

GIRCI GO

RÉUSSIR SON PROJET MULTICENTRIQUE : LA GESTION DES DONNÉES
ISSUES DE LA RECHERCHE ET LEUR PARTAGE

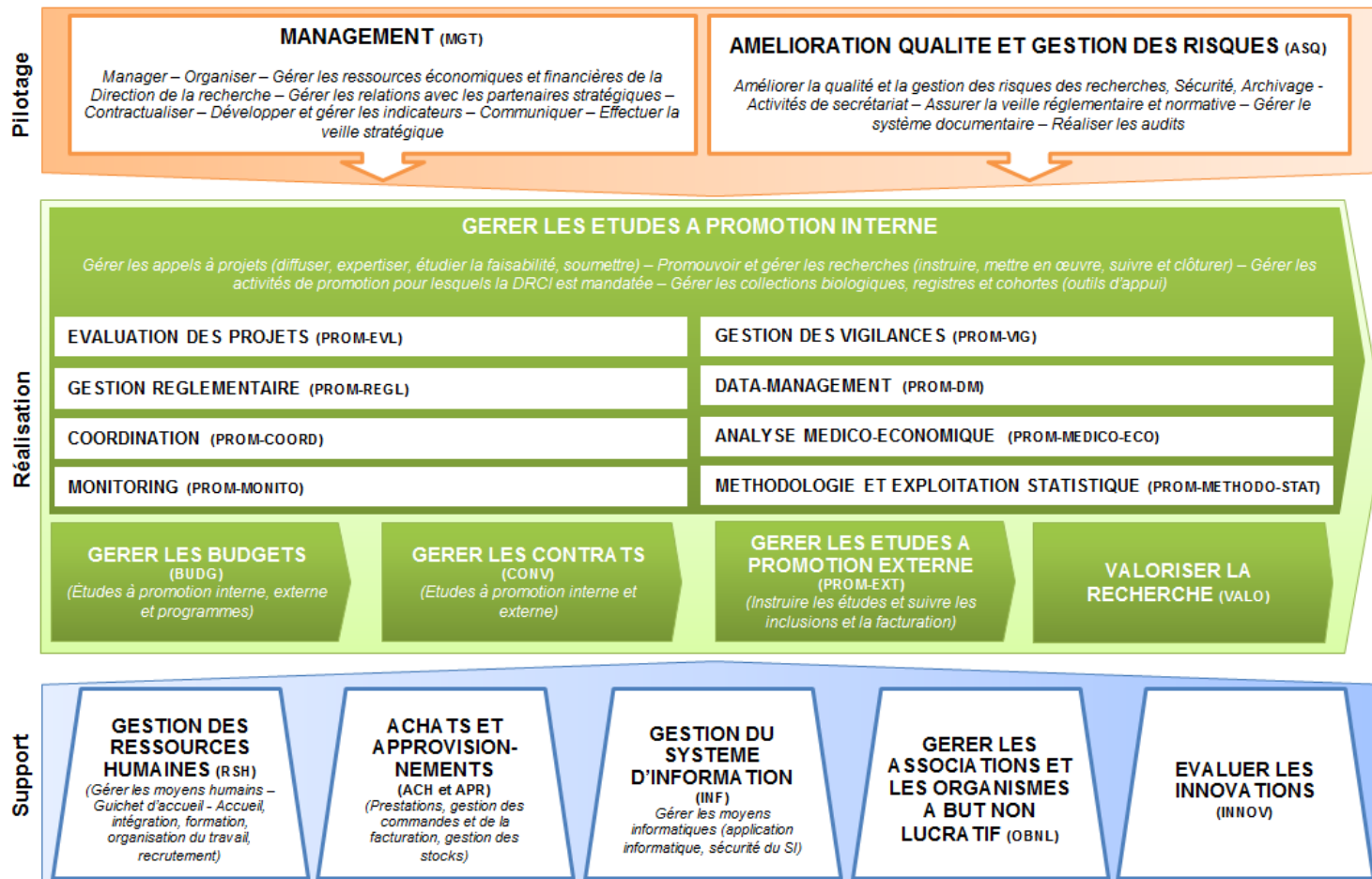
Tanguy ROMAN
Responsable Data Management, DRCl, CHU de Nantes

Pour réussir son essai multicentrique... ... en Data Management, il faut :



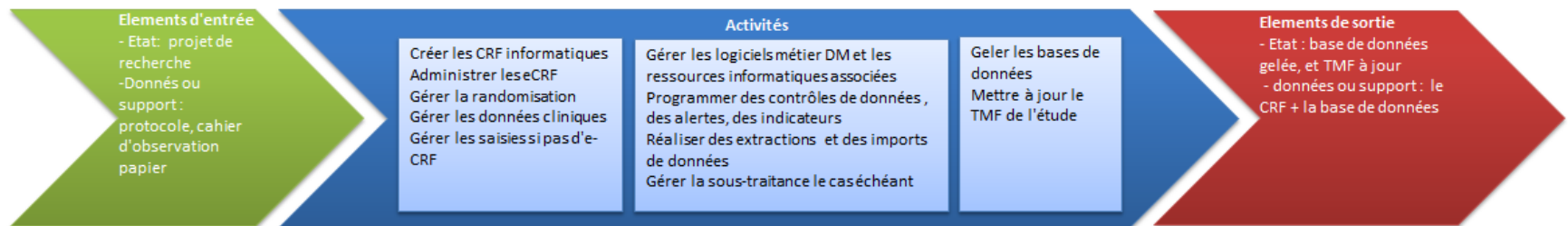
- * Connaître l'ensemble du processus de la recherche clinique
- * **Maîtriser** son processus métier
- * **Planifier** et **exécuter** toutes les étapes de son processus
- * **Associer** tous les acteurs impliqués dans son processus
- * Collecter et **gérer des données de qualité**
- * Pouvoir facilement **partager** ses données

Connaître l'ensemble du processus de la recherche clinique...



Data Management : un processus intégré...

Processus DATA-MANAGEMENT (PROM-DM)



Finalité : fournir des données cliniques propres et fiables au statisticien chargé de l'analyse des données

Acteurs - responsabilités :

- Pilote du processus : responsable cellule data-management
- Réalisation : les data-managers
- Validation : le responsable de la cellule Data-management + responsable département promotion + pour chaque étude, le chef de projet
- Participation : ARC de monitoring, méthodologiste-biostatisticien, équipe d'investigation, vigilant, pharmacie, plateaux techniques (biologie, imagerie, etc), DSN

Indicateurs :
cf tableau de suivi indicateurs

Maîtriser son processus métier

- ✱ C'est connaître en détail les étapes de ce processus :
 - Etape 1 : Conception du eCRF (développement informatique)
 - Etape 2 : Passage en exploitation
 - Etape 3 : Suivi de l'étude (gestion des données)
 - Etape 4 : Gel de la base de données

Description :
 La maquette est élaborée par l'investigateur, le TEC, le chef de projet et le méthodologiste qui sont à l'origine du projet. Le chef de projet envoie la maquette au data-manager. Le data-manager revoit la maquette avec le chef de projet puis conçoit le eCRF. Le data-manager échange avec le chef de projet, l'investigateur, le biostatisticien et le TEC pour que celui-ci soit le plus adéquat au protocole et aux méthodes sur le terrain. Quand l'eCRF est finalisé il doit être testé sous CS Online. Des droits d'accès sont envoyés aux différents intervenants afin que l'eCRF soit mis en place de l'étude peut être réalisée auprès de l'équipe clinique par l'ARC de monitoring.



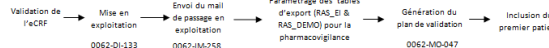
Documents : (Y:\RECHDEVAQ Système Documentaire\Liste des documents applicables)

- 0062-PR-058 : Organisation des données en data-management
- 0062-MO-065 : Création d'une étude sous Clinsight
- 0062-MO-037 : Création des masques de saisie sous Clinsight
- 0062-MO-047 : Création et maintenance du plan de validation des données sous Clinsight
- 0062-MO-046 : Paramétrage de la randomisation sous CS Randomisation
- 0062-MO-045 : Création des comptes utilisateurs et paramétrage de CS Online

Description :

Lorsque tous les accords réglementaires ont été reçus et que les différents intervenants ont validé l'eCRF celui-ci est transmis au data-manager. Le data-manager valide l'eCRF et génère les tables d'export pour validation. Le plan est signé par le chef de projet. L'investigateur peut alors inclure le premier patient.

Étapes :



Documents : (Y:\RECHDEVAQ Système Documentaire\Liste des documents applicables)

- 0062-DI-133 : Check-List pour passage en mode exploitation sous Clinsight
- 0062-IM-258 : Email standard pour passage en exploitation Clinsight
- 0062-MO-047 : Création et maintenance du Plan de Validation des Données sous Clinsight

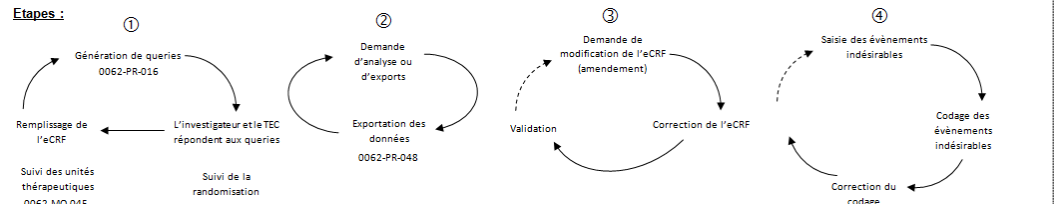
Manuels Clinsight : (Y:\RECHDEVAQ Développement\Data_Management\Manuels)

CS Administrator – CS Designer – CS Test – CS Randomisation – CS Entry – CS Online – CS Export

Description :

① Les différents acteurs peuvent faire appel au data-manager afin d'obtenir de l'aide lors du remplissage de l'eCRF concernant l'utilisation de CS Online. Des queries sont envoyées à l'investigateur et au TEC afin qu'ils y répondent lorsqu'une valeur est considérée comme aberrante ou manquante lors de l'exécution des tests. Le TEC et l'investigateur sont chargés d'y répondre (avant monitoring et en fin d'étude). / ② Des analyses intermédiaires peuvent être réalisées par le biostatisticien. Le data-manager fournit un export de la base de données. Une réunion de revue des données est possible en vue de l'analyse statistique. Des exports quotidiens pour l'ARC de monitoring, le médecin de pharmacovigilance et le chef de projet peuvent être également réalisés pour le suivi du projet. / ③ L'investigateur souhaite ajouter un critère d'inclusion ou inclure plus de patient par exemple. Le chef de projet fait un amendement. Le data-manager doit être faire une correction sur l'eCRF. / ④ Le data-manager réalise un codage des événements indésirables qu'il envoie au médecin pharmacovigilant afin qu'il le valide.

Étapes :



Documents : (Y:\RECHDEVAQ Système Documentaire\Liste des documents applicables)

- 0062-PR-016 : Gestion des queries
- 0062-PR-048 : Export des données sous Clinsight
- 0062-MO-045 : Gestion des unités thérapeutiques sous Clinsight

Manuels Clinsight : (Y:\RECHDEVAQ Développement\Data_Management\Manuels)

CS Administrator – CS Online – CS Export – CS Reporter – CS Test – CS Codier – CS Designer – CS Test

eCRF : electronic Case Report Form

Quel logiciel de Data Management choisir ?

- ❖ Le logiciel comprend la base de données et des interfaces utilisateur (les écrans de saisie en particulier)
- ❖ Choisir un logiciel du **commerce** ou **développer** soi-même des **d'applications « artisanales »** ?
- ❖ Avantages des logiciels du commerce : gain de temps, coût et rapidité de mise en œuvre mais à contrebalancer avec le coût d'acquisition dudit logiciel...

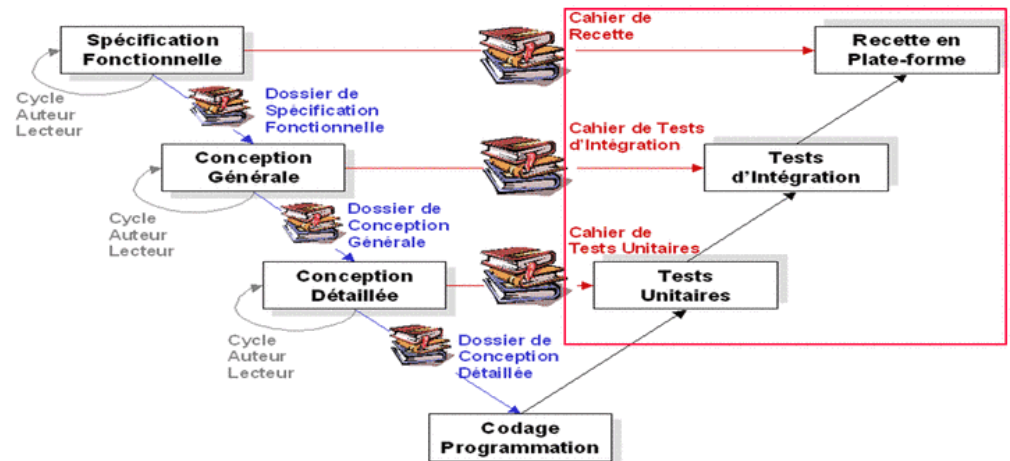
Pour chaque nouvel essai :	Logiciel du « commerce »	Application « artisanale »
Cahier des charges, spécifications techniques et fonctionnelles...	Déjà fait	A faire
Validation du logiciel	Déjà fait	A faire
Développement de l'application (interface utilisateur et base de données clinique)	A faire	A faire
Validation de l'application	A faire	A faire

- ❖ Quelques logiciels du commerce : Clintrial[®], Oracle Clinical[®], Ennov Clinical[®], Marvin[®], ClinWeb[®], RedCap[®], Voozano[®]...

Validation informatique : logiciel et eCRF

* Processus de validation informatique

- Spécifications techniques et fonctionnelles
- Jeux de données tests
- QI (ex. installation de SAS)
- QO (opérationnelle)
- QP (performance)
- Gestion des versions...



* Validation informatique du logiciel : Data management

* Mise en production du eCRF : validé et testé par le clinicien aussi

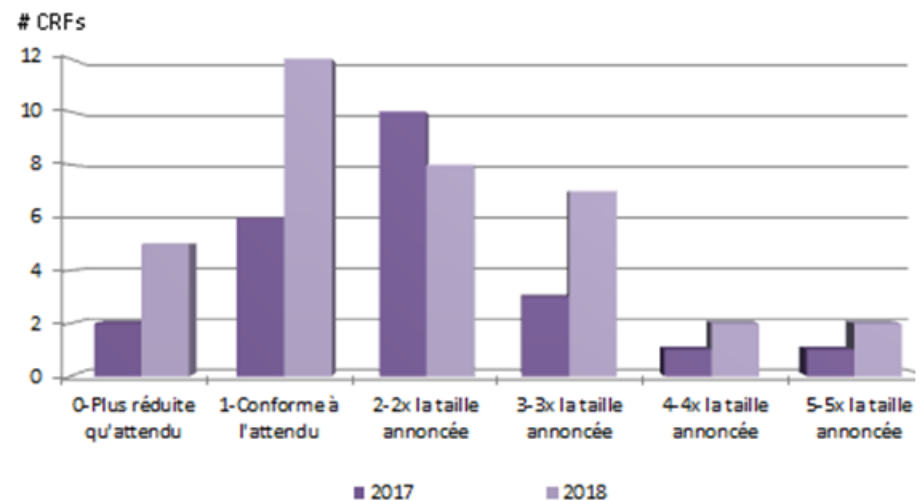
Attention aux maquettes de CRF sous dimensionnées ...

Premier constat : dans plus de la moitié des cas, la taille annoncée du cahier d'observation (phase de faisabilité) est sous-estimée voire très sous-estimée (nombre de pages annoncées/nombres pages à développer, tableau n°1 et figure n°1).

Conséquence directe : rallongement des délais de développement des eCRFs. Risque de devoir développer l'eCRF dans des délais contraints pour satisfaire les autres demandes qui nous sont adressées.

Taille finale de la maquette (en nombre de pages)	2017	2018
Sur-estimée au départ	9%	14%
Conforme aux attentes	26%	33%
Sous-estimée au départ	65%	53%

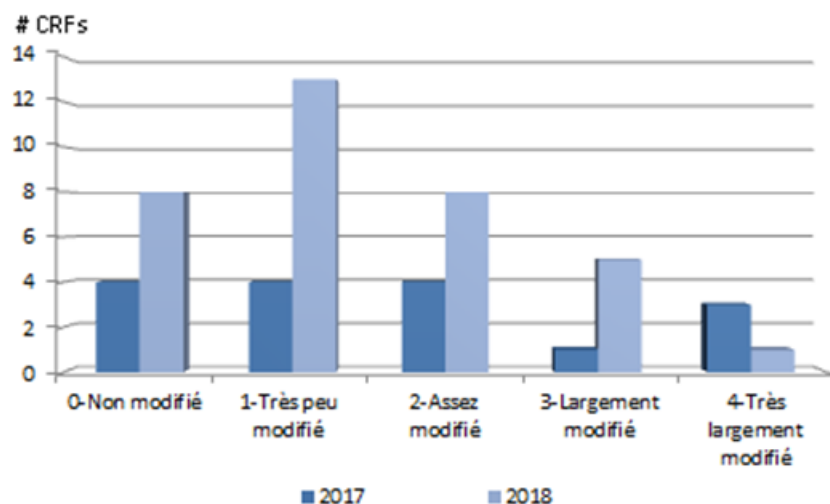
Tableau n°1 et figure n°1 : comparaison entre taille des maquettes estimées lors de la faisabilité du projet et taille des CRFs finalement transmis pour développer les eCRFs



Attention aux maquettes de CRF non finalisées ...

Second constat: la moitié des eCRFs développés ont fait l'objet de modifications importantes après leur mise en exploitation (ajout ou suppression de pages et/ou d'items, changement radical de l'architecture du eCRF).

Conséquences immédiates: risque d'altération des données déjà saisies, nécessité pour les TECs de revenir sur les eCRFs déjà saisis pour compléter les pages ou les items ajoutés a posteriori, risque d'un supplément de demandes de clarification à devoir traiter par les Data Managers, les ARCs de Monitoring et les TECs.

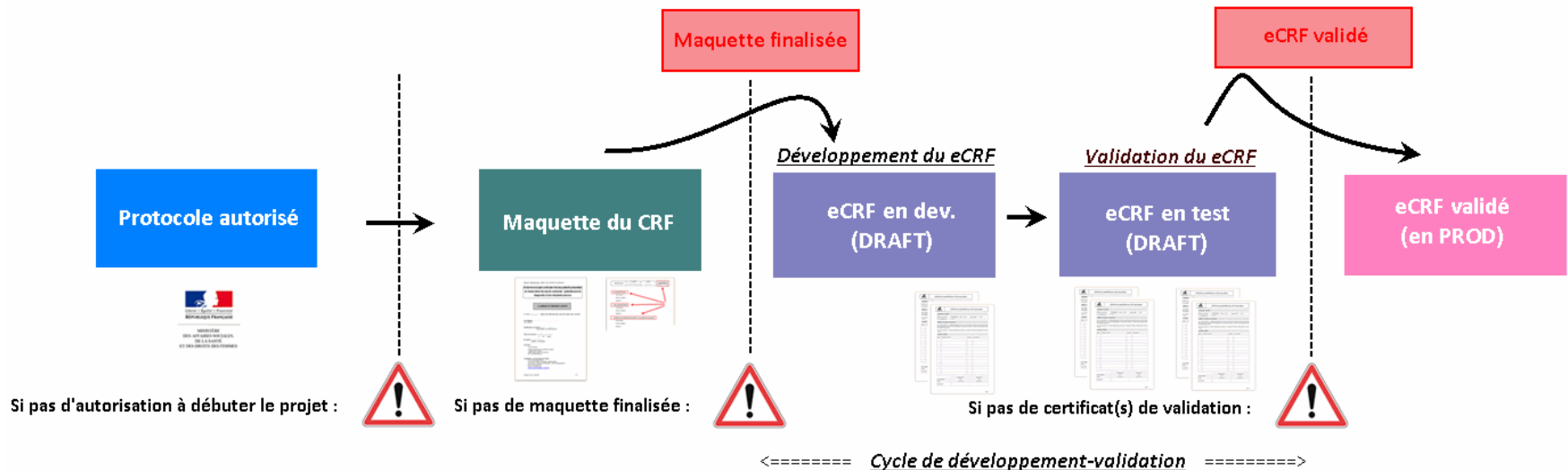


Modifications du eCRF (en temps passé)	2017	2018
Peu ou pas modifié	50%	60%
Assez modifié (entre 10 et 30%)	25%	23%
Très largement modifié (plus de 30%)	25%	17%

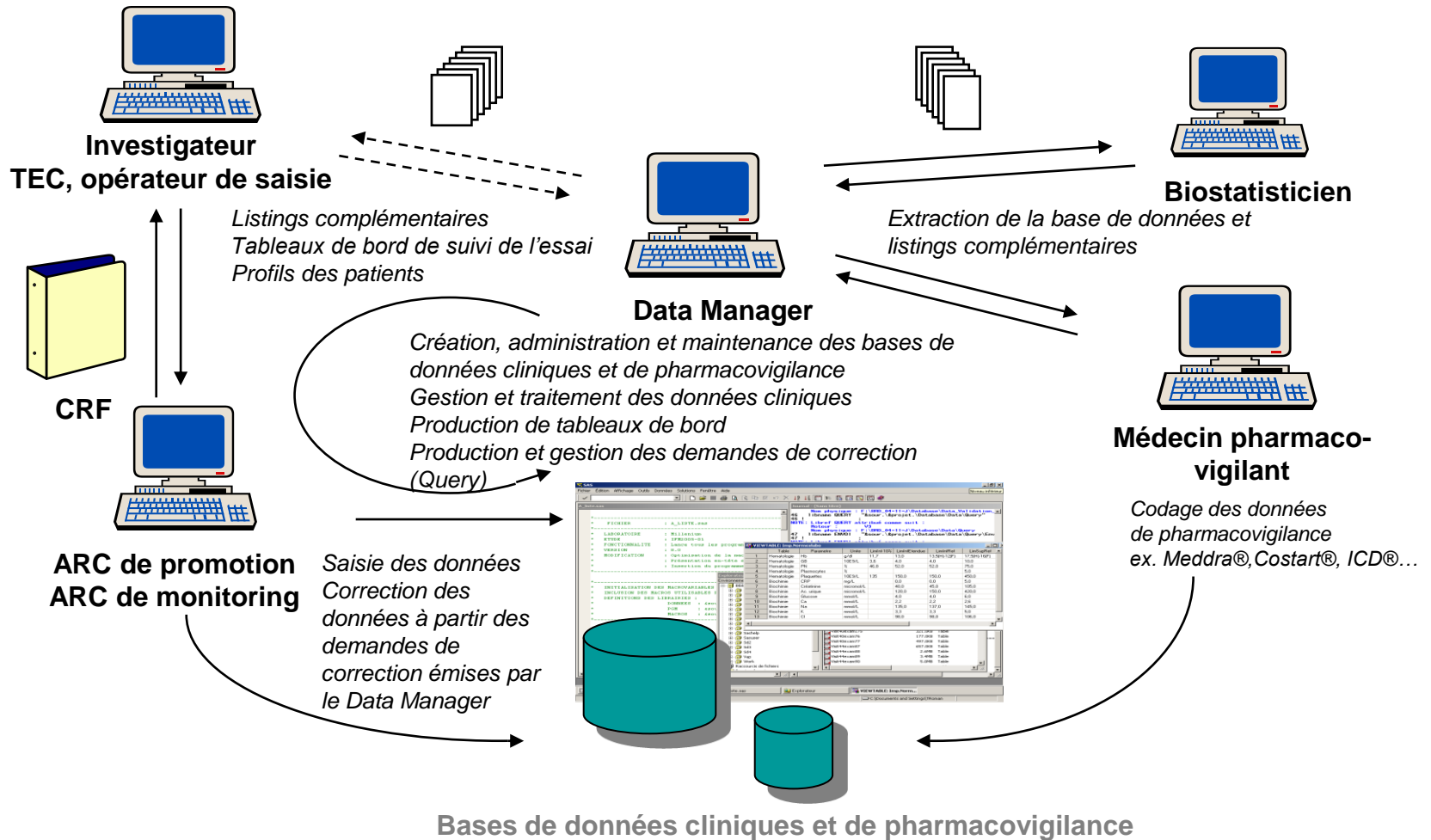
Tableau n°2 et figure n°2 : projets concernés par les demandes de modification des eCRFs après leur mise en exploitation

Validation et mise en exploitation d'un eCRF ...

- * une réunion de revue de la maquette avant remise au Data Manager de celle-ci doit être planifiée et organisée : a minima sont présents à cette réunion : investigateur, TEC, ARC de Monitoring, Data Manager, statisticien, chef de projets



Associer tous les acteurs impliqués dans le processus de Data Management...



Contrôler la qualité des données ...

- * Avant la saisie, au niveau des masques de saisie :
 - En limitant les champs texte, les radio-boutons
 - En évitant les questions ouvertes et les double négations
 - En favorisant les menus déroulants
 - En mettant en place des contrôles de cohérence dynamiques

- * Pendant la saisie :
 - En activant les contrôles de cohérence dès la saisie
 - En évitant les contrôles bloquants qui empêchent de poursuivre la saisie

- * Après la saisie :
 - En éditant régulièrement les Queries automatiques (Data Manager)
 - Avec un suivi régulier des réponses aux Queries (Data Manager et ARC de Monitoring)
 - Avec un monitoring (total ou partiel) sur site effectué par l'ARC

CRF papier : quels contrôles ?

- ✱ Dans le cas du CRF papier, il faut contrôler un processus de saisie plus complexe :

Type de saisie	Opérateur(s)	TEC	Vérificateur	Data Manager	Total
Double saisie indépendante	2	0	1	1	4
Double saisie interactive	1	0	1	1	3
Simple saisie	0	1	0	1	2
	<i>Saisie</i>	<i>Saisie</i>	<i>Contrôle saisie</i>	<i>Contrôle qualité saisie</i>	

- ✱ Contrôle sur site par l'ARC de Monitoring, des données retranscrites par le médecin du dossier médical vers le CRF papier
- ✱ Contrôle qualité de la saisie effectué par le Data Manager en comparant les données du CRF papier avec les données enregistrées dans la base de données

Contrôles qualité de la saisie ...

- * Planification des contrôles qualité
 - Avant le début de l'essai
 - Idéalement après 10 % des premiers cahiers pour s'assurer que les consignes de saisie ont bien été assimilées
 - Avant le transfert final des données pour l'analyse statistique
 - Avant toute analyse statistique intermédiaire
 - En cas de sous-traitance avec une société extérieure

- * Quelle limite du taux d'erreur maximal : 1 %, 0,5 % 0,1 % 0 % ?
 - 0 % pour les données du critère principal et données de sécurité
 - Idéalement moins de 0,5 % de taux d'erreur pour les autres données
 - On peut aller jusqu'à 1 % pour les données en simple saisie

Que choisir : saisie « papier » ou saisie internet ?

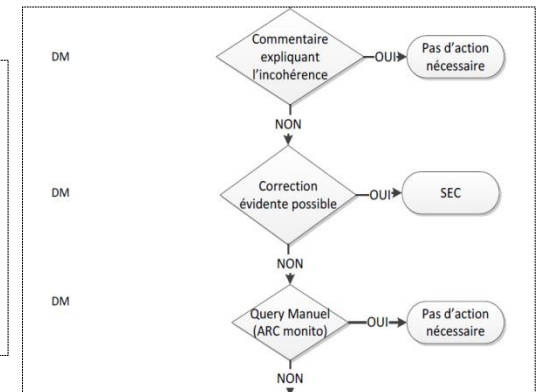
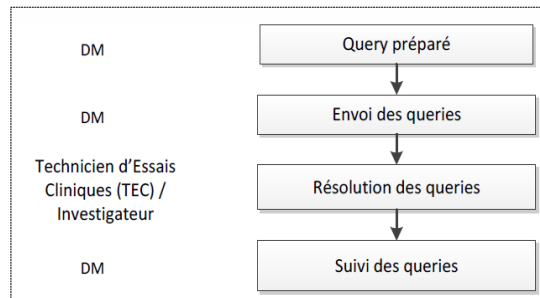
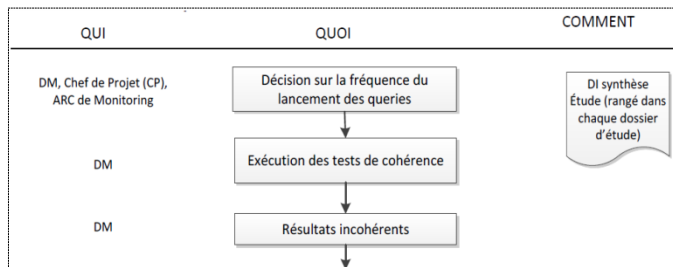
Comparaison simple saisie <i>versus</i> double saisie	Simple Saisie (papier)	Simple Saisie (électronique)	Double saisie « indépendante »	Double saisie « interactive »
Opérateurs de saisie nécessaires	1 (100%)	1 (100%)	2 (2x 100%)	1 (100%)
ARC pour réconciliation	Non	Non	1(10%)	1 (50%)
Mise en place du système d'information (base de données et écrans de saisie)	Simple	Complexe	Complexe	Très complexe
Réconciliation de la saisie	Non	Non	Oui, a posteriori	Oui, en ligne
Contrôle en ligne	Non	Oui	Non	Oui
Contrôle qualité de la saisie	Nécessaire	Préférable	Non	Non
ARC pour contrôle qualité de la saisie	1 (10%)	1 (10%)	Non	Non
Gain de temps en saisie et ressources	++++	++++	+	++
Gain de temps en développement	+++	++	++	+
Qualité des données	+++	+++	+++	+++

- * Les critères du choix :
 - Ressources et compétences disponibles
 - Solutions techniques disponibles
 - Moyens financiers alloués à l'essai clinique

- * Solutions mixtes et solutions dégradées :
 - Auto-questionnaires papier et eCRF
 - En cas de panne informatique

Gestion des Queries

- * C'est un processus complexe qui prend en compte :
 - La saisie des données
 - Les données manquantes : renseignées et non renseignées
 - Les commentaires de saisie (s'il y en a)
 - Le statut des pages (saisies, verrouillées, monitorées, signées)
 - Les Queries manuels émis par l'ARC de Monitoring
 - Les Self Evident Corrections (SEC) (s'il y en a)



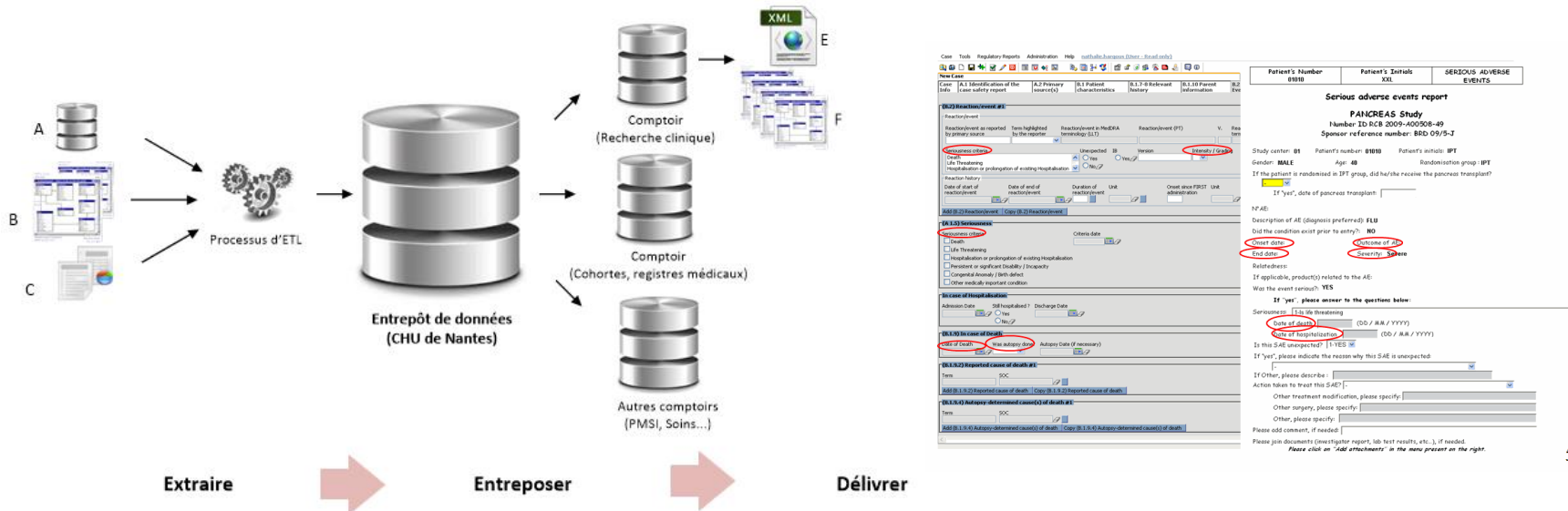
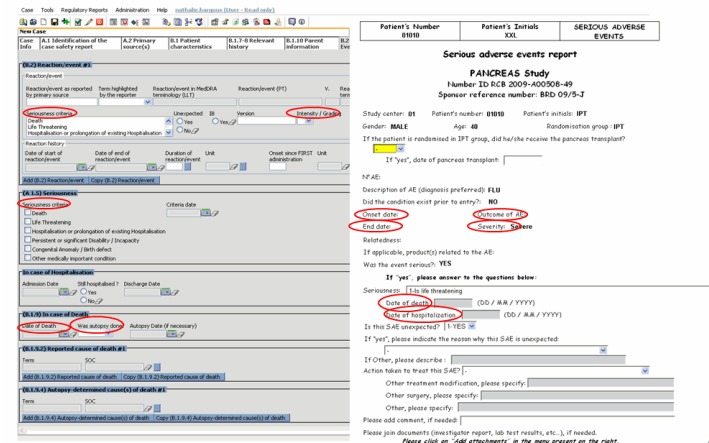
- * Cette **gestion doit être planifiée** et couplée au plan de monitoring
- * Et **s'il n'y a pas de Monitoring prévu** (cohorte, registres, RNI) ?

Partager ses données ?

- * Ne partager que des données **complètes**, propres et **fiables**
- * Quand partager ?
 - Après une analyse intermédiaire : export partiel avec liste des patients...
 - Après le gel de base ou l'édition du rapport final
 - En flux continu
 - A ma demande
- * Que partager :
 - Des fichiers Ascii en respectant le **standard CDSIC** (Clinical Data Interchange Standards Consortium)
 - Des fichiers structurés sous des formes variées : Csv, SAS, XML...
- * Une **documentation technique** minimale doit accompagner les données : aCRF (anotated Case Report Form), structure des fichiers (avec nom des tables et variables, format, label, codelistes associées)

Partage et interopérabilité ...

- ❖ Le transfert automatique des données vers un autre système informatique (entrepôt de données) doit pouvoir être envisagé
- ❖ Le développement de nouveaux ETL (Extract Transform and Load) est une contrainte technique supplémentaire : mappage préalable des variables entre les deux systèmes, programmation, documentation technique...

The screenshot shows a 'Serious adverse events report' form for the 'PANCREAS Study'. Key fields include:

- Patient's Number:** 81818
- Patient's Initials:** SXL
- Study center:** 01
- Gender:** MALE
- Age:** 48
- Randomisation group:** IPT
- Event description:** ELU (circled in red)
- End date:** 2009-09-05 (circled in red)
- Security:** Serious (circled in red)

En résumé, pour réussir son essai multicentrique, c'est ...

- * Maitriser son processus de Data Management, en :
 - Evaluant la faisabilité technique du projet
 - Estimant les coûts générés : hébergement, création eCRF, personnel...
 - Maitrisant tous les aspects techniques : programmation, gestion des bases de données...

- * Disposer d'un logiciel de Data Management performant

- * Produire des **données cliniques** de qualité et **fiables** pour l'analyse

- * Pouvoir **partager facilement et rapidement** les données cliniques (sur le plan technique)