trial process, from designing the protocol and CRFs and planning the analyses to analyzing and preparing interim and final clinical trial/study reports. 5.5.1 The sponsor should utilize appropriately qualified individuals to supervise the overall conduct of the trial, to handle the data, to verify the data, to conduct the statistical analyses, and to prepare the trial reports. 5.5.3 (b) Maintain SOPs for using these systems. PICS/ PI 011 3 22.5 The regulated user is responsible for ensuring all staff who have to perform tasks in connection with computerised systems are given the requisite training and relevant guidelines on computerised systems. That should also apply to system developers, maintenance and repair staff and staff whose work could affect the documented operability of the systems.	48. Nécessité d'un Guide utilisateur 49. Nécessité de support de formation 50. Nécessité d'un OPM sur l'utilisation et l'administration fonctionnelle du système 51. Les utilisateurs doivent être formés préalablement à l'utilisation de l'outil.
ICH Topic E6 (R1) 5.5.3 When using electronic trial data handling and/or remote electronic trial data systems, the sponsor should:	45. Les documents requis sont les suivants : -Documents de validation de PROFILE

Réglementations	CDC
(a) Ensure and document that the electronic data processing system(s) conforms to the sponsor's established requirements for completeness, accuracy, reliability, and consistent intended performance (i.e., validation).	
ICH Topic E6 (R1) (c) Ensure that the systems are designed to permit data changes in such a way that the data changes are documented and that there is no deletion of entered data (i.e., maintain an audit trail, data trail, edit trail). PICS/ PI 011 3 20.1 Where applicable, the audit trail for the data integrity may need to include functions such as authorised user, creations, links, embedded comments, deletions, modifications/corrections, authorities, privileges, time and date, interalia. All linked components are to be immutably linked in an IT system security controlled audit trail. All original data records and masters and any subsequent alterations, additions, deletions or modifications are to be retained accurately and comprehensively within the retrievable audit trail. The nature and context of transactions logged in the audit trail to be deducible from and in agreement with, the firm's approved Standard Operating Procedures for information security management for the particular computerised applications and user's authorities. Firms will need clearly documented policies, standard operating procedures, validation reports and training records covering such system controls. Information Security Management standards such as ISO/IEC 17799:2000 may be of assistance with the design, implementation and control of such systems. 20.4 It is expected that appropriate controls will exist such as the maintenance of a register of authorised users, identification codes, scope of authorised actions, in support of GxP electronic records and electronic signatures.	38. Chaque modification, ajout, suppression doit donner lieu à un enregistrement de la piste d'audit avec les éléments suivants : la date et l'heure de l'opération (= date et heure du système), l'identification de l'utilisateur ayant effectué l'opération, l'objet concerné et le type d'opération effectuée. 39. Les informations de la piste d'audit doivent permettre de visualiser en détail toutes les opérations qui ont été effectuées lors de la rédaction du protocole. 40. Les informations de la piste d'audit ne peuvent être modifiées ou supprimées. 41. Toutes les informations enregistrées dans la piste d'audit pour les versions 0.X devront être supprimées lors du passage à la version 1.0 42. Dates / Heures (estampillage des données) : Les dates et heures de référence pour tout accès au système ou toute opération sur les données sont celles du serveur central géré sur le site de Suresnes.

Réglementations	CDC
20.5 There should be records of checks that the data/control/monitoring interface(s) between the system and equipment ensure correct input and output transmission. EU Annex 11 (GCP) 9. Audit Trails Consideration should be given, based on a risk assessment, to building into the system the creation of a record of all GMP-relevant changes and deletions (a system generated "audit trail"). For change or deletion of GMP-relevant data the reason should be documented. Audit trails need to be available and convertible to a generally intelligible form and regularly reviewed.	
ICH Topic E6 (R1) (d) Maintain a security system that prevents unauthorized access to the data. (e) Maintain a list of the individuals who are authorized to make data changes (see sections 4.1.5 and 4.9.3) PICS/ PI 011 3 19.1 The security of the system and security of the data is very important and the procedures and records pertaining to these aspects should be based on the IT policies of the regulated user and in conformance with the relevant regulatory requirements. The use of a computerised system does not reduce the requirements that would be expected for a manual system of data control and security. 'System owner's' responsibilities will include the management of access to their systems and for important systems the controls will be implemented through an Information Security Management System (ISMS). 19.2 It is very important for the regulated user to maintain the procedures and records related to the access to the system(s). There should be clearly defined responsibilities for system security management, suitable for both small	28. Droits d'accès par demande DIANE 29. Profil ADMIN doit pouvoir créer, modifier et supprimer les comptes utilisateurs (définis par un nom complet, un identifiant unique ("visa") et un mot de passe) 30. Le profil WRITE doit permettre l'écriture dans l'outil, la modification des éléments déjà présents par défaut, l'initiation des workflows, la suppression du document dont il est propriétaire 31. Le profil COMMENT doit permettre l'intégration de commentaires au sein d'un document entré dans un workflow, l'insertion de fichier joint doit également être possible. Ce profil ne peut pas modifier le document directement, ni le supprimer, ni initier de workflow 32. Stratégie définie de mot de passe (longueur de mot de passe, obligation de modification périodique, mot de passe personnel, possibilité de réinitialiser un mot de passe si nécessaire). 33. Accès verrouillé à l'application en cas de tentatives de connexions successives avec un mot de passe erroné

Réglementations	CDC
and complex systems, including: - The implementation of the security strategy and delegation - The management and assignment of privileges - Levels of access for users - Levels of access for infrastructure (firewall, backup, re-booter, etc.). 19.3 The examination of the procedures and records should assure that the following basic requirements are satisfied: - Access rights for all operators are clearly defined and controlled, including physical and logical access. - Basic rules exist and are documented to ensure security related to personal passwords or pass cards and related system/data security requirements are not reduced or negated. - Correct authority and responsibilities are assigned to the correct organizational level. - Procedures are in place to ensure that identification code and password issuance are periodically checked, recalled or revised. - Loss management procedures exist to electronically invalidate lost, stolen or potentially compromised passwords. The system should be capable of enforcing regular changes of passwords. Precise change rates to be justified within the ISMS. - Procedures identify prohibited passwords. - An audit log of breaches of password security should be kept and measures should be in place to address breaches of password security. - The system should enforce revoking of access after a specified number of unsuccessful logon attempts. - Measures are needed to ensure the validated recovery of original information and data following back up, media transfer, transcription, archiving, or system failure. - Attempted breaches of security	(5 tentatives). 34. Accès verrouillé à l'application en cas de non utilisation prolongée (30 minutes) 35. Les données doivent être protégées contre toute altération provenant d'un virus informatique. 47. En cas d'indisponibilité non planifiée du système, ce dernier doit pouvoir être rétabli dans les 4 heures

Réglementations	CDC
safeguards should be recorded and investigated. - Some equipment, such as standalone computerised systems and dedicated operator equipment interfaces and instruments may lack logical (password etc.) capabilities. These should be listed, justified and subjected to other procedural controls. 19.7 The physical security of the system should also be adequate to minimise the possibility of unauthorised access, wilful or accidental damage by personnel or loss of data. EU Annex 11 (GCP) 7.1. Data should be secured by both physical and electronic means against damage. Stored data should be checked for accessibility, readability and accuracy. Access to data should be ensured throughout the retention period. 12. Security 12.1 Physical and/or logical controls should be in place to restrict access to computerized system to authorised persons. Suitable methods of preventing unauthorised entry to the system may include the use of keys, pass cards, personal codes with passwords, biometrics, restricted access to computer equipment and data storage areas. 12.2 The extent of security controls depends on the criticality of the computerised system. 12.3 Creation, change, and cancellation of access authorisations should be recorded. 12.4 Management systems for data and for documents should be designed to record the identity of operators entering, changing, confirming or deleting data including date and time.	

Réglementations	CDC
ICH Topic E6 (R1) (f) Maintain adequate backup of the data. PICS/ PI 011 3 19.3 The examination of the procedures and records should assure that the following basic requirements are satisfied: Measures are needed to ensure the validated recovery of original information and data following back up, media transfer, transcription, archiving, or system failure. 19.5 The validated back-up procedure including storage facilities and media should assure data integrity. The frequency of back up is dependent on the computer system functions and the risk assessment of a loss of data. In order to guarantee the availability of stored data, back-up copies should be made of such data that are required to re-construct all GxP-relevant documentation (including audit trail records). EU Annex 11 (GCP) 7.2. Regular back-ups of all relevant data should be done. Integrity and accuracy of backup data and the ability to restore the data should be checked during validation and monitored periodically.	36. Un dispositif de sauvegarde / restauration doit permettre de restituer sans perte ou altération tous les protocoles, dans un délai maximal de 72 heures, en cas de défaillance du système. 37. Les données générées par le rédacteur dans le formulaire sont correctement sauvegardées et retrouvées dans la base de données.

Tableau 9 : Cahier des charges versus réglementations

6.2.3. Adéquation du système proposé ⁹⁰

Après avoir vérifié l'adéquation des besoins utilisateurs avec la réglementation applicable, le RVS s'assure que le système informatisé proposé permet de satisfaire ces besoins. Les écarts observés sont renseignés dans le Rapport de QC et numérotés selon des règles de codification des anomalies.

6.3. Cahier des charges versus prototype (recette)

Selon les recommandations du PIC/S PI 011-3 "Good Practices For Computerised Systems In Regulated 'GXP' Environments", des tests fonctionnels sont requis afin de démontrer la conformité du SI à ses spécifications. Un test est une opération visant à vérifier la réalité de tout ou une partie des spécifications ou résultats attendus mis en œuvre durant les qualifications. Les tests utilisateurs sont réalisés en phase de finalisation du développement du système, afin de s'assurer que ce système répond aux besoins et ne présente pas de dysfonctionnement susceptible de conduire à l'échec des phases de qualification.^{89,92}

6.3.1. Plan de test

Le plan de test établi par le RVS, ou à défaut par le CPU, inventorie l'ensemble des fonctionnalités du SI devant être testées. Chaque fonctionnalité est décrite a minima par un numéro unique (issu de l'Expression de Besoins) et par un libellé.

Il liste les scénarios tests déclinés dans les fiches de test. Un scénario test contient au maximum 20 à 30 étapes de test et est exécutable en environ 30 minutes. Il est important que chaque fiche soit indépendante des autres pour pouvoir réaliser tous les tests, même si l'un d'entre eux n'est pas conforme. Il faut également prendre en compte le niveau d'expertise des testeurs pour ajuster le niveau de détail des tests. Enfin, il faut penser à tester ce qui fonctionne mais également ce qui doit être bloquant (ex : accès par visa et mot de passe correct ou incorrect).⁸⁴

En vue de l'exécution des tests, le plan est complété avec les colonnes suivantes (dupliquées, en cas de réexécution des tests, consécutives aux corrections/évolutions du SI) : version testée du SI, date de test de la fonctionnalité, visa du testeur, résultat du test, commentaires incluant une description des anomalies détectées ou évolutions souhaitées.

6.3.2. Rédaction des scripts de test

Les scripts de tests sont rédigés par le CPU. Ils sont organisés selon les processus métiers et transverses définis dans le PVS de PROFILE : sécurité logique, paramétrages et sélection étude, saisie des données, récupération des informations / base de données, génération de documents et audit trail. La fiche de test doit contenir les objectifs du test, les prérequis, le déroulement du test en question et les noms du testeur et du vérificateur.

6.3.3. Déroulement des tests

Etre familier avec le système avant d'effectuer les tests est un avantage non-négligeable. C'est pourquoi cette étape est réalisée par le CPU. Les tests sont exécutés dans l'environnement de test livré par le CPI. Chaque fonctionnalité est vérifiée selon un scénario de test non formalisé.

Les anomalies détectées / évolutions souhaitées sont corrigées / implémentées par le CPI en environnement de développement, puis reportées en environnement de test pour vérification par le testeur et mise à jour du plan de test en conséquence.

6.3.4. Gestion des anomalies

Une anomalie est une différence observée entre le résultat obtenu et le résultat attendu. La notion d'importance (anomalie bloquante ou non bloquante) pourra également être définie.

Type d'anomalie	Signification
Mineure	Pas d'impact réglementaire
Majeure	Impact réglementaire
Bloquante	Le système ne peut plus être utilisé
Non-bloquante	Le système peut toujours être utilisé

Tableau 10 : Evaluation de la gravité des anomalies

6.3.5. Rapports des tests

Le rapport de test est le plan de test défini au **6.3.1**, complété avec les modalités et résultats d'exécution des tests. Il est imprimé, daté et signé par les testeurs, puis numérisé et joint au dossier de validation (papier et électronique).

Les anomalies non corrigées ou évolutions non développées à l'issue des tests utilisateurs sont formalisées dans des fiches de changement et codifiées. Elles sont traitées dans le cadre des qualifications.

6.3.6. Conclusion des tests

6.3.6.1 Vérification des tests

La vérification des tests consiste à contrôler :

- les prérequis ;
- la bonne exécution des étapes de test ;

- le renseignement, l'authentification, la date et la signature des fiches de test ;
- la génération, la date, la signature des preuves de test ;
- l'existence et la clôture des fiches d'anomalies si applicable.

6.3.6.2 Résultats des tests

Les résultats des tests sont reconnus par le groupe de validation. La criticité des anomalies peut-être réévaluée et une revue des anomalies restant à clôturer est établie. Une recommandation et un bilan sont présents dans le rapport de qualification.

6.3.6.3 Réexécution des tests

Une fiche de test peut-être ré-exécutée en cas d'erreur de la logique du test, de non-respect des modalités du test, d'une vérification de la correction d'une anomalie, ou encore si cela était initialement prévu dans le test.

6.4. Rapport de qualification de conception

Le rapport de qualification présente les résultats des tests de qualification. Il évalue le niveau de confiance dans les résultats des tests et statue en conséquence sur la conformité de la qualification. Il est vérifié par le CPU et le CPI, qui veillent à la prise en compte des conclusions de la QC par l'équipe en charge du développement du système.⁹⁹

Il permet de vérifier que :

- toutes les exigences, décrites dans les textes réglementaires applicables, sont prises en compte dans le cahier des charges
- tous les besoins utilisateurs et réglementaires, décrits dans le cahier des charges, sont pris en compte dans le développement du prototype.

Le RVS dresse le bilan des anomalies observées dans le Rapport de QC et liste les actions correctives requises pour traiter les anomalies non clôturées à l'issue de la QC (si applicable). Il statue en conséquence, en collaboration avec le GV, sur la conformité de la phase de QC :

- *Conforme*, si aucune anomalie n'a été détectée, ou si elles ont toutes ont été clôturées.
- *Conforme avec Actions*, si des anomalies non bloquantes doivent être clôturées.
- *Non Conforme*, si des anomalies bloquantes doivent être clôturées.

Si la QC s'avère non-conforme, la poursuite des activités de validation est conditionnée à la clôture des anomalies bloquantes, à l'issue de laquelle le Rapport de QC est révisé par le RVS et la conformité de la QC réévaluée en conséquence.

Deux cas de figure peuvent se présenter :

- l'anomalie peut être corrigée ;
- l'anomalie ne peut pas être corrigée. Un plan de contournement est mis en place ; il précise si l'anomalie est acceptée telle qu'elle, si une recommandation doit être émise vis-à-vis d'une fonctionnalité ou si des procédures doivent être programmées.

Le CPI veille à la prise en compte des conclusions de la QC par l'équipe en charge du développement du système, si celui-ci a débuté.

7. BILAN DE LA QUALIFICATION DE CONCEPTION DU PROTOTYPE

7.1. Bilan : cahier des charges dans l'environnement réglementaire

Au total, 32 URS du cahier des charges sont retrouvés au niveau réglementaire. 19 ne sont pas retrouvés mais ne concernent pas des points de réglementation (commentaires, génération du document, « workflows », fonctionnalités secondaires).

7.2. Bilan : cahier des charges versus prototype (recette)

Les tests effectués dans le cadre de la QC de PROFILE ont permis de détecter une anomalie sur les 18 URS testés.

Réf. Anomalie	Criticité	Description	Actions Correctives à mettre en œuvre	Date / Acteur
PROFILE_001	Mineure	Absence de bulle d'aide au niveau du formulaire	▪ Correction prévue dans le cadre du prochain développement de l'outil	11/2014 (avant QO) CPU

Tableau 11 : Bilan des anomalies

Cette anomalie est non-bloquante. Elle sera contournée par la mise en place d'un manuel utilisateur, puis corrigée dans le cadre du prochain développement de l'outil.

7.3. Conformité du système

#	Critères d'acceptation	Conformité
CA-1	Tous les tests prévus dans le plan de test ont été exécutés	Conforme
CA-2	Toutes les non conformités ont été traitées selon les modalités définies au §4.4 du protocole de QC	Conforme
CA-3	Toutes les anomalies bloquantes ont été clôturées	Conforme
CA-4	Toutes les anomalies non clôturées sont traitées par un plan d'actions	Conforme

Tableau 12 : Critères d'acceptation

Au vu des résultats du rapport et des critères d'acceptation définis dans le protocole de QC, la phase de QC du système *PROFILE 1.0* à la date du 03/11/2014 est CONFORME AVEC ACTIONS.

Le suivi du plan d'actions présenté dans le tableau ci-dessus sera effectué lors des phases successives de validation. Le statut des actions correctives planifiées sera détaillé dans le Rapport de Revue Périodique du système *PROFILE 1.0*.

Les fonctionnalités liées aux URS n'ayant pu être testées dans le cadre de la QC seront à prendre en compte lors de la QO.

CONCLUSION GÉNÉRALE

PROFILE est un projet innovant qui permet de structurer l'information contenue dans les protocoles d'études cliniques et de générer le document protocole sous format Word et PDF.

PROFILE a été développé selon les besoins des rédacteurs de protocoles et le cahier des charges recense tous les points essentiels que devra contenir le logiciel. Aujourd'hui les étapes de validation sont à prendre en compte dès le développement du système. C'est pourquoi la validation du prototype a été initiée selon les réglementations en vigueur.

La validation des SI est un sujet critique, qui fait l'objet de nombreuses questions auprès des différentes autorités réglementaires chaque année. Cela est notamment dû au fait qu'il existe énormément de réglementations soumises à de nombreuses procédures.

La validation s'appuie principalement sur l'évaluation de la criticité du système en question. Chaque industrie pharmaceutique définit le niveau de qualité de validation qu'il souhaite pour ses systèmes informatisés selon l'exigence réglementaire voulue. En s'appuyant sur les réglementations européennes majeures (ICH, PIC/S, EU-GMP) et sur le savoir-faire de Servier en matière d'Assurance Qualité, la qualification de conception de PROFILE a pu être réalisée dans la perspective d'un interfaçage avec d'autres systèmes critiques tels que l'eCRF.

La QC de PROFILE a mis en évidence, d'une part, une adéquation du cahier des charges avec les réglementations en vigueur et, d'autre part, a permis de s'assurer de l'adéquation du cahier des charges avec le prototype développé. Ce deuxième point correspond à une qualification opérationnelle à blanc, encore appelée recette informatique.

Les différents tests réalisés dans le cadre de la QC n'ont pas montré d'anomalies bloquantes au niveau du système, ni d'anomalies majeures, c'est-à-dire avec un impact réglementaire.

Le rapport de QC a donc été rédigé et la QC de PROFILE est conforme avec actions. La validation du logiciel PROFILE peut maintenant continuer avec les étapes de Qualification d'Installation, de Qualification Opérationnelle et de Qualification de Performance, puis d'une implémentation du logiciel en production pour les études cliniques.

BIBLIOGRAPHIE

1. LEEM. Les essais cliniques Réponses aux questions que vous vous posez [En ligne].
http://www.leem.org/sites/default/files/import/presse/discours/104_1211.pdf, Consulté le 10 avril 2014
2. BOUVENOT G., Essais cliniques : Théorie, pratique et critique. 4^e éd., MÉDECINE SCIENCES FLAMMARION, 2009, 462, p. 10-20
3. LEEM. Les études cliniques en 20 questions [En ligne].
<http://www.leem.org/sites/default/files/EtUDES%20CLINIQUES20questionsmai200%5B1%5D.pdf>, Consulté le 10 avril 2014
4. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain. Journal officiel de la République Française, 2006. n° 64. p.18033
5. PRODUCT LIFE. Gestion de l'information, des documents et des données réglementées [En ligne].http://www.productlife-group.com/lng_FR_srub_97-Gestion-de-donnees-standardisation.html, Consulté le 11 avril 2014
6. ADCLIN. Utilisation du SDTM pour standardiser les données cliniques : avantages et chausse-trappes [En ligne]. <http://www.acadm.fr/medias/files/lambert-acadm-2012-2.pdf>, Consulté le 11 avril 2014
7. FRANCIOSI L., Evaluating the Process of Generating a Clinical Trial Protocol, Proc AMIA Symp., 2002, p.1021
8. BOHAYCHUK W., Protocol Content and Management, Applied Clinical Trials, 1999, p. 67-77
9. TETZLAFF J. et al., Guidelines for randomized clinical trial protocol content: a systematic review, Systematic Reviews, 2012, p. 1-11
10. PLINT A. et al., Does the CONSORT checklist improve the quality of reports of randomised controlled trials? A systematic review, Med J, 2006 (185), p. 263-267
11. FRANCIOSI L. et al., A Web-Based Clinical Trial Expert System (WebCTES), Proc. 5th World Multi-Conference on Systemics, Cybernetics and Informatics, 2001

12. CHAN A. et al., SPIRIT 2013 Statement: Defining Standard Protocol Items for Clinical Trials, *Ann Intern Med*, 2013 (158), p. 200-207.
13. Weng M. et al., A collaborative Clinical Trial Protocol Writing System, *Medinfo*, 2004, p.1481-1486
14. Intranet SERVIER
15. Document Qualité interne Servier, Clinical Study Protocol
16. CENTRE DE RECHERCHE CLINIQUE – HUG. Les systèmes CDMS et les logiciels EDC [En ligne]. http://crc.hug-ge.ch/_library/secuTrial1_cdms.pdf, Consulté le 25 avril 2014
17. BEITZ C., The Case for eProtocol Technologies Adoption, *Future Pharmaceuticals*, 2006, p. 50
18. FIESCHI M., La gouvernance de l'interopérabilité sémantique est au cœur du développement des Systèmes d'information en santé, Rapport à la ministre de la santé et des sports [En ligne]. <http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/RapportFieschi.pdf>, Consulté le 20 juin 2014
19. CDISC. [En ligne]. www.cdisc.org, Consulté le 18 mars 2014
20. CDISC. CDISC Vision and Mission [En ligne]. <http://www.cdisc.org/CDISC-Vision-and-Mission>, Consulté le 18 mars 2014
21. CDISC. CDISC Standards & Implementations [En ligne]. <http://www.cdisc.org/standards-and-implementations>, Consulté le 18 mars 2014
22. FDA. Study Data Standards Resources [En ligne]. <http://www.fda.gov/forindustry/datastandards/studydatastandards/default.htm>, Consulté le 18 mars 2014
23. FDA. Guidance for Industry - Providing Regulatory Submissions in Electronic Format - Standardized Study Data [En ligne]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM292334.pdf>, Consulté le 19 mars 2014
24. CDISC. FDA at the CDISC Interchange – a 10th Anniversary! [En ligne]. <http://www.cdisc.org/fda-the-cdisc-interchange-%E2%80%93-10th-anniversary!->, consulté le 19 mars 2014

25. FDA. Guidance for Industry - Providing Regulatory Submissions in Electronic Format -Certain Human Pharmaceutical Product Applications and Related Submissions using the eCTD Specifications [En ligne].
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM333969.pdf>, Consulté le 20 mars 2014
26. CDISC. Protocol. [En ligne]. <http://www.cdisc.org/protocol>, Consulté le 19 mars 2014
27. MARLBOROUGH M., Real-World Application of the Protocol Representation Model. [En ligne].
<http://www.phusewiki.org/docs/2012/PAPERS/CD/CD06.pdf>, consulté le 20 mars 2014
28. Chatterjee L. et al., Optimising Clinical Research via Standardisation – The Clinical Data Interchange Standards Consortium Protocol Representation Model, Drug Development, 2009, p. 89-92
29. KUSH R., Can clinical trial protocols be standardized?, Next Generation Pharm., 2005, p. 92–95
30. WENG C. et al., Scenario-based Participatory Design of a Collaborative Clinical Trial Protocol Authoring System, AMIA Annual Symposium Proceedings, 2003, 1051.
31. GETZ K., Protocol Design Trends and their Effect on Clinical Trial Performance, RAJ Pharma, 2008, p. 315-316
32. GETZ, K. Clinical Trial Complexity [En ligne].
<http://www.iom.edu/~media/Files/Activity%20Files/Quality/VSRT/LST%20Workshop/Presentations/Getz.pdf>, Consulté le 2 avril 2014
33. GETZ K. et al., Variability in Protocol Design Complexity by Phase and Therapeutic Area, Drug Information Journal, 2011, 45(4), p. 413-420
34. GETZ K. et al., Quantifying the Magnitude and Cost of Collecting Extraneous Protocol Data, American Journal of Therapeutics, 2013.
35. GAFFNEY A., Report: Inefficient Clinical Trials Cost Industry Billions Each Year [En ligne].
<http://www.raps.org/focus-online/news/news-article-view/article/2507/report-inefficient-clinical-trials-cost-industry-billions-each-year.aspx>, Consulté le 15 avril 2014

36. KUSH R. et al., A Standard Computable Clinical Trial Protocol: The Role of the BRIDG Model, Drug Information Journal, 2007, 41, p. 383–392
37. CENTRE DE RECHERCHE CLINIQUE – HUG. La gestion des données cliniques [En ligne]. http://crc.hug-ge.ch/_library/GestionDonneesCliniques.pdf, Consulté le 25 avril 2014
38. GDT INTEROP. Définition de l'interopérabilité [En ligne]. <http://interoperability-definition.info/>, Consulté le 25 avril 2014
39. ICH. Welcome to the ICH official website [En ligne]. <http://www.ich.org/>, Consulté le 26 avril 2014
40. XCLINICAL. STUDY COMPOSER. Consistency & Acceleration in CRF Design [En ligne]. <http://www.xclinical.com/en/study-composer-consistency/>, Consulté le 26 avril 2014
41. UNIVADIS. Accès aux données des essais cliniques : un accord pour plus de transparence [En ligne]. <http://www.univadis.fr/actualites-metier/Acces-aux-donnees-des-essais-cliniques-un-accord-pour-plus-de-transparence#?>, Consulté le 15 juillet 2014
42. JOURNAL INTERNATIONAL DE MEDECINE. Accès aux données des essais cliniques : un accord pour plus de transparence [En ligne]. http://www.jim.fr/medecin/actualites/pro_societe/21_etudiant/edocs/acces_aux_donnees_des_essais_cliniques_un_accord_pour_plus_de_transparence_146101/document_actu_pro.phtml, Consulté le 15 juillet 2014
43. AL-MARZOUKI S. et al., Selective reporting in clinical trials: analysis of trial protocols accepted by The Lancet, The Lancet, 2008, Vol.372, p. 201
44. LURIE P., ZIEVE A., Sometimes the Silence Can Be like the Thunder: Access to Pharmaceutical Data at the FDA, Law and Contemporary Problems, 2006, Vol.69, p. 85-98
45. NCK Pharma. What is Chemistry manufacturing controls CMC? [En ligne]. http://hosted.comm100.com/knowledgebase/What-is-Chemistry-manufacturing-controls-CMC-_A491.aspx?id=491&siteid=95439, Consulté le 15 juin 2014

46. ICH. Organization of the common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use M4 [En ligne].
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R3_Organisation/M4_R3_organisation.pdf, Consulté le 10 juin 2014
47. FDA. Chemistry, Manufacturing, and Controls (CMC) [En ligne].
<http://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm064979.htm>, Consulté le 15 juin 2014
48. LEEM. Le parcours du médicament [En ligne]. <http://www.leem.org/parcours-du-medicament>, Consulté le 10 juin 2014
49. ANSM. Glossaire relatif aux essais cliniques [En ligne]. <http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Repertoire-public-des-essais-cliniques-de-medicaments/A-propos-du-repertoire-des-essais-cliniques-de-medicaments/Glossaire-relatif-aux-essais-cliniques>, Consulté le 10 Juin 2014
50. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. Système d'enregistrement international des essais cliniques [En ligne]. <http://www.who.int/ictrp/fr/>, Consulté le 14 juin 2014
51. FRIEDMAN LM. et al., Review of "Fundamentals of Clinical Trials", Biomed Eng Online, 2004, 3rd edition, p. 43
52. Article R1121-1 du Code de la Santé Publique, modifié par le décret du 27 avril 2012 - art. 5, relatif à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Journal Officiel de la République Française, 2012, n°596
53. Article L1121-1 du Code de la Santé Publique, modifié par la loi du 18 avril 2006 de programme pour la recherche - art. 31, Journal Officiel de la République Française, 2006, n°450
54. Article annexe du Code de la Santé Publique, relatif à l'arrêté du 9 décembre 1996 fixant les normes et protocoles applicables aux essais analytiques, aux essais toxicologiques et pharmacologiques ainsi qu'à la documentation clinique auxquels sont soumis les médicaments ou produits mentionnés à l'article L. 601 du code de la santé publique, 1996

55. AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ. Bonnes pratiques de Fabrication, 2014, 284 p.

56. LEGIFRANCE. Code de la santé publique [En ligne].

<http://legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665>, Consulté le 15 juillet 2014

57. Article L5121-5 du Code de la Santé Publique, modifié par l'ordonnance du 19 décembre 2012 relative au renforcement de la sécurité de la chaîne d'approvisionnement des médicaments, à l'encadrement de la vente de médicaments sur internet et à la lutte contre la falsification de médicaments - art. 3, Journal Officiel de la République Française, 2012, n°1427

58. ANSM. Extraits de la réglementation relative aux établissements pharmaceutiques [En ligne].

http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bdb41e6f9242cd4bc4026b6857bf226e.txt, Consulté le 10 juillet 2014

59. Article L1121-3 du Code de la Santé Publique, modifié par la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé - art. 5, Journal Officiel de la République Française, 2011, n°2012

60. INSERM. Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) [En ligne]. <http://extranet.inserm.fr/recherche-clinique-et-en-sante/recherche-sur-les-personnes/aspects-reglementaires/bonnes-pratiques-cliniques-bpc>, Consulté le 23 juin 2014

61. LAMY C., Les Essais cliniques dans les pays en voie de développement et émergents, 21 juin 2012, 120 p., Thèse présentée pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie, Faculté de Pharmacie, Grenoble, n° 00724030

62. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. Comité OMS d'experts sur la sélection et l'utilisation des médicaments essentiels - OMS, série de rapports techniques, No. 850, Annexe 3 (Lignes directrices relatives aux Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) pour l'essai des médicaments) - Sixième rapport [En ligne]. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2957f/1.html>, Consulté le 26 juin 2014

63. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. Médicaments essentiels: Le point No. 030 [En ligne]. <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Jh3008f/4.html>, Consulté le 26 juin 2014
64. MOLZON J., The Common Technical Document: the changing face of the New Drug Application, Nature Reviews Drug Discovery, 2003, Vol. 2, p. 71-74
65. ICH. M4 : The Common Technical Document [En ligne]. <http://www.ich.org/products/ctd.html>, Consulté le 26 Juin 2014
66. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline for Good Clinical Practice E6, 1996.
67. ICH. Efficacy Guidelines [En ligne]. <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>, Consulté le 4 juin 2014
68. Directive 2001/20/CE du Parlement Européen et du conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain, Journal officiel des Communautés européennes, 2001, L 121, p.34-44
69. Directive 2005/28/CE de la Commission fixant des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments, Journal officiel de l'Union européenne, 2005, L 91, p.13-19
70. EUROPEAN COMMISSION. EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines [En ligne]. http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm, Consulté le 1er juin 2014
71. CNER. Substantial amendments [En ligne]. <http://www.cner.lu/Portals/0/Substantial%20amendment%20info%20FR.pdf>, Consulté le 2 juin 2014

72. CLINICALTRIALS.GOV. Learn About Clinical Studies [En ligne].
<http://clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/learn>, Consulté le 3 juin 2014
73. EUROPA.EU. L'analyse SWOT [En ligne].
http://ec.europa.eu/europeaid/evaluation/methodology/examples/too_swo_res_fr.pdf, Consulté le 10 mai 2014
74. EFPIA. Position commune sur la Divulgence d'Informations relatives aux Essais Cliniques par l'intermédiaire de Registres et de Bases de Données [En ligne].
http://clinicaltrials.ifpma.org/clinicaltrials/fileadmin/files/pdfs/FR/Nov_09_Position_commune_sur_la_divulgence_d_informations_relatives_aux_essais_cliniques.pdf, Consulté le 10 mai 2014
75. CORNIC C., La gestion de projet [En ligne].
http://www.gestiondeprojet.net/articles/pilotage_projet.html, Consulté le 11 mai 2014
76. INSTITUT DE STATISTIQUE DE L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE. Introduction au logiciel SAS [En ligne]. http://www.lsta.upmc.fr/Lejeune/SAS_Lejeune.pdf, Consulté le 23 mai 2014
77. IDECQ. Le benchmarking [En ligne]. <http://www.idecq.fr/communication/item/123-le-benchmarking.html>, Consulté le 25 mai 2014
78. DIAGNOSTICA STAGO. La validation des systèmes informatisés en environnement réglementaire, [En ligne]. <http://www.andsi.fr/wp-content/uploads/2010/01/ValidationSI.pdf>, Consulté le 10 septembre 2014
79. GRAN A., Validation de systèmes informatisés : cas appliqué à EXASCAN, 2003, 90p., Thèse présentée pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie, Faculté de Pharmacie, Nantes n° 2003-NANT061
80. Document Qualité interne Servier, Validation des Systèmes Informatisés dans un contexte BPX: Référentiel
81. CVO-EUROPE. L'analyse de risque d'un système automatisé et les tests de qualification associés [En ligne]. http://www.histoire-du-club-automation.org/journees2011/journee4/Presentation5_J4_11.pdf, Consulté le 5 Septembre 2014
82. JAMBART C., L'assurance qualité, les normes ISO 9000 en pratique. 2^e éd., ECONOMICA, 1997, p. 20-50

83. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Reflection paper on risk based quality management in clinical trials (Draft) [En ligne].
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500110059.pdf, Consulté le 2 Septembre 2014
84. Document Qualité interne Servier, Formation à la validation des systèmes informatisés
85. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Guideline on process validation [En ligne],
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/04/WC500125399.pdf, Consulté le 3 Septembre 2014
86. ISO. ISO 9000:2005 Systèmes de management de la qualité - Principes essentiels et vocabulaire [En ligne]. <https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:9000:ed-3:v1:fr>, Consulté le 4 Septembre 2014
87. INTERNATIONAL SOCIETY FOR PHARMACEUTICAL ENGINEERING. GAMP 4, Good Automated Manufacturing Practice (GAMP) Guide for Validation of Automated Systems, 2001, p.320
88. Document Qualité interne Servier, Stratégie de validation des systèmes informatisés
89. Document Qualité interne Servier, Stratégie de qualification des systèmes informatisés
90. PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION / CO-OPERATION SCHEME (PIC/S PI 011-3), Good Practices for Computerised Systems in Regulated "GXP" Environments, 2007, p.54
91. PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION / CO-OPERATION SCHEME (PIC/S PI 006-3), Validation Master Plan Installation and Operational Qualification Non-Sterile Process Validation Cleaning Validation, 2007, p.29
92. Document Qualité interne Servier, Déroulement des tests fonctionnels des systèmes informatisés
93. PHARMACEUTICAL PROCESSING. GAMP Standards for Validation of Automated Systems [En ligne]. <http://www.pharmpro.com/articles/2008/03/gamp-standards-validation-automated-systems>, Consulté le 5 Septembre 2014

94. KRAUSE K., Good Automated Manufacturing Practices (GAMP) [En ligne].
<http://download.fuel2.org/g/good-automated-manufacturing-practice-pdf-s276/>, Consulté le 5
Septembre 2014
95. LARGERON T. et al, Validation des systèmes informatisés : l'approche et les GAMP (Good
Automated Manufacturing Practices), STP Pharma Pratique, 1997, 7(5) p.366-367
96. INTERNATIONAL SOCIETY FOR PHARMACEUTICAL ENGINEERING. ISPE Glossary of
Pharmaceutical and Biotechnology Terminology [En ligne].
<http://www.ispe.org/glossary?term=Good+Automated+Manufacturing+Practice+%28GAMP%29>,
Consulté le 8 Septembre 2014
97. ROUSSEAUX J., La validation des systèmes informatisés dans l'industrie pharmaceutique
réglementation, méthodologie et application au laboratoire de contrôle, 2012, 114 p., Thèse
présentée pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie, Faculté de Pharmacie, Nantes, n°
049
98. INTERNATIONAL SOCIETY FOR PHARMACEUTICAL ENGINEERING. GAMP 5 - A Risk-Based
Approach to Compliant GxP Computerized Systems, 2008, p.356
99. Document Qualité interne Servier, Plan directeur de validation des systèmes informatisés
100. Document Qualité interne Servier, Validation des systèmes informatisés

ANNEXES

Table des matières des annexes

Annexe 1 : *Cahier des charges de PROFILE*

Annexe 2 : *Fiche projet de PROFILE*

Annexe 3 : *Diagramme de Gant*

Annexe 4 : *Questions posées lors de la phase d'interviews*

Annexe 5 : *Extrait du tableau de saisie des données, entrant indispensable pour le prototype à fournir*

Annexe 6 : *Exemple de formulaire créé à partir de SAS pour le prototype*

Annexe 7 : *PVS de PROFILE*

Annexe 8 : *Analyse de criticité de PROFILE*

Annexe 9 : *Protocole de QC de PROFILE*

Annexe 1 : Cahier des charges de PROFILE

PROFILE PROtolocol For Innovation and Leading to Effectiveness CAHIER DES CHARGES – VERSION 1.0
--

CIRCUIT D'APPROBATION

	Titre / Fonction	Prénom NOM	Date	Signature
Rédigé par	Chef de chantier /CPU PROFILE	Florian CHASSEREAU		
Vérifié par	Chef de Projet Informatique (CPI)			
Vérifié par	Responsable Validation Système (RVS)	Céline SCHOENY		
Validé par	Chef de Projet Assurance Qualité (CPAQ)			
Approuvé par	Directeur de Département Informatique SI R&D			
Approuvé par	Directeur de Data and Clinical Logistics Division (Process Owner)			

HISTORIQUE DES VERSIONS

Version	Date	Nature / Description de la modification	Paragraphe(s) concernés
0.1	03/03/14	Création du document	Tous
0.2	24/04/14	Mise à jour avec les différentes interviews	7. Description de l'outil
0.3	24/06/14	Mise à jour et réorganisation du document	5. Dossier d'expression des besoins
1.0	15/09/14	Mise à jour du périmètre réglementaire et de fonctionnalités essentielles	2. Périmètre du système 5. Dossier d'expression des besoins

SOMMAIRE

CIRCUIT D'APPROBATION	118
HISTORIQUE DES VERSIONS.....	118
SOMMAIRE	119
1. INTRODUCTION	120
1.1. OBJECTIF DU DOCUMENT	120
1.2. CONTEXTE	120
1.3. OBJECTIFS DU CHANTIER PROFILE ET BENEFICES ATTENDUS	120
1.4. CONTRAINTES ET RISQUES	120
1.5. DEFINITIONS	121
2. PERIMETRE DU SYSTEME	121
2.1. PERIMETRE REGLEMENTAIRE	121
2.2. STRUCTURE METIERS.....	122
2.3. SYSTEMES PERIPHERIQUES	122
2.4. PROCESSUS CIBLE	123
2.5. ANALYSE DE L'EXISTANT : REDACTION, SIGNATURE ET SOUMISSION D'UN PROTOCOLE.....	123
3. ACTEURS DANS LA CONDUITE DU CHANTIER	123
3.1. COMITE DE PILOTAGE	123
3.2. EQUIPE VALIDATION	123
3.3. GROUPE DE TRAVAIL UTILISATEUR	124
4. REGLES GENERALES.....	124
5. DOSSIER D'EXPRESSION DES BESOINS	124
5.1. FONCTIONNALITES METIERS	124
5.2. PROCESSUS METIERS : FONCTIONNALITES ESSENTIELLES.....	124
5.2.1. Rédaction	124
5.2.2. Commentaires	125
5.2.3. Format	125
5.2.4. Workflow	125
5.2.5. Génération de documents.....	125
5.3. PROCESSUS METIERS : FONCTIONNALITES SECONDAIRES	125
5.4. PROCESSUS TRANSVERSES.....	126
5.4.1. Sécurité des données	126
5.4.2. Traçabilité	126
5.4.3. Performance de l'outil.....	127
5.4.4. Documentation.....	127
5.5. DEPLOIEMENT DE L'OUTIL	127
5.5.1. Accessibilité et disponibilité	127
5.5.2. Procédures et formation	127

1. INTRODUCTION

1.1 Objectif du document

Ce cahier des charges constitue un recueil des besoins exprimés par différents représentants du département Clinical Study development and System management (C2S), de la Direction Opérationnelle des Essais Cliniques (DOEC), en matière de génération du document protocole des études cliniques et d'assurance de conformité avec les standards utilisés (« templates » Servier, terminologie contrôlée CDISC, format de soumission SDTM).

Ce document a été rédigé par le département C2S, à destination de la Direction des Systèmes Informatisés R&D (DSI R&D). Il a pour objectif de synthétiser et de qualifier les besoins liés à la rédaction et à la revue des protocoles d'étude clinique.

1.2 Contexte

Le chantier PROFILE s'inscrit dans le projet Standardisation. La standardisation au niveau de la mise en place des études cliniques a déjà été amorcée au niveau du CRF et du SDTM; le protocole, élément le plus en amont en est donc la suite logique.

Beaucoup de temps est, en effet, consacré à la forme du document protocole plutôt qu'au fond et à l'aspect clinique comme par exemple le versioning, le formatage, la numérotation des critères...

La complexité des protocoles et le nombre d'amendements conséquent influencent la durée de mise en place, le déroulement et donc le coût de l'étude.

1.3 Objectifs du chantier PROFILE et bénéfices attendus

Le chantier PROFILE a donc comme objectif de mettre à la disposition des personnes responsables de l'élaboration du protocole un outil qui permettra :

- la structuration de l'information contenue dans le protocole,
- la génération du document protocole,
- un versioning automatique et partagé

La mise en place d'un tel outil doit ainsi permettre de respecter les standards (template Servier, terminologie contrôlée CDISC, SDTM,...) et d'aider le clinicien dès la construction de l'étude afin qu'il puisse se focaliser sur les spécificités de celle-ci et non pas sur le format du protocole.

A terme, il permettra d'améliorer le processus d'élaboration des protocoles, de réduire les temps de mise en place de l'étude et également d'automatiser la création du CRF à partir du protocole.

1.4 Contraintes et risques

Le recueil de besoins a été réalisé sous forme d'entretiens semi-directifs avec les ressources humaines clés du périmètre fonctionnel de l'élaboration des protocoles. Ces entretiens se sont déroulés avec les premiers futurs utilisateurs de l'outil sur des études de phase I. Un des éléments à prendre en compte est la réticence de certains acteurs par rapport au processus de standardisation et d'harmonisation du protocole.

La contrainte principale reste néanmoins la contrainte technique liée à l'outil qui sera choisi. Il s'agit d'un outil nouveau et il existe peu de solutions clés en mains sur le marché. Il faudra qu'il puisse s'intégrer dans la chaîne d'acquisition des données cliniques. Toute la partie interface n'a pas

été prise en compte dans la première partie du projet. Un second volet est à prévoir afin d’interfacer cet outil avec les progiciels utilisés pour recueillir et gérer les données cliniques.

Enfin, en termes de contraintes humaines il faut s’attendre à des difficultés d’adaptation et d’acceptation du changement (conduite du changement, communication, accompagnement par la formation).

1.5 Définitions

C2S	Clinical Study development and System management
CDISC	Clinical Data Interchange Standards Consortium
CSM	Clinical System Manager
CSCD	Clinical Supplies Coordination Department
DCLIC	Data and Clinical Logistics Division
DOEC	Direction opérationnelle des Essais Cliniques
DSI R&D	Direction des Systèmes Informatisés R&D
ICH	International Conference on Harmonisation
PIT	Pôles d’Innovation Thérapeutique
SDTM	Study Data Tabulation Model

2. PERIMETRE DU SYSTEME

2.1 Périmètre réglementaire

L’outil choisi dans le projet PROFILE devra être conforme aux réglementations suivantes :

N°	Référence / Paragraphe	Titre / Sous-titre
R1	ICH Topic E6	Guideline for Good Clinical Practice
R2	Eudralex Volume 4 : Good Manufacturing Practice	Annex 11: Computerised Systems
R3	PIC/S GUIDANCE PI 011-3	Good practices for computerised systems in regulated “GXP” environments

2.2 Structure métiers

L'outil qui sera choisi sera utilisé par les structures impliquées dans l'élaboration des protocoles suivantes :

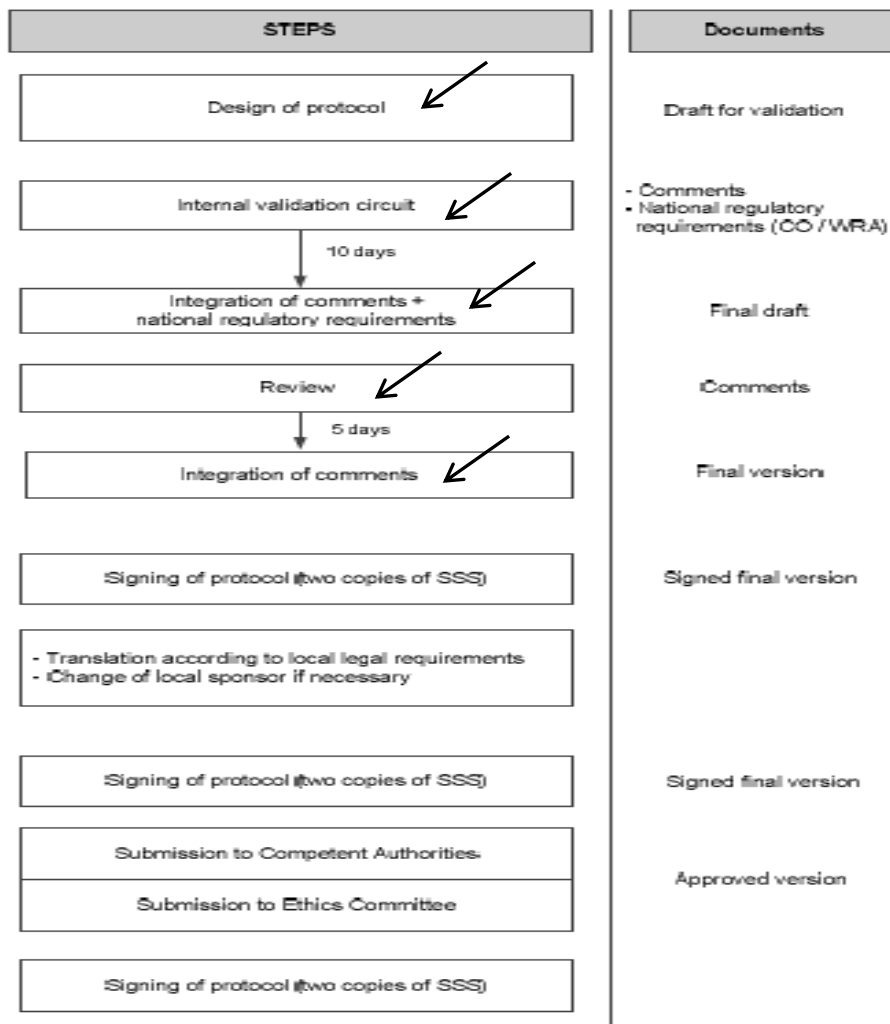
Structure Métier	Société / Site / Pays	Profils Utilisateurs
DCLIC	I.R.I.S. / SURVAL / France	Clinical System Manager (C2S-CSM) + CSCD Project Team Members
DOEC	I.R.I.S. / SURVAL / France	Project Manager
Pharmacocinétique clinique	I.R.I.S. / SURVAL / France	Project Manager
PIT	I.R.I.S. / SURVAL / France	Project Manager

2.3 PROCESSUS CIBLE

Les processus impactés par l'implémentation de cet outil sont ceux décrits dans les procédures relatives à l'élaboration et à la validation du protocole :

- Conception du protocole (synopsis, draft, and draft for validation, final draft, and final version)
- Circuit de validation interne
- Intégration des commentaires et prise en compte des contraintes réglementaires nationales
- Revue des différentes versions

2.4 Analyse de l'existant : rédaction, signature et soumission d'un protocole



3. ACTEURS DANS LA CONDUITE DU CHANTIER

3.1 Comité de pilotage

Pilote du projet standardisation: [REDACTED]

Membres du comité de pilotage

3.2 Equipe Validation

CHASSEREAU Florian	DCLIC – C2S – Chef de chantier
SCHOENY Céline	DCLIC – C2S Department Manager
[REDACTED]	DSI R&D – Chef de Projet Informatique

3.3 Groupe de travail utilisateur

CHASSEREAU Florian	DCLIC – C2S – Chef de chantier
SCHOENY Céline	DCLIC – C2S Department Manager
DEPREZ Isabelle	Pharmacocinétique Clinique - Chef de projet
██████████	DOEC - Oncologie
██████████	DOEC - Chef de Département Phase 1
██████████	DCLIC - CSC Department Manager

4. REGLES GENERALES

L'outil doit être développé et testé dans le cadre d'un système qualité conférant un niveau de fiabilité élevée au système :

- standards ISO 9001 : *système de management de la qualité*,
- ISO 9126 : *modélisation des qualités d'un logiciel* repris par l'ISO 25000, également appelée SQuaRE (pour *Software QUALity Requirements and Evaluation*, exigences et évaluation de la qualité du logiciel)

5. DOSSIER D'EXPRESSION DES BESOINS

Cette partie consolide les besoins exprimés lors de la phase d'entretiens semi-directifs avec les différentes personnes responsables de la rédaction des protocoles pour les études de phase I. Les fonctionnalités décrites sont découpées en deux parties : les fonctionnalités générales accessibles à chaque collaborateur et les fonctionnalités métiers dont les accès sont restreints en fonction des droits utilisateurs et du profil des collaborateurs.

5.1 Fonctionnalités métiers

1. Gestion de workflow de relecture
2. Gestion de workflow d'approbation

5.2 Processus métiers : Fonctionnalités essentielles

5.2.1 Rédaction

1. Sélection de l'étude et du produit adéquat dans PROFILE
2. Possibilité de saisir les données dans un format de données prédéfini
3. Nombre de caractères par champ à ne pas dépasser pour certaines informations
4. Prise en charge du dynamisme des réponses du rédacteur
5. Importation de fichiers Word, Excel, Power point,... possible (ex : Tableau Excel pour DCUT)
6. Numérotation automatique des critères d'éligibilité
7. Saisie automatique des champs définis comme « balise » (ex : le numéro d'étude ne doit être saisi qu'une fois et reporté automatiquement aux endroits concernés)
8. L'outil doit respecter et intégrer les parties standards des « templates » correspondants. En cas de modification par le rédacteur, ce dernier doit être averti par une alerte (pop-up) qu'il est en train de modifier une partie standard.

9. L'évolution des « templates » doit pouvoir être pris en compte automatiquement dans l'outil

5.2.2 Commentaires

10. L'intégration des commentaires dans le document doit pouvoir se faire en mode asynchrone. (prise en charge dans l'eTMF)
11. Les commentaires et leurs différents statuts doivent être visibles par tous dans le même fichier.
12. Des fichiers doivent pouvoir être joints pour justifier, expliciter un commentaire.

5.2.3 Format

13. Le document généré doit respecter le format eCTD obligatoire lors de la soumission aux autorités.
 - Génération automatique de la table des matières, de la numérotation des pages, des en-têtes et pieds-de-pages conformément aux SOP en vigueur.
 - Respect des conventions pour les titres, la dénomination des figures, les marges, les sauts de page, les sauts de section,... selon les SOP en vigueur.
 - Les références doivent respecter la Convention de Vancouver
14. Les documents créés doivent être conformes aux « templates » WORD en vigueur

5.2.4 Workflow

15. Génération de workflow de relecture du protocole (draft, draft pour validation, final draft) (prise en charge dans l'eTMF)
16. Gestion du versioning des protocoles et des consentements associés. La numérotation des consentements et amendements liés au protocole peuvent être pays-dépendante. (Version 0.X jusqu'à la génération de la final version 1.0 puis incrémentation X.n) (prise en charge dans l'eTMF)

5.2.5 Génération de documents

17. Génération du document protocole avec l'ensemble des commentaires visibles et leurs statuts : « accepted », « denied » (avec explication associée possible), « stand-by » (avec explication associée possible)
18. Génération du document protocole sans les commentaires
19. Génération du document protocole au format PDF
20. Génération du document protocole au format Word

5.3 Processus métiers : Fonctionnalités secondaires

21. Des bulles d'aide doivent être disponibles afin de guider et d'assister le rédacteur tout au long du remplissage du e-Protocol
22. Le rédacteur a la possibilité de récupérer certaines parties du document afin de pouvoir les réutiliser (copier/coller possible)
23. Des liens vers les bases documentaires doivent être disponibles concernant les références.
24. Un message d'alerte doit être envoyé aux différents acteurs de la rédaction des protocoles lorsqu'une nouvelle version est disponible
25. L'e-protocol doit pouvoir intégrer la signature électronique. Cela faciliterait le workflow d'approbation des protocoles.
26. Un formatage automatique des noms via une liste de diffusion pouvant être chargée.

27. Des statistiques de consultation par type de document doivent pouvoir être générées par l'outil

5.4 Processus transverses

5.4.1 Sécurité des données

L'accès aux données du système doit être réservé aux personnes autorisées. Pour cela, le système doit permettre de :

28. Droits d'accès par demande DIANE
29. Profil ADMIN doit pouvoir créer, modifier et supprimer les comptes utilisateurs (définis par un nom complet, un identifiant unique ("visa") et un mot de passe)
30. Le profil WRITE doit permettre l'écriture dans l'outil, la modification des éléments déjà présents par défaut, l'initiation des « workflows », la suppression du document dont il est propriétaire
31. Le profil COMMENT doit permettre l'intégration de commentaires au sein d'un document entré dans un workflow, l'insertion de fichier joint doit également être possible. Ce profil ne peut pas modifier le document directement, ni le supprimer, ni initier de workflow.
32. Stratégie définie de mot de passe (longueur de mot de passe, obligation de modification périodique, mot de passe personnel, possibilité de réinitialiser un mot de passe si nécessaire).
33. Accès verrouillé à l'application en cas de tentatives de connexions successives avec un mot de passe erroné (5 tentatives).
34. Accès verrouillé à l'application en cas de non utilisation prolongée (30 minutes)
35. Les données doivent être protégées contre toute altération provenant d'un virus informatique.
36. Un dispositif de sauvegarde / restauration doit permettre de restituer sans perte ou altération tous les protocoles, dans un délai maximal de 72 heures, en cas de défaillance du système.

5.4.2 Traçabilité

37. Les données générées par le rédacteur dans le formulaire sont correctement sauvegardées et retrouvées dans la base de données.
38. Chaque modification, ajout, suppression doit donner lieu à un enregistrement de la piste d'audit avec les éléments suivants : la date et l'heure de l'opération (= date et heure du système), l'identification de l'utilisateur ayant effectué l'opération, l'objet concerné et le type d'opération effectuée.
39. Les informations de la piste d'audit doivent permettre de visualiser en détail toutes les opérations qui ont été effectuées lors de la rédaction du protocole.
40. Les informations de la piste d'audit ne peuvent être modifiées ou supprimées.
41. Toutes les informations enregistrées dans la piste d'audit pour les versions 0.X devront être supprimées lors du passage à la version 1.0
42. Dates / Heures (estampillage des données) : Les dates et heures de référence pour tout accès au système ou toute opération sur les données sont celles du serveur central géré sur le site de Suresnes.

5.4.3 Performance de l'outil

- 43. Le système doit pouvoir répondre aux exigences de charge suivantes :
 - Nombre d'utilisateurs connectés simultanément : 2 au minimum
 - Nombre d'instances sur lesquelles la connexion est possible : à voir coté IT
 - Nombre de protocoles gérés par instance : à voir coté IT
 - Taille maximale d'un fichier de chargement : 5 Mo
- 44. Les temps de réponse ne doivent pas excéder, quel que soit le site d'accès et la période :
 - Pour la connexion au système : 5s
 - Pour la génération des fichiers Word/PDF : 5s
 - Pour toutes les autres fonctionnalités du système : 2s

5.4.4 Documentation

- 45. Les documents requis sont les suivants :
 - Documents de Validation relatifs à PROFILE

5.5 Déploiement de l'outil

5.5.1 Accessibilité et disponibilité

- 46. L'outil doit être accessible via un navigateur WEB installé sur les postes clients, 5 jours par semaine, 24h/24.
- 47. En cas d'indisponibilité non planifiée du système, ce dernier doit pouvoir être rétabli dans les 4 heures

5.5.2 Procédures et formation

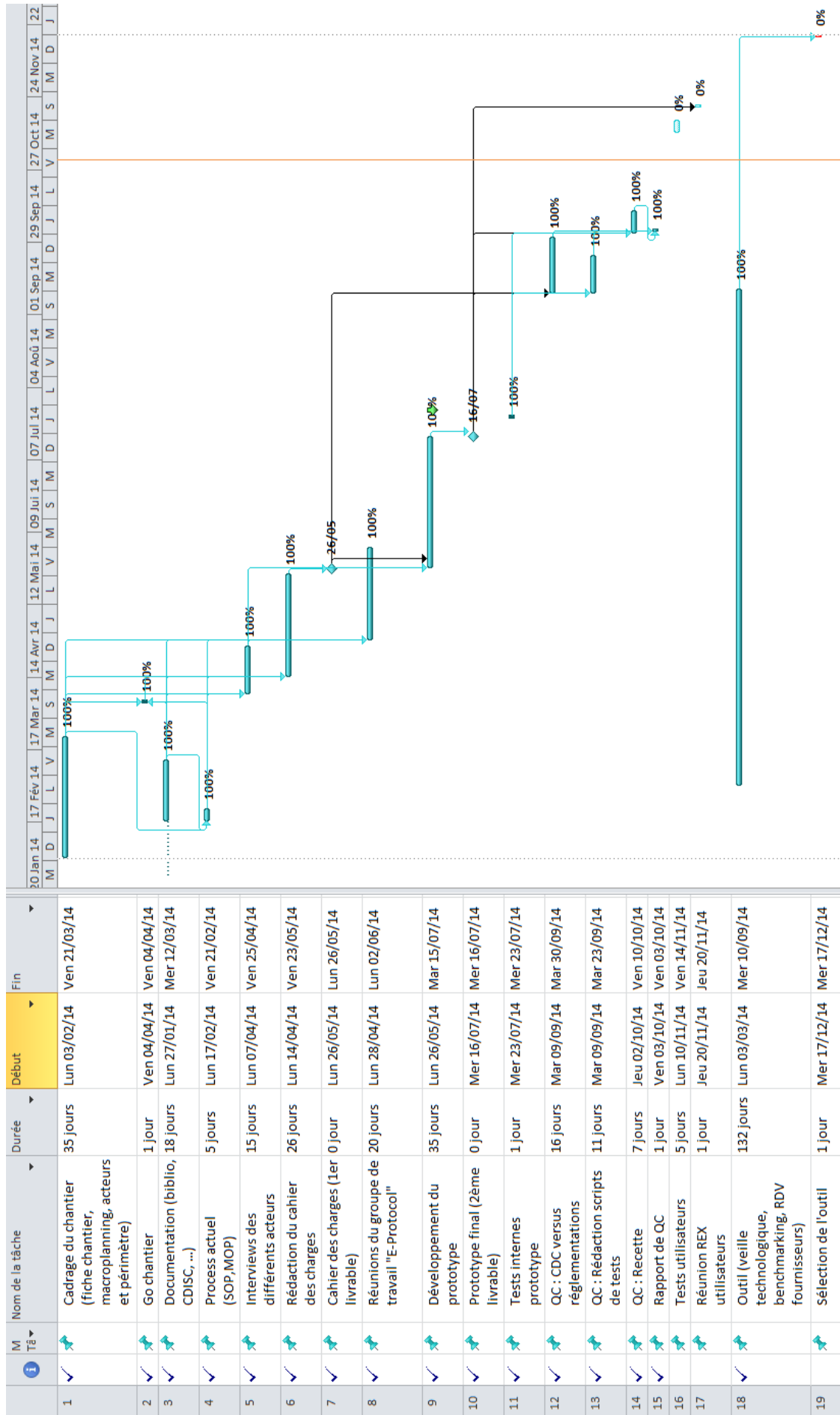
- 48. Nécessité d'un Guide utilisateur
- 49. Nécessité de support de formation
- 50. Nécessité d'un OPM sur l'utilisation et l'administration fonctionnelle du système
- 51. Les utilisateurs doivent être formés préalablement à l'utilisation de l'outil.
- 52. Révision des procédures actuelles

Annexe 2 : Fiche projet de PROFILE

Nom du Chantier	PROFILE (PROtocol For Innovation and Leading to Effectiveness)
Chef de Chantier	C. Schoeny / F. Chassereau
But du Chantier	Améliorer le process de rédaction et de revue du protocole.
Objectifs	Mettre à disposition des équipes un outil (« e-Protocol ») permettant de structurer l'information des protocoles et de générer le document protocole des études cliniques Ce « e-Protocol » permettrait : - d'être conforme avec les standards utilisés (template Servier, terminologie contrôlée CDISC, SDTM,...) - de générer le «document» protocole - de permettre un versioning automatique du document protocole (mise en place de workflow) PROFILE devra s'inscrire dans une démarche globale d'automatisation de la mise en place des études cliniques. Donc, dans un second chantier, les besoins suivants seront à inclure : - générer les indicateurs (nombre d'amendements, délai entre les différentes versions du document protocole,...) permettant le suivi de l'activité de la rédaction des protocoles. - pouvoir échanger les données et métadonnées dans les différents systèmes tout au long de l'étude et de faciliter leur réutilisation. - de diminuer la durée de mise en place des études.
Déclencheurs du Chantier	Projet Standardisation
Etudes ou réalisations préalables	Mission de cadrage du projet CDISC Protocol training et revue du document : « Study Outline Document Template » Revue des « templates » de protocoles Définition de la terminologie contrôlée (CDISC) Définition du standard de données SDTM (CDISC SDTM Standard : Trial Summary et critères d'éligibilité)
Liste des livrables attendus	Deux livrables sont attendus dans le cadre de ce chantier : - Le cahier des charges contenant le recueil des besoins des différents acteurs impliqués dans le process de conception des protocoles d'études cliniques. - La mise à disposition d'un prototype avec une première application sur une étude de phase I (PK humaine)

Liste des acteurs du Chantier	PEX OC, Systèmes d'Information R&D, PITs, Division Méthodologie et Exploitation des Données Cliniques, Direction des Sécurité thérapeutique, APM, Assurance Qualité Thérapeutique Expertise externe : experts outil « e-protocol »
Contexte du Chantier	PROFILE s'inscrit dans le projet Standardisation. La standardisation au niveau du set-up de l'étude a déjà été amorcée au niveau du CRF et du SDTM ; le protocole, élément le plus en amont en est donc la suite logique. Le contexte est également propice au lancement de ce chantier de par la responsabilité prochaine du CPIOC dans la rédaction des protocoles de phase I. La complexité des protocoles et le nombre d'amendements conséquent influencent la durée de la mise en place, le déroulement et donc le coût de l'étude. - Beaucoup trop de temps passé sur la forme du protocole plutôt que sur le fond et l'aspect clinique. (Versions, formatage, orthographe – ex : la numérotation des critères). - Nombre de procédures (+6.5%*), de pages CRF (+227%*) et de critères d'éligibilité (+58%*) par protocole en constante augmentation impactant toute la chaîne opérationnelle de l'étude. * information issue de« Protocol Design Trends and their Effect on Clinical performance, RAJ Pharma 2008
Budget/ressources prévisionnels du Chantier	<u>Répartition de la charge entre les 2 livrables:</u> → 30% pour le cahier des charges, 70% pour le prototype. Ressources: Pilotes du projet : 1 ETP de JAN 2014 – JUIL 2014 (F.Chassereau) 0.2 ETP de JAN 2014 –JUIL 2014 (C. Schoeny) 1/ Phase d'interviews : 0.5 jours par participant interviewé Estimation moyenne de 5 participants à interviewer. 2/ Groupe de travail : Finalisation du recueil de besoins : 1 jour / mois par participant (AVRIL - JUI 2014) 3/ Phase de test du prototype : Max. 1 jour / mois par participant (JUI – JUIL 2014) 4/ Une Réunion REX avec les utilisateurs (NOV 2014) Selon l'avancée de projet, les besoins seront réévalués en conséquence.
Documents joints	Synthèse raisons « e-Protocol » (Intranet) Fiche groupe de travail (Intranet) Planning projet (Intranet)

Annexe 3 : Diagramme de Gant



Annexe 4 : Questions posées lors de la phase d'interviews

- Quelles sont les **difficultés** les plus fréquemment rencontrées lors de la conception du protocole ?
- Comment fonctionnez-vous actuellement en termes de **revue des protocoles** (drafts) ?
- Comment faites-vous pour intégrer les **commentaires**, répondre aux intervenants ?
- Quels sont les raisons essentielles des amendements liées au design du protocole ? Quand interviennent-ils (VS FVFP) ? Sont-ils pour la plupart évitables ?
- Existe-t-il actuellement des **indicateurs de suivi** de l'activité de rédaction des protocoles ? (nombre d'amendements ? délai entre les versions ?)
- Quelle(s) **fonctionnalité(s)** vous paraît (ssent) essentielle(s) pour ce nouvel outil ?

Annexe 5 : Extrait du tableau de saisie de données, entrant indispensable pour le prototype à fournir

Brique = Champ	Format	Remarque	Taille	Codelist
Document title	CD (choix unique)		50 characters	Clinical Study Protocol
Study title	ST		400 characters	TI
Test drug Code	ST	S XXXXXX	7 characters	
	ST	(Trade Mark)	100 characters	
Indication	BL			NY
	ST	Only if Indication is sticked "Yes"	100 characters	IN
Development phase	CD (choix unique)		20 characters	Phase I - Trial Phase I/II Trial - Phase II Trial - Phase II/III Trial - Phase IIa Trial - Phase IIb Trial - Phase III Trial - Phase IIIa Trial - Phase IIIb Trial - Phase IV Trial - Phase V Trial - NA
Protocol Code	ST	Field (3characters) - test drug code (6c) - study rank (3c)	14 characters	
EudraCT number	BL			NY
	ST	Only if EudraCT number is sticked "Yes" YYY-XXXXXX-XX	14 characters	RI
Universal Trial Number	BL			NY
	ST	Only if Universal Trial Number is sticked "Yes" U XXXX-XXXX-XX	14 characters	
Sponsor	Default	Text by default, but it could be modifiable	100 characters	SF Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.)
Date of the document	TS.Date Time	dd Month yyyy	20 characters	
Version of the document	CD (Choix unique)		20 characters	Draft for validation - final draft - final version

Annexe 6 : Exemple de formulaire créé à partir de SAS pour le prototype

PROFILE	Selection Study	Standard Cover Page	Study summary sheet										
Document title : Clinical Study Protocol Study title : Does an indication exist ? ☒ Yes ☐ No Indication : Development Phase : Phase I Does an EudraCT number exist ? ☒ Yes ☐ No EudraCT number : Does an Universal Trial number exist ? ☒ Yes ☐ No Universal Trial number : Is I.R.I.S the sponsor of the study ? ☒ Yes ☐ No Sponsor (you can modify the text) : Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.) Date of the document : Version of the document : Draft for validation													
PROFILE	Selection Study	Standard Cover Page	Study summary sheet										
Name of finished product : Not available Study centre(s) : ☒ Monocentre ☐ Multicentre Investigator's name : Centre address : ▼ Study period Study period : duration Study period : initiation date Study period : completion date <table border="1"> <tr><td>► Objectives</td></tr> <tr><td>► Methodology</td></tr> <tr><td>► Number of participants</td></tr> <tr><td>► Main criteria</td></tr> <tr><td>► Test drug</td></tr> <tr><td>► Comparator</td></tr> <tr><td>► Duration of treatment</td></tr> <tr><td>► Criteria for evaluation</td></tr> <tr><td>► Statistical methods</td></tr> <tr><td>► Contractual signatories</td></tr> </table>				► Objectives	► Methodology	► Number of participants	► Main criteria	► Test drug	► Comparator	► Duration of treatment	► Criteria for evaluation	► Statistical methods	► Contractual signatories
► Objectives													
► Methodology													
► Number of participants													
► Main criteria													
► Test drug													
► Comparator													
► Duration of treatment													
► Criteria for evaluation													
► Statistical methods													
► Contractual signatories													

PROFILE 1.0 – Version 1.0

PLAN DE VALIDATION SYSTEME

CIRCUIT D'APPROBATION

	Rôle / Fonction	Prénom NOM	Date	Signature
Rédigé par	Responsable Validation Système (RVS) / Chef de Projet Assurance Qualité Thérapeutique	Céline SCHOENY		
Vérifié par	Chef de Projet Utilisateur (CPU)	Florian CHASSEREAU		
Vérifié par	Chef de Projet Informatique (CPI) / Chef de Projet DSI R&D			
Validé par	Chef de Projet Assurance Qualité (CPAQ) / Chef de Département Assurance Qualité Thérapeutique			
Approuvé par	Directeur de Département Informatique SI R&D			
Approuvé par	Process Owner / Directeur de la Division Gestion des Données et Logistique Clinique			

HISTORIQUE DES VERSIONS

Version	Date	Nature et description de la modification	Paragraphes Concernés
0.1	23/09/2014	Création du document	Tous
0.2	30/09/2014	Mise à jour des listes de processus, de composants et de SI périphériques. Modification des annexes	§ 2, Annexes
0.3	03/10/2014	Mise à jour des références, processus et composants. Précision des responsabilités. Mise à jour du planning.	§ 1.3, 2.1, 2.2 § 4.1, 4.4
1.0	10/10/2014	Version finale pour signature	Tous

SOMMAIRE

CIRCUIT D'APPROBATION.....	134
HISTORIQUE DES VERSIONS.....	134
SOMMAIRE.....	135
1INTRODUCTION.....	136
Objectif.....	136
Principes de planification de la validation	136
Références	136
PERIMETRE DE LA VALIDATION.....	136
Processus informatisés	136
Système informatique.....	137
STRATEGIE DE VALIDATION	137
Analyse de risques système.....	137
Facteurs de risque	137
Probabilités d'occurrence des risques	137
Etapas de validation	138
ORGANISATION DE LA VALIDATION	139
Responsabilités.....	139
Planification de la validation.....	140
Environnements.....	140
Gestion de la documentation	140
Gestion des écarts au plan de validation	141
ACCEPTATION DU SYSTEME.....	141
Responsabilités.....	141
Acceptation conditionnelle.....	141
Acceptation définitive.....	141

INTRODUCTION

• Objectif

La validation a pour objectif de démontrer avec une forte assurance que le système PROFILE 1.0 fonctionnera correctement en production, pour le périmètre d'utilisation décrit dans le cahier des charges du système. Le plan de validation système définit la portée et l'organisation des étapes de validation permettant d'atteindre cet objectif.

• Principes de planification de la validation

La planification de la validation d'un système informatisé s'effectue comme suit :

1. Inventaire des processus informatisés et composants informatiques à valider
2. Analyse des risques susceptibles d'impacter ces éléments
3. Identification des activités de validation permettant de maîtriser ces risques
4. Organisation de ces activités de validation
5. Définition des critères d'acceptation permettant de statuer sur l'état validé du système.

• Références

Les guidelines applicables dans le cadre de la présente validation sont :

- ICH Topic E6 (R1) – Guide for Good Clinical Practice: Consolidated Guideline. Adopted by CPMP, July 1996, issued as CPMP/ICH/135/95/Step 5. Post step errata, July 2002.

Le référentiel de validation applicable dans le cadre de la présente validation est le suivant :

- Validation des Systèmes Informatisés dans un contexte BPX : Référentiel R&D

L'ensemble des documents relatifs au système informatisé PROFILE 1.0 sont référencés dans la liste documentaire PROFILE-1.0 _LST.

PERIMETRE DE LA VALIDATION

• Processus informatisés

Les processus à valider sont ceux décrits dans le cahier des charges, et identifiés comme *critiques* ou *significatifs* lors de l'analyse de criticité du système :

N°	Processus	Criticité	A valider ?
Processus Métiers			
P02	PARAMETRAGES / SELECTION ETUDE	Non-Critique	Facultatif
P03	SAISIE DES DONNEES	Non-Critique	Facultatif
P04	RECUPERATION DES INFORMATIONS / BASE DE DONNEES	Non-Critique	Facultatif
P05	GENERATION DE DOCUMENTS	Non-Critique	Facultatif
Processus Transverses			
P01	SECURITE LOGIQUE	Non –critique	Facultatif
P06	AUDIT TRAIL	Non-Critique	Facultatif

Au vu de la criticité de ses processus informatisés, le système **PROFILE 1.0** est considéré comme **non-critique**.

Néanmoins, dans la mesure où il serait plus tard **significatif** et, par anticipation, la réalisation d'une Qualification de Conception est envisagée.

- **Système informatique**

Les **composants logiciels** du système PROFILE 1.0 sont les suivants :

N°	Module / Composant	Editeur	Catégorie GAMP	A valider?
C01	Système d'exploitation Windows	MICROSOFT	[1] Infrastructure	Non
C02	Arborescences de dossiers du serveur SAS	DSI R&D	[1] Infrastructure	Non
C03	PROFILE Web (SAS)	DSI R&D	[5] Développement spécifique	Oui
C04	Logiciel Word	MICROSOFT	[4] Logiciel Configuré	Non

- Les composants d'infrastructure (GAMP Catégorie 1) seront référencés dans les documents de QI et testés indirectement lors de la QO, mais ne feront pas l'objet d'une validation spécifique (conformément aux recommandations du document PIC/S PI 011-3, § 15.1, Table 2.1),
- Les autres composants seront inclus dans le périmètre de l'analyse de risques système (cf. § 3.1) et testés en fonction des résultats de cette analyse.

Les **composants matériels** du système PROFILE 1.0 seront identifiés lors de l'installation des différents environnements (cf. § 4.3), et seront référencés dans les documents de QI correspondants.

STRATEGIE DE VALIDATION

Le système PROFILE 1.0 fera l'objet d'une **validation prospective**.

- **Analyse de risques système**

- **Facteurs de risque**

L'analyse des caractéristiques du système **PROFILE 1.0** conduit à l'évaluation des facteurs de risques suivants :

Complexité Métier	Complexité Fonctionnelle	Complexité Technique	Fiabilité de l'éditeur	Nouveauté du Système
Faible (F)	Moyen (M)	Moyen (M)	NA	Elevé (E)

- **Probabilités d'occurrence des risques**

Quatre risques peuvent impacter le système PROFILE 1.0, avec des probabilités d'occurrence variables selon les facteurs de risques :

N°	Risque	Probabilité d'occurrence	Justification de la probabilité	Etapes de validation
R1	Les fonctionnalités du système sont inadaptées aux besoins métiers	Moyen (F x E)	▪ Complexité Métier <u>F</u>aible ▪ Nouveauté <u>E</u>levée	☒ CDC standard ☐ SFD standard ☒ QC

N°	Risque	Probabilité d'occurrence	Justification de la probabilité	Etapes de validation
R2	Les fonctionnalités du système présentent des dysfonctionnements	Elevé (M x NA) x E	- Complexité Fonctionnelle <u>M</u>oyenne - Fiabilité de l'éditeur <u>NA</u> - Nouveauté <u>E</u>levée	☐ ARF standard ☒ QI _{valid} standard ☒ QO _{ftés} standard
R3	Le système n'est pas disponible ou n'est pas suffisamment performant	Elevé (M x NA) x E	- Complexité Technique <u>M</u>oyenne - Fiabilité de l'éditeur <u>NA</u> - Nouveauté <u>E</u>levée	☐ QO _{perf} ☒ QI _{prod} standard ☒ QP _{sys} standard
R4	Le système n'est pas correctement utilisé	Moyen (F x E)	- Complexité Métier <u>F</u>aible - Nouveauté <u>E</u>levée	☒ QP _{proc} simplifiée

Chaque risque est couvert par des étapes de validation, sélectionnées et ajustées en fonction des probabilités d'occurrence des risques.

Ces étapes sont planifiées dans le présent Plan de Validation Système (PVS), et leur vérification formalisée dans le Rapport Final de Validation (RFV).

• Etapes de validation

Les étapes de validation identifiées au § 3.1.2 reposent sur l'utilisation de livrables existants et la production de nouveaux livrables. Ces étapes doivent donc être exécutées dans l'ordre suivant :

#	Etape	Livrables en entrée	Livrables en sortie / Critères de conformité
CDC	Cahier des Charges	Besoins Métiers	Cahier des Charges / approuvé
CRI	Analyse de Criticité	- Cahiers des Charges et / ou - Spécifications Fonctionnelles Détaillées	Analyse de Criticité Initiale / approuvée
PVS	Plan de Validation Système	- Cahiers des Charges et / ou - Spécifications Fonctionnelles Détaillées - Analyse de Criticité Initiale	Plan de Validation Système / approuvé
QC	Qualification de conception	Cahier des Charges / approuvé	- Protocole de QC / approuvé - Rapport de QC / approuvé - Fiches de tests QC remplies - Preuves de test de QC / signées
QI _{valid}	Qualification d'Installation - Environnement de Validation	Documentation technique du système	- Protocole de QI / approuvé - Rapport de QI_{validation} / approuvé - Environnement de validation / disponible et accessible

#	Etape	Livrables en entrée	Livrables en sortie / Critères de conformité
QO	Qualification Opérationnelle	▪ Rapport de QI_{validation} ▪ Environnement de validation	▪ Protocole de QO / approuvé ▪ Fiches de test de QO / remplies ▪ Preuves de test de QO / signées ▪ Rapport de QO / approuvé
QI_{prod}	Qualification d'Installation - Environnement de Production	▪ Rapport de QO approuvé ▪ Protocole de QI	▪ Rapport de QI_{production} / approuvé ▪ Environnement de production / disponible et accessible
QP	Qualification de Performance	▪ Rapport de QI_{production} approuvé ▪ Environnement de production	▪ Protocole de QP / approuvé ▪ Fiches de test de QP / remplies ▪ Preuves de test de QP / signées ▪ Rapport de QO / approuvé
RFV	Rapport Final de validation	▪ Plan de Validation Système ▪ Rapports de QO et de QP	▪ Rapport Final de Validation / approuvé

ORGANISATION DE LA VALIDATION

• Responsabilités

Les rôles et responsabilités en charge de la validation du système PROFILE 1.0 sont :

Rôle	Structure	Personne	Responsabilités
Responsable Validation Système (RVS)	Data and Clinical Logistics	Céline SCHOENY	▪ Pilotage de la validation ▪ Validation des documents de validation
Chef de Projet Utilisateur (CPU)	Data and Clinical Logistics	Florian CHASSEREAU	▪ Rédaction du CDC ▪ Rédaction de la CRI, du PVS, du PQC, du RQC
Chef de Projet Informatique (CPI)	DSI R&D	██████████	▪ Rédaction des SFD ▪ Rédaction des documents de QI ▪ Correction des anomalies
Chef de Projet Assurance Qualité (CPAQ)	DAQT	██████████	▪ Vérification des documents (hors documents de QI et protocoles de QO et QP)
Directeur de Département Informatique SI R&D	DSI R&D	██████████	▪ Approbation des documents
Utilisateur responsable du SI (Process Owner)	Data and Clinical Logistics	██████████	▪ Approbation des documents ▪ Autorisation d'exploitation en production du SI

PLANIFICATION DE LA VALIDATION

Les principaux jalons prévus pour la validation du système PROFILE 1.0 sont les suivants :

Phase	Principaux Livrables	Date de fin de réalisation prévue
Préparation de la validation	▪ CDC ▪ Plan de Validation Système ▪ Protocole et Rapport de QC ▪ Environnement de développement	Novembre 2014
Préparation de la QO	▪ Protocole de QO ▪ Protocole de QI et Rapport de QI_{validation} ▪ Environnement de validation	To be determined (TBD)
Exécution de la QO	▪ Fiches et Preuves de tests ; Rapport de QO approuvé	TBD
Préparation de la QP	▪ Protocole de QP ▪ Rapport de QI_{production}	TBD
Exécution de la QP / Passage en exploitation conditionnel	▪ Fiches, Preuves de test ; Rapport de QP approuvé	TBD
Finalisation de la validation / Passage en exploitation définitif	▪ Rapport Final de Validation	TBD

• Environnements

La validation nécessite la livraison de 3 environnements :

- **test** : environnement utilisé pour les tests de recette et la préparation des protocoles de QO et QP,
- **validation** : environnement utilisé pour l'exécution des tests de QO,
- **production** : environnement utilisé pour l'exécution des tests de QP, et à terme en production.

• Gestion de la documentation

Les documents de validation sous la responsabilité de la Data and Clinical Logistics Division seront nommés selon le format : PROFILE-1.0 <Code>-<Version_Document> avec les codes suivants :

- CDC : Cahier des Charges,
- CRI : Analyse de Criticité,
- PVS : Plan de Validation Système,
- FQC : Fiches et preuves de test de QC,
- PQC : Protocole de QC
- RQC : Rapport de QC
- PQO : Protocole de QO,
- FQO : Fiches et preuves de test de QO,
- RQO : Rapport de QO,
- PQP : Protocole de QP,
- FQP : Fiches et preuves de test de QP,
- RQP : Rapport de QP,
- RFV : Rapport Final de Validation.

Ces documents seront référencés dans la liste documentaire PROFILE-1.0 _LST, et seront archivés au format papier à la Data and Clinical Logistics Division à l'issue de la validation.

Les documents de validation sous la responsabilité de la DSI R&D (ie. documents de QI) seront gérés conformément au Plan d'Assurance Qualité PROFILE-1.0_PAQ.

- **Gestion des écarts au plan de validation**

Les écarts au présent plan de validation doivent faire l'objet d'une revue par le Groupe de Validation (composé du RVS, du CPU, du CPI et, si applicable, du CPAQ), qui statue sur la conduite à tenir (amendement au présent plan, reconduite d'étapes, amendements au protocole, etc.).

ACCEPTATION DU SYSTEME

- **Responsabilités**

La décision d'accepter ou non le système PROFILE 1.0 pour une utilisation en production incombe à l'Utilisateur responsable du SI (Process Owner) au sein de la Data and Clinical Logistics Division. Elle s'effectue en 2 étapes :

- **Acceptation conditionnelle**

A l'issue de la phase de QP l'état validé du système est évalué au regard des critères d'acceptation définis dans le *Protocole de QP*.

Cette évaluation, ainsi que la liste des anomalies détectées et non clôturées lors des qualifications, sont présentées dans le *Rapport de QP*.

Le Process Owner accepte la mise en exploitation du SI sur la base de ces résultats, et acte sa décision par l'approbation de la fiche d'*Autorisation conditionnelle d'Exploitation en Production* du système.

- **Acceptation définitive**

Après une période significative d'utilisation en production, l'état validé du système est ré-évalué au regard des critères d'acceptation suivants :

#	Critères d'acceptation
CA-1	▪ Les fonctionnalités du système sont conformes aux besoins utilisateurs et à la réglementation
CA-2	▪ Les fonctionnalités du système ne présentent pas de dysfonctionnements
CA-3	▪ Le système est accessible et suffisamment performant en production
CA-4	▪ Les utilisateurs sont formés, et les procédures d'utilisation requises sont à jour et approuvées
CA-5	▪ Les étapes et livrables de validation sont conformes aux critères définis au § 3.2

Chaque critère est vérifié selon l'échelle suivante :

- *Conforme* (CF) : aucune anomalie n'est constatée.
- *Conforme avec Actions* (CFA) : des anomalies non bloquantes sont constatées, et doivent être clôturées par des actions correctives.

- *Non Conforme* (NCF) : des anomalies bloquantes sont constatées (le processus de mise en place du système doit alors être suspendu tant que ces anomalies ne sont pas clôturées, ou qu'une solution de contournement de ces anomalies n'a pas été mise en place).

L'état validé du système correspond à la conformité de plus bas niveau parmi celles des 5 critères listés ci-dessus.

Cette évaluation, ainsi que la liste des anomalies détectées lors des qualifications ou en production, et non clôturées à l'issue de la validation, sont présentées dans le *Rapport Final de Validation*.

Le Process Owner accepte définitivement le système sur la base de ces résultats en approuvant la fiche d'*Autorisation définitive d'Exploitation en Production* du système.

Annexe 8 : Analyse de criticité de PROFILE

PROFILE 1.0 - Version 1.0

ANALYSE DE CRITICITE

CIRCUIT D'APPROBATION

	Rôle / Fonction	Prénom NOM	Date	Signature
Rédigé par	Responsable Validation Système (RVS)	Céline SCHOENY		
Vérifié par	Chef de Projet Utilisateur (CPU)	Florian CHASSEREAU		
Vérifié par	Chef de Projet Informatique (CPI) / Chef de Projet DSI R&D			
Validé par	Chef de Projet Assurance Qualité (CPAQ) / Chef de Département Assurance Qualité Thérapeutique			
Approuvé par	Directeur de Département Informatique SI R&D			
Approuvé par	Process Owner / Directeur de la Data and Clinical Logistics Division			

HISTORIQUE DES VERSIONS

Version	Date	Nature et Description de la modification	Paragrophes Concernés
0.1	23/09/2014	Création du document	Tous
0.2	07/10/2014	Mise à jour avec l'évolution de l'architecture des processus et la criticité des données	Tous
1.0	10/10/2014	Version finale pour signature	Tous

SOMMAIRE

CIRCUIT D'APPROBATION.....	143
HISTORIQUE DES VERSIONS.....	143
SOMMAIRE	143
1. PRINCIPE DE L'ANALYSE DE CRITICITE	144
2. CRITICITE DES DONNEES.....	144
3. CRITICITE DES PROCESSUS INFORMATISEES	145
4. CRITICITE DU SYSTEME INFORMATISE	145

1. Principe de l'analyse de criticité

L'évaluation de la criticité d'un système informatisé s'effectue selon les principes suivants :

1. détermination de la *criticité des données* gérées dans le système (cf. § 2),
2. évaluation de la *criticité des processus informatisés*, à partir de leur *impact* sur les données et de la criticité de ces données (cf. § 3),
3. déduction de la *criticité du système informatisé*, à partir de la criticité des processus informatisés (cf. § 4).

2. Criticité des Données

L'évaluation de la criticité des données s'effectue selon l'échelle suivante :

Périmètre	Criticité des données	Portée des données	Exemples de données gérées
Réglementaire (BPC)	Critique	▪ Sécurité du patient ▪ Efficacité du produit	▪ Données cliniques ▪ Données de pharmacovigilance ▪ Rapports d'études cliniques
	Significative	▪ Exigences réglementaires (sans impact direct sur la sécurité du patient et l'efficacité du produit)	▪ Rapports de visites de monitoring ▪ Procédures Opératoires Standards ▪ Logs d'exécution de scripts SAS
Non Réglementaire	Non Critique	▪ Efficacité de l'entreprise ▪ Respect des exigences utilisateurs	▪ Données de planification / suivi de l'activité ▪ Données financières ▪ Documents en version de travail

Les différentes données gérées dans le SI, ainsi que leurs portées et criticités respectives, sont présentées dans le tableau ci-dessous :

N°	Données gérées par le SI		Criticité des données		
	Description des données	Portée des données	Critique	Significatif	Non Critique
1	Clinical Study Protocol information	Exigences réglementaires	☐	☒	☐

3. Criticité des Processus informatisés

La *criticité d'un processus informatisé* est déduite de son impact sur les données, et de la criticité de ces données :

Criticité d'une tâche informatisée		Impact de la tâche sur les données	
		Direct	Indirect
Criticité des données	Critique	Critique	Significative
	Significative	Significative	Non Critique
	Non Critique	Non Critique	Non Critique

La criticité des données (évaluée au § 2) impactées par chaque processus est indiquée dans le tableau ci-dessous, ainsi que la nature de cet impact :

- *direct* : le processus peut altérer la qualité, l'intégrité ou l'authenticité des données,
- *indirect* : le processus ne peut pas altérer la qualité, l'intégrité ou l'authenticité des données.

Les différents processus informatisés exécutés à l'aide du SI sont listés dans le tableau ci-dessous :

N°	Processus exécutés à l'aide du SI			Criticité des Processus		
	Description du Processus	Criticité des données	Impact sur les données	Critique	Significatif	Non Critique
1	Sécurité logique	Significatif	Indirect	☐	☐	☒
2	Paramétrage / sélection étude	Significatif	Indirect	☐	☐	☒
3	Saisie des données « Type writer »	Significatif	Indirect	☐	☐	☒
4	Récupération des informations / Base de données	Significatif	Indirect	☐	☐	☒
5	Génération de documents	Significatif	Indirect	☐	☐	☒
6	Audit trail	Significatif	Indirect	☐	☐	☒

4. Criticité du système informatisé

La *criticité d'un système informatisé* correspond à la **criticité de plus haut niveau** parmi les processus exécutés à l'aide de ce système :

☐ Critique	☐ Significatif	☒ Non Critique
-----------------------------------	---------------------------------------	--

Annexe 9 : Protocole de QC de PROFILE

PROFILE 1.0 – PROTOCOLE DE QUALIFICATION DE CONCEPTION VERSION 1.0

CIRCUIT D'APPROBATION

	Titre / Fonction	Prénom NOM	Date	Signature
Rédigé par	Responsable Validation Système (RVS)	Céline SCHOENY		
Vérifié par	Chef de Projet Utilisateur DCLIC (CPU)	Florian CHASSEREAU		
Vérifié par	Chef de Projet Informatique (CPI)			

HISTORIQUE DES VERSIONS

Version	Date	Nature et Description de la modification	Paragraphes Concernés
0.1	18/09/2014	Création du document	Tous
0.2	23/09/2014	Modification du plan de test	§ 6
1.0	01/10/2014	Version finale pour signature	Tous

SOMMAIRE

CIRCUIT D'APPROBATION.....	146
HISTORIQUE DES VERSIONS.....	146
SOMMAIRE.....	146
1. INTRODUCTION.....	147
1.1. Objectif	147
1.2. Principes de préparation de la QC	147
1.3. Références	147
2. PERIMETRE DE LA QC	147
3. RESPONSABILITES.....	147
4. DEROULEMENT DE LA QC	148
4.1. Environnement.....	148
4.2. Prérequis	148
4.3. Exécution des tests.....	148
4.4. Gestion des non conformités.....	148
4.5. Autorisation	148
5. CRITERES D'ACCEPTATION.....	149
6. PLAN DE TEST	149

1. INTRODUCTION

1.1. OBJECTIF

La phase de Qualification de conception (QC) a pour objectif de s'assurer de l'adéquation de PROFILE aux besoins et à la réglementation dans les premiers stades du projet, par la vérification de ses documents de spécifications.

1.2. PRINCIPES DE PREPARATION DE LA QC

La préparation de la QC s'effectue par :

1. la définition du périmètre de la QC (§ 2),
2. l'identification des responsabilités impliquées dans la QC (§ 3),
3. la formalisation des modalités d'exécution de la QC (§ 4),
4. la formalisation des critères d'acceptation de la QC (§ 5),
5. la spécification des tests de QC à exécuter (§ 6 et Annexes).

1.3. REFERENCES

Les procédures et modes opératoires applicables dans le cadre de la QC sont :

- Validation des Systèmes Informatisés,
- Stratégie de Qualification des Systèmes Informatisés,
- Déroulement des tests fonctionnels des Systèmes Informatisés,
- Gestion de la documentation de validation des Systèmes Informatisés,
- Gestion des Changements des Systèmes Informatisés.

L'ensemble des documents relatifs au système informatisé PROFILE 1.0 sont référencés dans la liste documentaire PROFILE-1.0-LST.

2. PERIMETRE DE LA QC

Le périmètre de la QC comprend :

- les composants matériels et logiciels du système PROFILE 1.0, identifiés comme devant être validés dans le Plan de Validation Système (PROFILE-1.0-PVS),
- les interfaces avec les systèmes périphériques, identifiées comme devant être validées dans le Plan de Validation Système.

3. RESPONSABILITES

Les ressources en charge de la QC du système PROFILE 1.0 sont :

Rôle	Structure	Personne
Responsable Validation Système	Data and Clinical Logistics Division /	Céline SCHOENY
Chef de Projet Utilisateur (CPU)	Data and Clinical Logistics Division / I.R.I.S	Florian CHASSEREAU
Chef de Projet Informatique (CPI)	DSI R&D	

Process Owner	Data and Clinical Logistics Division / I.R.I.S	██████████
System Owner	DSI R&D	██████████

Les responsabilités relatives à ces rôles dans le cadre de la QC sont décrites dans les procédures en vigueur.

4. DEROULEMENT DE LA QC

4.1 ENVIRONNEMENT

La QC est exécutée dans l'environnement de développement. Les composants matériels et logiciels constitutifs de cet environnement sont décrits dans le Plan de Validation Système (PROFILE-1.0-PVS).

4.2 PRE-REQUIS

Les prérequis à l'exécution de la QC sont :

#	Prérequis
PR-1	• Le protocole de QC incluant le plan de test et les scripts de test est approuvé
PR-2	• Le plan de test et les scripts de test sont approuvés
PR-3	• Les testeurs sont formés au système PROFILE 1.0 et à l'exécution des tests

4.3 EXECUTION DES TESTS

L'exécution des tests démarre une fois les prérequis définis au § 4.2 satisfaits. Les tests sont exécutés selon l'ordre défini :

- dans le plan de test présenté au § 6 et / ou :
- dans les prérequis de chaque script de test,

selon les méthodes définies dans l'OPM en vigueur.

4.4 GESTION DES NON CONFORMITES

Les non conformités identifiées au cours des tests de QC sont traitées conformément aux modalités décrites dans les OPM en vigueur, et selon le format adéquat.

Les non conformités détectées sont décrites, et leur statut de traitement indiqué, dans le rapport de QC.

4.5 AUTORISATION

La phase de QC est clôturée par la rédaction du rapport de QC, qui statue sur la conformité du déroulement de la QC et des résultats obtenus. L'approbation du rapport de QC autorise le démarrage de la QI de l'environnement de validation, préalable à la qualification Opérationnelle.

5. CRITERES D'ACCEPTATION

Les critères d'acceptation de la phase de QC sont les suivants :

#	Critères d'acceptation
CA-1	Tous les tests prévus dans le plan de test ont été exécutés
CA-2	Toutes les non conformités ont été traitées selon les modalités définies au §4.4 du protocole de QC
CA-3	Toutes les anomalies bloquantes ont été clôturées
CA-4	Toutes les anomalies non clôturées sont traitées par un plan d'actions

Chaque critère est vérifié selon l'échelle suivante :

- *Conforme* (CF) : aucune anomalie n'est constatée.
- *Conforme avec Actions* (CFA) : des anomalies non bloquantes sont constatées, et doivent être clôturées par des actions correctives.
- *Non Conforme* (NCF) : des anomalies bloquantes sont constatées (le processus de mise en place du système doit alors être suspendu tant que ces anomalies ne sont pas clôturées).

6. PLAN DE TEST

Les tests s'appliquent à toutes les fonctionnalités actuellement prises en charge par le prototype. Les autres fonctionnalités du cahier des charges seront testées lors de la livraison de l'outil final.

Réf. Test	Intitulé du test	Type de test (nominal, limites, défaillance)	Réf. Fonction	Durée d'exécution estimée
CQS_001	SECURITE LOGIQUE	Nominal	UR 028 UR 032 UR 033 UR 034 UR 043	0.5 jour
CQS_002	PARAMETRAGES / SELECTION ETUDE	Nominal	UR 001 UR 037	0.5 jour
CQS_003	SAISIE DES DONNEES	Nominal	UR 002 UR 003 UR 004 UR 021	1 jour
CQS_004	RECUPERATION DES INFORMATIONS / BASE DE DONNEES	Nominal	UR 037 UR 040	0.5 jour
CQS_005	GENERATION DE DOCUMENTS	Nominal	UR 014 UR 018 UR 020	0.5 jour
CQS_006	AUDIT TRAIL	Nominal	UR 038 UR 039 UR 040	1 jour

VALIDATION DE LA CONCEPTION D'UN LOGICIEL PERMETTANT DE GÉNÉRER DES PROTOCOLES D'ÉTUDE CLINIQUE

RÉSUMÉ

La conception d'un protocole d'étude clinique est un processus long et compliqué qui nécessite beaucoup de précaution de la part de tous les acteurs pour assurer la qualité du document final et finalement garantir la sécurité du patient au cours de l'essai clinique.

Aujourd'hui, la gestion des données cliniques repose de plus en plus sur l'adoption de standards et sur l'informatisation au cours des différentes étapes de l'étude clinique.

Le protocole est le document idéal pour bénéficier d'une informatisation et d'une structuration de l'information. Il permettrait alors de s'assurer de la qualité du document final, améliorerait la mise en place de l'étude et optimiserait les étapes en aval dans la conduite de l'étude.

La conception d'un logiciel permettant de générer des protocoles d'étude clinique (« e-protocol ») s'est décomposée en deux phases. La première consistait à développer un prototype afin de démontrer la preuve de concept aux rédacteurs de protocoles. La seconde partie, quant à elle consistait à débiter la validation du système informatisé, en réalisant la qualification de conception du logiciel développé, et ainsi s'assurer de la qualité du système, selon les réglementations en vigueur.

Mots-clés : Qualification, validation, système informatisé, protocole, étude clinique, standardisation

DESIGN QUALIFICATION OF A SOFTWARE GENERATING CLINICAL STUDY PROTOCOLS

ABSTRACT

Designing a clinical study protocol is a long and complicated process. It requires a lot of carefullness from all stakeholders to ensure quality of the final document and finally patient safety during the clinical trial.

Today, clinical data management is increasingly dependent on standards implementation and computerization at every stage of clinical study.

Protocol is the perfect document to manage computerization and information structuring. It could ensure quality of the final document, improve the clinical study set up phase and optimize the downstream steps during the study.

The software development generating clinical study protocols (« e-protocol ») was split in two separate phases. The first one was a prototype development in order to establish the proof-of-concept for protocol writers. The second one was the beginning of the computerized system validation, by performing design qualification and therefore check system quality according to current regulation.

Keywords : Qualification, validation, computerized systems, protocol, clinical study, standardization