

SÉRIE SUR LES ÉTUDES CLINIQUES EFFECTUÉES À L'INITIATIVE DES CHERCHEURS

Introduction aux bonnes pratiques de gestion de projets et principes Lean 6M

23 MARS 2021

Conférencier :



Mark Cupryk, MBA, M. Sc., B. Ing.

Auditeur BPC certifié

Biovalorem

Modératrice :



Sara Paré, M. Sc.

Gestionnaire principale, qualité

Q-CROC / Consortium de recherche en oncologie
clinique du Québec

Quelques consignes

1. Merci d'utiliser le *chat* pour poser vos questions
2. L'enregistrement et une copie PDF de la présentation seront disponibles dans la section *Conférences* du www.qcroc.ca
3. Les certificats de crédits de formation seront envoyés aux personnes présentes aujourd'hui
4. Merci de remplir le court sondage d'évaluation

Cette conférence a reçu une subvention à visée éducative de :

- Amgen Canada Inc.
- Bristol-Myers Squibb Canada
- Corporation Abbvie
- Novocure Inc.
- Oncopole
- Pfizer Canada Inc.

Déclaration de conflits d'intérêts réels ou potentiels

Comité scientifique :

- **Dr Jean-Marie Leclerc, MD,**

Hémato-oncologue, CHU Sainte-Justine, professeur agrégé de clinique

- **Solange Tremblay, Inf. B. Sc.,**

Coordonnatrice de recherche, agente de liaison Q-CROC, CISSS de Laval

- **Sara Paré, M. Sc.,** Gestionnaire principale, qualité, Q-CROC

Nous n'avons aucun conflit d'intérêts réel ou potentiel en lien ou non avec le contenu de cette présentation

Déclaration de conflits d'intérêts réels ou potentiels

Conférencier

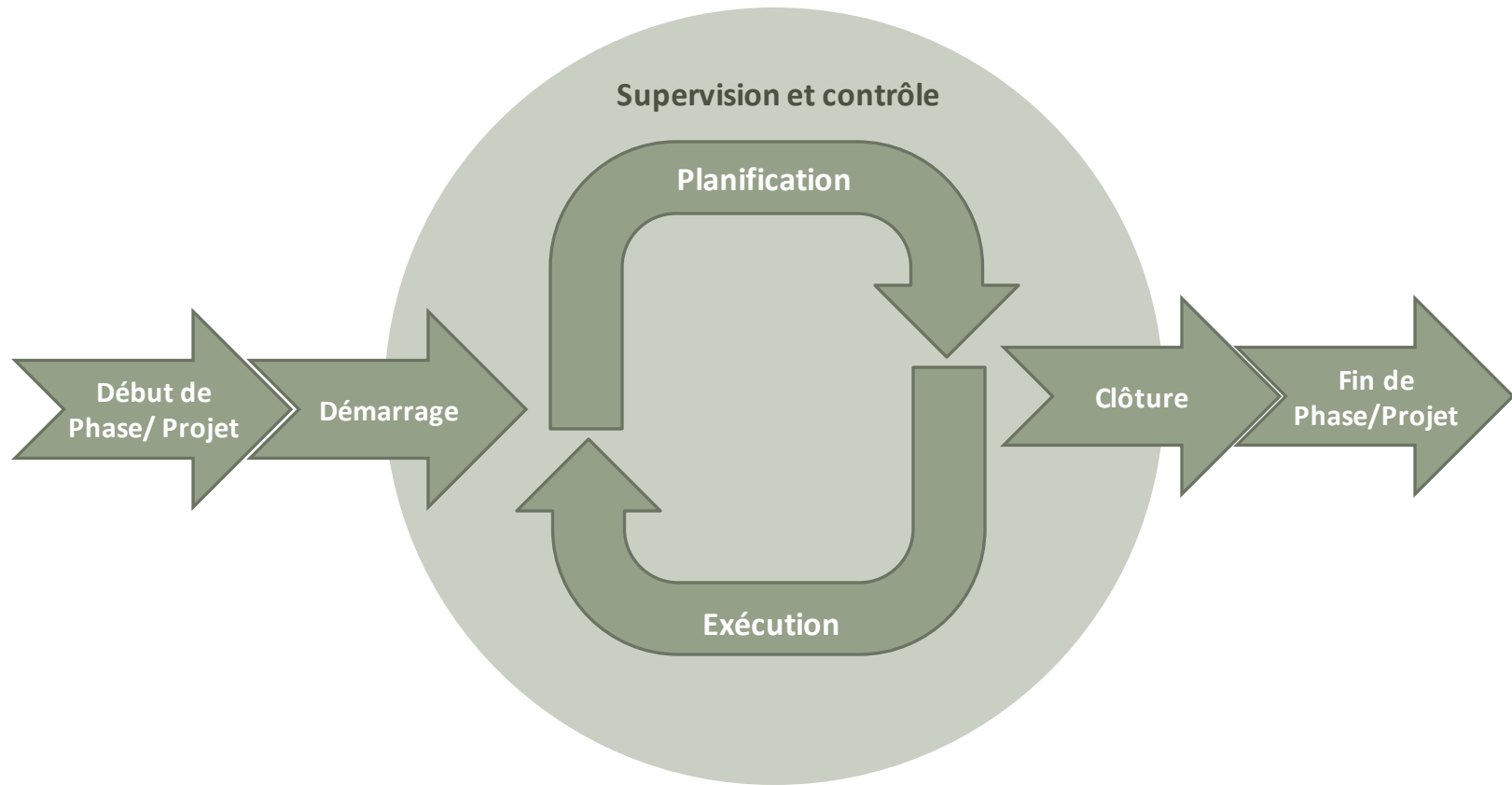
Mark Cupryk, MBA, M. Sc., B. Ing.
Biovalorem

Je n'ai aucun conflit d'intérêts réel ou potentiel en lien ou non avec le contenu de cette présentation.

Objectifs d'apprentissage

1. Se familiariser avec les notions de base de la gestion de projets et du cadre Lean 6M
2. Identifier les principaux risques associés à la conduite des essais cliniques effectués par le promoteur-investigateur
3. Identifier des actions à mettre en place pour les atténuer

Gestion de projets – 5 groupes de processus



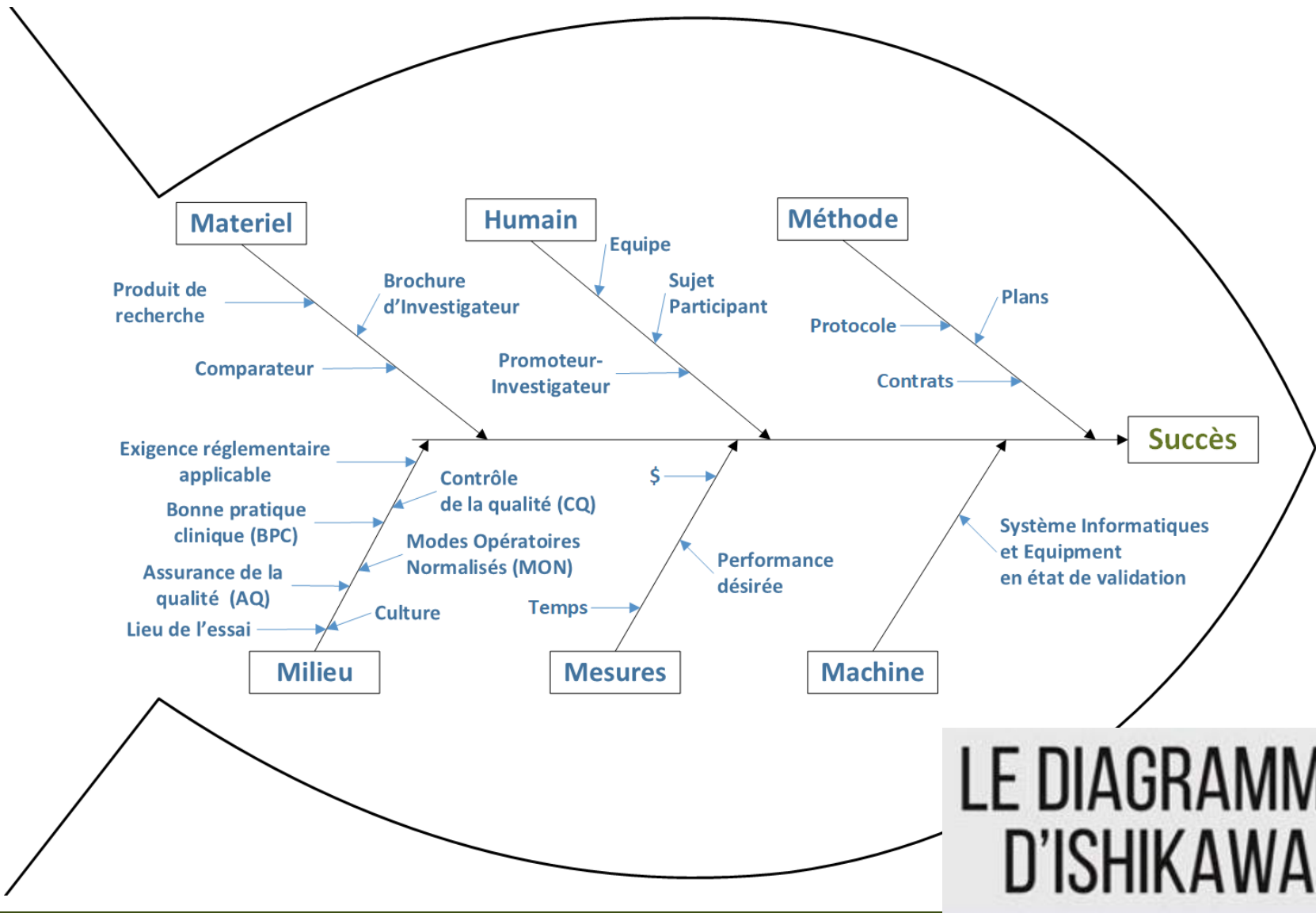
Principes Lean 6M

6M	Démarrage	Planification
Humain	Promoteur-investigateur	Équipe Sujet participant
Méthode	Contrats Protocole	Plans
Matériel	Produit de recherche Comparateur	Produit de recherche Comparateur Brochure d'investigateur
Machine		Systèmes informatiques Équipements validés
Mesures	\$, temps	Performance désirée
Milieu	Exigences réglementaires applicables Bonnes pratiques cliniques (BPC) Assurance de la qualité (AQ) Contrôle de la qualité (CQ) Modes opératoires normalisés (MON) Lieu de l'essai	Culture

Principes Lean 6M – Les plans

6M	Démarrage	Planification
Méthode	Contrat Protocole	Les plans : <ol style="list-style-type: none">1. Gestion du projet2. Gestion des risques3. Documentation incluant TMF et ISF4. Déviations au protocole5. Traduction6. Soumission7. Surveillance (monitoring)8. Recrutement9. Sécurité10. Gestion des données11. Analyses statistiques12. Formation13. Audit14. Communication

Cadre Lean 6M



LE DIAGRAMME D'ISHIKAWA

Financement – Définitions

ICH E6(R2) 5.9 Financement

- ❖ Les aspects financiers de l'essai doivent être indiqués dans une entente écrite entre le promoteur et l'investigateur/établissement.

ICH E6(R2) 1.53 Promoteur

- ❖ Personne, entreprise, établissement ou organisme chargé de la mise en oeuvre, de la gestion ou du financement d'un essai clinique.

ICH E6(R2) 1.34 Investigateur

- ❖ Si l'essai est réalisé par une équipe, l'investigateur joue le rôle de chef d'équipe et peut être appelé « investigateur principal ».

ICH E6(R2) 1.54 Promoteur-investigateur

- ❖ Personne qui met en oeuvre et réalise, seule ou avec d'autres, un essai clinique, et sous la responsabilité directe de laquelle le produit de recherche est administré à un sujet. Le terme est réservé à une personne réelle (p. ex., il ne s'applique pas à une société ou à un organisme). Les obligations d'un promoteur-investigateur sont à la fois celles d'un promoteur et celles d'un investigateur.

Financement– Risques

1. Types de risques

- A. L'entente écrite entre le promoteur-investigateur et l'établissement
 - Inexistante, incomplète, non-signée, insuffisamment vérifiée
- B. Entente entre les départements et le promoteur-investigateur pas clairement définie
 - Département TI, laboratoires, pharmacie
- C. Budget sous-estimé
 - Estimateur avec expérience limitée, aucun contrôle de qualité du budget

2. Actions pour atténuer les risques

- ✓ Mettre en place une procédure et des outils pour préparer le budget
- ✓ Faire vérifier le budget par une ressource externe/interne
- ✓ Mettre en place des ententes avec les départements impliqués

Humain – Investigateur

ICH E6(R2) 4.1.1

L'investigateur doit posséder les connaissances, la formation et l'expérience nécessaires pour réaliser l'essai de façon appropriée, satisfaire à toutes les qualifications spécifiées dans les exigences réglementaires applicables et faire état de ses qualifications dans un curriculum vitae à jour et dans tout autre document pertinent demandé par le promoteur, le CEE/CEI ou les organismes de réglementation.

ICH E6(R2) 4.1.3

L'investigateur doit connaître et respecter les BPC et les exigences réglementaires applicables.

ICH E6(R2) 4.2.3

L'investigateur doit pouvoir compter sur un nombre suffisant d'employés qualifiés et sur des installations adéquates pour la durée prévue de l'essai de manière à réaliser cet essai de façon appropriée et sûre.

ICH E6(R2) 4.2.4

L'investigateur doit veiller à ce que toutes les personnes participant à l'essai soient adéquatement informées au sujet du protocole, des produits de recherche et de leurs tâches et fonctions liées à l'essai.

Humain – Investigateur

ICH E6(R2) 4.2.5

L'investigateur doit superviser toute personne ou toute partie à qui sont déléguées des fonctions et des responsabilités effectuées à l'endroit où se déroule l'essai.

ICH E6(R2) 4.2.6

Si l'investigateur/établissement fait appel aux services d'une personne ou d'une partie pour exécuter des tâches et fonctions liées à l'essai, l'investigateur/établissement doit s'assurer que cette personne ou cette partie est qualifiée pour exécuter ces tâches et fonctions liées à l'essai et qu'elle devrait mettre en oeuvre des procédures en vue d'assurer l'intégrité des tâches et fonctions effectuées et celle de toutes données générées.

Humain – Risques

1. Types de risques

A. Manque de formation (concerne l'investigateur et l'équipe)

- Les bonnes pratiques cliniques (BPC) ne sont pas suffisamment comprises
- Les Modes Opératoires Normalisés (MON) ne sont pas clairs ou bien compris

B. Manque d'expérience (concerne l'investigateur et l'équipe)

- Peu d'essais cliniques menés
- Aucun essai clinique mené dans le domaine thérapeutique ciblé

2. Actions pour atténuer les risques

- ✓ Mettre en place un programme de *coaching* et mentorat
- ✓ Soutien externe par un organisme de recherche sous contrat (ORC)
- ✓ Soutien interne d'un expert chevronné

Mesures de performance

Elles font partie du système de qualité et de gestion de l'essai clinique

- Ex. 1 : coûts
- Ex. 2 : temps
- Ex. 3 : qualité (déviations, non-conformités, etc.)
- Ex. 4 : équipe (problème de rétention du personnel)

Mesures de performance – Risques

1. Types de risques

- A. Aucune mesure de performance en place
- B. Mauvais choix ou surplus de mesures
- C. Pas de procédure ni de source d'information définie pour les mesures
- D. Difficulté à mettre les mesures en place
- E. Pas de signal d'alerte ou pas d'action en cas de performance problématique

2. Actions pour atténuer les risques

- ✓ Mettre en place des mesures liées aux objectifs de l'étude
- ✓ Définir des procédures de gestion de projets pour mesurer la performance
- ✓ S'assurer qu'il y a des processus pour répondre à un signal d'alerte

Documents et dossiers

ICH E6(R2) 4.9.0

L'investigateur/établissement doit tenir des documents de base et des dossiers liés à l'essai qui soient adéquats et précis et qui incluent l'ensemble des observations pertinentes concernant les sujets de chaque lieu où se déroule l'essai. Les données de base doivent être attribuables, lisibles, contemporaines, originales, exactes et complètes. Les changements qui y sont apportés doivent pouvoir être retracés, ne pas rendre l'entrée originale illisible et pouvoir être expliqués au besoin (par exemple, à l'aide d'une piste de vérification).

ICH E6(R2) 4.9.4

L'investigateur/établissement doit tenir à jour les documents d'essai mentionnés au point 8 (Documents essentiels à la réalisation d'un essai clinique) et spécifiés dans les exigences réglementaires applicables. L'investigateur/établissement doit prendre les mesures nécessaires pour prévenir la destruction accidentelle ou prématurée de ces documents.

Documentation – Risques

1. Types de risques

- A. Aucun index pour localiser les documents pendant et après l'étude
- B. Responsable des documents non identifié
- C. Pas de plan de sauvegarde en cas de perte ou de destruction
- D. Pas de plan de conversion des copies papier à un format électronique certifié

2. Actions pour atténuer les risques

- ✓ Mettre en place un plan de gestion des documents
- ✓ Communiquer le plan de gestion des documents
- ✓ Identifier un responsable des documents
- ✓ Vérifier (contrôle de la qualité) et auditer (assurance de la qualité) les processus

Gestion de la qualité

ICH E6(R2) 5.0

Le promoteur doit mettre en place un système de gestion de la qualité à toutes les étapes de l'essai.

5.0.1 Identification des processus et des données essentiels

5.0.2 Identification des risques

5.0.3 Évaluation des risques

5.0.4 Contrôle des risques

5.0.5 Communication des risques

5.0.6 Examen des risques

5.0.7 Déclaration des risques

Gestion de la qualité – Risques

1. Types de risques

- A. Le système de gestion de la qualité ne répond pas aux besoins de l'équipe
 - Les risques sont différents pour chaque étude
- B. Les MON et les BPC ne sont pas suivis

2. Actions pour atténuer les risques

- ✓ Adapter le système de qualité pour aider les équipes
 - Qualité
 - Efficacité
- ✓ Identifier un responsable de la qualité
- ✓ Former l'équipe
- ✓ Vérifier (contrôle de la qualité) et auditer (assurance de la qualité) les processus

Contrôle de la qualité

ICH E6(R2) 5.1.1

Le promoteur doit mettre en place et tenir à jour des systèmes d'assurance de la qualité et de contrôle de la qualité (décrits dans des MON) afin que les essais soient réalisés conformément au protocole, aux BPC et aux exigences réglementaires applicables et que les données soient produites, consignées (enregistrées) et présentées conformément à ces mêmes directives.

Surveillance (monitoring)

ICH E6(R2) 5.18.3

Le promoteur doit veiller à ce que les essais soient surveillés adéquatement.

En vue d'effectuer la surveillance des essais cliniques, le promoteur doit élaborer une approche systématique, prioritaire et fondée sur les risques. ...

Le promoteur peut choisir une surveillance sur les lieux, une combinaison de la surveillance sur place et centralisée ou, si cela est justifié, une surveillance centralisée. Le promoteur doit documenter la raison d'être de la stratégie de surveillance choisie (par exemple, dans le plan de surveillance).

Surveillance – Risques

1. Types de risques

- A. Aucun plan de surveillance en place
- B. 100% des données vérifiées sans but précis
- C. Personne n'est responsable du plan ni de gérer la surveillance
- D. Contrôle de la qualité non intégré dans le plan de gestion
- E. Financement

2. Actions pour atténuer les risques

- ✓ Mettre en place un plan de surveillance avec contrôle de la qualité
- ✓ Communiquer le plan de surveillance et le contrôle de la qualité
- ✓ Identifier un responsable de la surveillance et du contrôle de la qualité
- ✓ Planifier de faire le contrôle de la qualité (auditer) tôt

Validation des systèmes

ICH E6(R2) 5.5.3

a) s'assurer que les systèmes électroniques de traitement des données sont conformes aux exigences qu'il a établies, c'est-à-dire qu'ils sont complets, précis, fiables et qu'ils donnent le rendement escompté (**validation**);

L'approche de validation du promoteur pour de tels systèmes doit reposer sur une évaluation des risques qui tient compte de l'utilisation prévue du système et du potentiel de ce dernier à affecter la protection des sujets humains et la fiabilité des résultats des essais.

b) élaborer des MON pour l'utilisation de ces systèmes. Les MON doivent couvrir la configuration, l'installation et l'utilisation des systèmes. Les MON doivent décrire la validation, les tests de fonctionnalité, la collecte et la gestion des données, la maintenance, les mesures de sécurité, le contrôle des changements, la sauvegarde des données, la récupération, la planification d'urgence et la mise hors service du système. Les responsabilités du promoteur, de l'investigateur et des autres parties à l'égard de l'utilisation des systèmes informatiques doivent être claires et les utilisateurs doivent recevoir une formation sur leur utilisation.

Validation des systèmes

ICH E6(R2) 5.5.3

- c) s'assurer que les systèmes permettent de modifier les données sans effacer les données déjà enregistrées (conserver une piste de la vérification, des données et des corrections apportées);
- d) mettre en place un système de sécurité pour empêcher l'accès non autorisé aux données;
- e) conserver une liste des personnes qui sont autorisées à modifier les données (voir 4.1.5 et 4.9.3);
- f) faire une copie de sauvegarde des données;
- g) ne pas déroger au fait que l'essai est effectué à l'insu, s'il y a lieu (durant la saisie et le traitement des données).
- h) assurer l'intégrité des données, y compris celles qui décrivent le contexte, le contenu et la structure. Ceci est particulièrement important lorsque les systèmes informatiques sont modifiés, comme dans le cas des mises à niveau des logiciels ou de la migration de données.

Validation des systèmes – Risques

1. Types de risques

- A. Aucun plan de validation en place
- B. Aucun MON décrivant le processus de validation pour les systèmes utilisés
- C. Responsabilité de validation pas établie
- D. Manque de formation sur la validation
- E. Aucun plan de sauvegarde des données

2. Actions pour atténuer les risques

- ✓ Mettre en place un plan de validation pour l'ensemble des systèmes qui vont être utilisés pour l'étude
- ✓ Communiquer le plan de validation
- ✓ Former l'équipe
- ✓ Identifier un responsable de la validation
- ✓ Planifier de faire le contrôle de la qualité (auditer) des systèmes en place tôt

Gestion des données

ICH E6(R2) 5.5.4

Si les données sont modifiées durant le traitement, il doit toujours être possible de comparer les données et les observations originales aux données traitées.

ICH E6(R2) 5.5.6

Le promoteur ou d'autres propriétaires des données doivent conserver tous les documents essentiels propres au promoteur concernant l'essai.

Données – Risques

1. Types de risques

- A. Aucun plan de gestion des données ou de biostats
- B. Le « workflow » des données n'est pas documenté
- C. Les systèmes de données ne sont pas contrôlés
 - Feuille Excel
- D. La structure TI n'est pas claire pour l'équipe de l'étude

2. Actions pour atténuer les risques

- ✓ Mettre en place et communiquer les plans de gestion des données et de biostats
- ✓ Documenter le « workflow » des données
- ✓ Identifier les responsables du plan de gestion des données et de biostats
- ✓ Planifier de faire le contrôle de la qualité du plan (auditer)

Références

Gestion de projets :

<https://www.pmi.org/>

<https://www.prince2.com/usa>

Lean Six Sigma :

<https://asq.org/>

<https://www.sixsigmacouncil.org/>

<https://www.isixsigma.com/dictionary/6-ms/>

Ligne directrice de la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH E6(R2)) :
Bonnes pratiques cliniques : <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines#6>

Questions



Autres questions : info@qcroc.ca