



# Le monitoring ciblé: une fausse bonne idée?

Claire FOUGEROU-LEURENT  
CIC Inserm 1414  
Service de Pharmacologie  
CHU de Rennes



# CONTEXTE

## Système d'assurance et de contrôle de la qualité

### Monitoring

The purposes of trial monitoring are to verify that:

- (a) The rights and well-being of human subjects are protected.
- (b) The reported trial data are accurate, complete, and verifiable from source documents.
- (c) The conduct of the trial is in compliance with the currently approved protocol/amendment(s), with GCP, and with the applicable regulatory requirement(s).

Guideline for Good  
Clinical Practice E6(R2)

## Systeme d'assurance et de controle de la qualite

Monitoring

Audits sur site

Contrôle CRF vs  
donnees  
source

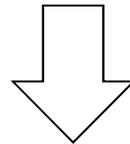
Monitoring exhaustif

100% des données pour  
100% des patients

Coûteux (personnel)

Gold standard industriel

Efficacité non démontrée



Monitoring ciblé ?

Risk-based  
monitoring

- ❑ Promoteurs académiques: mise en œuvre de grilles d'évaluation du risque

*Optimon Collaborative Group. Validation of a risk-assessment scale and a risk-adapted monitoring plan for academic clinical research studies--the Pre-Optimon study. Contemp Clin Trials. 2011*

- ❑ Littérature: nombreuses méthodes de monitoring « alternatif » décrites

- ❑ Pas d'évaluation:

- Evaluations rétrospectives
- Évaluations limitées à la qualité des données

- ❑ Quid de l'interaction monitoring ↔ data-management ?



# L'ETUDE MONITORING

## Objectifs

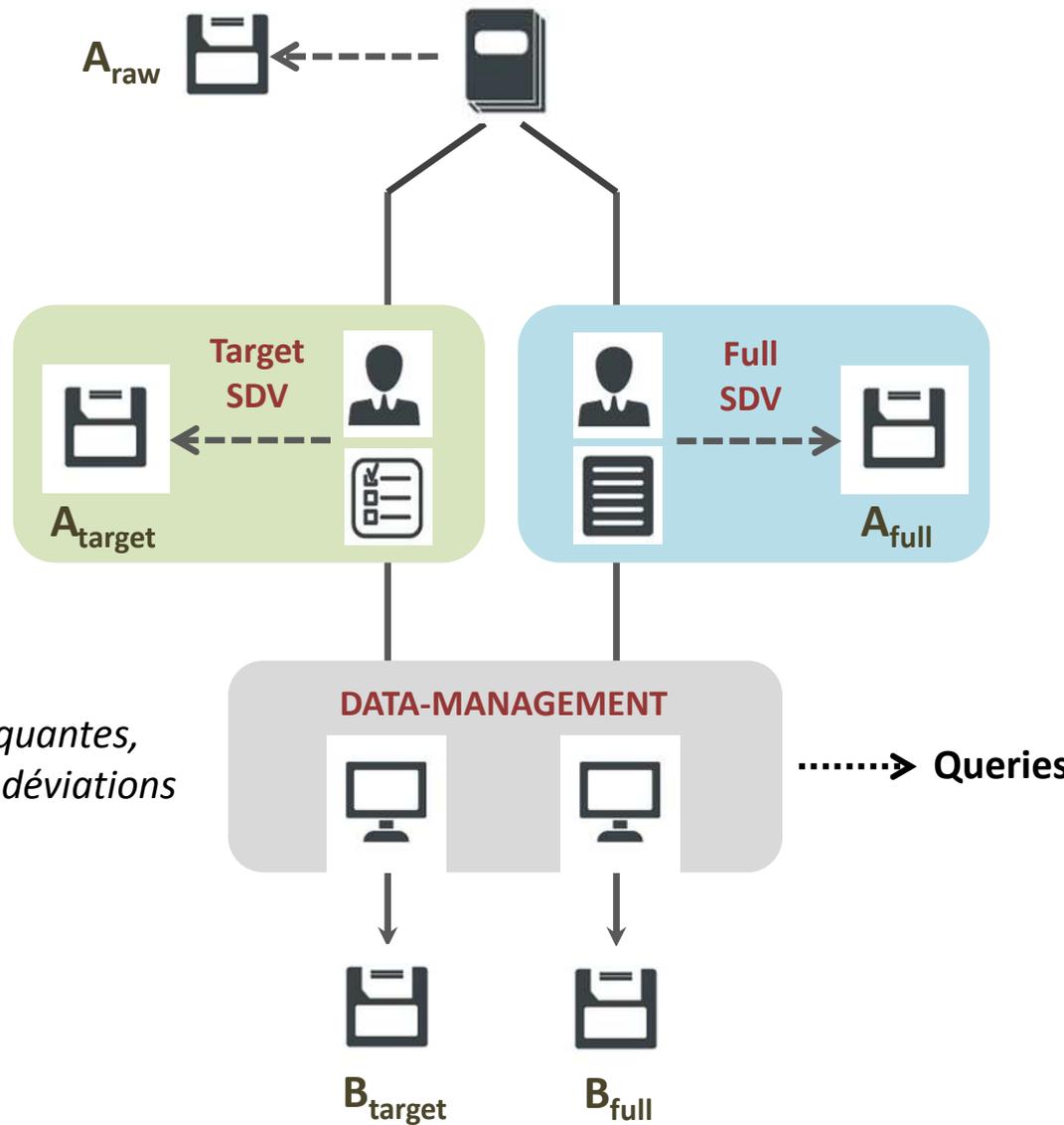
- Comparer 2 stratégies de monitoring sur la qualité des données
  - ❖ Monitoring exhaustif (100% des données sur 100% des dossiers)
  - ❖ Monitoring ciblé (données clés sur 100% des dossiers)
- Evaluer l'impact potentiel du monitoring ciblé sur la charge de data-management et le coût en personnel de l'étude.

## Design

Etude prospective comparative, en parallèle

Deux stratégies implémentées simultanément et indépendamment sur 6 études promues par le CHU de Rennes

### Case Report Form



#### Données-clés:

- Consentement éclairé
- CI et CNI
- Variables pronostiques à l'inclusion (IP),
- CJP
- EvIG

*Données manquantes,  
incohérences, déviations  
au protocole*

## Critères d'évaluation

- Taux d'erreurs dans la base finale  $B_{\text{Target}}$  sur l'ensemble des données
- Taux d'erreurs dans la base finale  $B_{\text{Target}}$  sur les données clés
- Nombre d'incohérences entre les bases obtenues avec chaque stratégie
- Nombre de queries éditées avec chaque stratégie
- Temps passé en monitoring et data-management avec chaque stratégie

## Analyse

- Comparaison des bases de données à chaque étape (SAS®)
- Revue des EvIG
- Recueil du nombre de queries
- Recueil du temps passé en monitoring
- Estimation du temps passé par query et du coût en personnel



# RESULTATS

27/01/2020



ORIGINAL ARTICLE

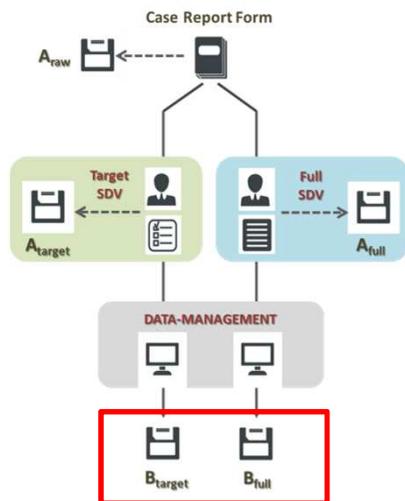
## Impact of a targeted monitoring on data-quality and data-management workload of randomized controlled trials: A prospective comparative study

Claire Fougereou-Leurent✉, Bruno Laviolle, Christelle Tual, Valérie Visseiche, Aurélie Veislinger, Hélène Danjou, Amélie Martin, Valérie Turmel, Alain Renault, Eric Bellissant

First published: 31 August 2019 | <https://doi.org/10.1111/bcp.14108>

Trial	NCT	Study design	Number of trial visits/patient	Total number of patients included in the trial	Number of patients included in the MONITORING study	Number of data collected	Number of key-data (%)
#1	00280592	Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase 3 [35]	6	171	48	27,252	4,092 (15)
#2	00372138	Non comparative pilot single center phase 2	5	20	15	5,746	1,545 (27)
#3	00151671	Randomized, double-blind, placebo-controlled, single center phase 3 [36]	6	35	15	22,228	1,860 (8)
#4	00151632	Randomized, controlled, multicenter phase 3 [37]	20	195	17	43,148	7,223 (17)
#5	00323804	Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase 3	4	372	20	21,088	1,724 (8)
#6	00336882	Randomized, single-blind, controlled, single center phase 3 [38]	5	30	11	17,546	1,680 (10)
<b>TOTAL</b>				<b>823</b>	<b>126</b>	<b>137,008</b>	<b>18,124 (13)</b>

**Table 1: Caractéristiques des essais inclus dans l'étude MONITORING**

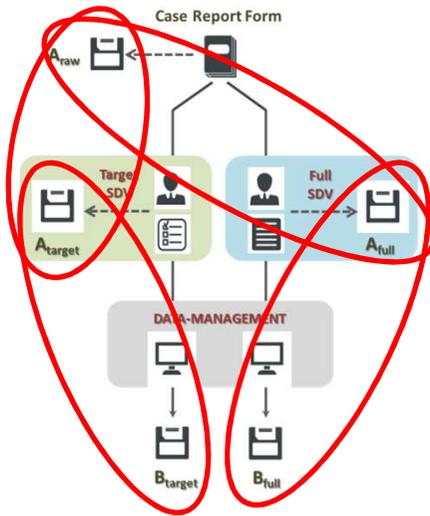


- Taux d'erreurs sur l'ensemble des données :  
1.47%, 95% CI [1.41%; 1.53%] (2015 incohérences)
- Taux d'erreurs sur les données clés:  
0.78%, 95% CI [0.65%; 0.91%] (141 incohérences)

141 incohérences sur données-clés:

- Information et consentement, 0
- CI et CNI, 0
- CJP, 15 (sur 1 étude, critère composite; pas d'impact sur l'évaluation globale du critère)
- Variables pronostiques à baseline, 126

2 EvIG (1,8%) non détectés dans la stratégie de monitoring ciblé (1 prolongation d'hospitalisation et 1 évènement médicalement important)



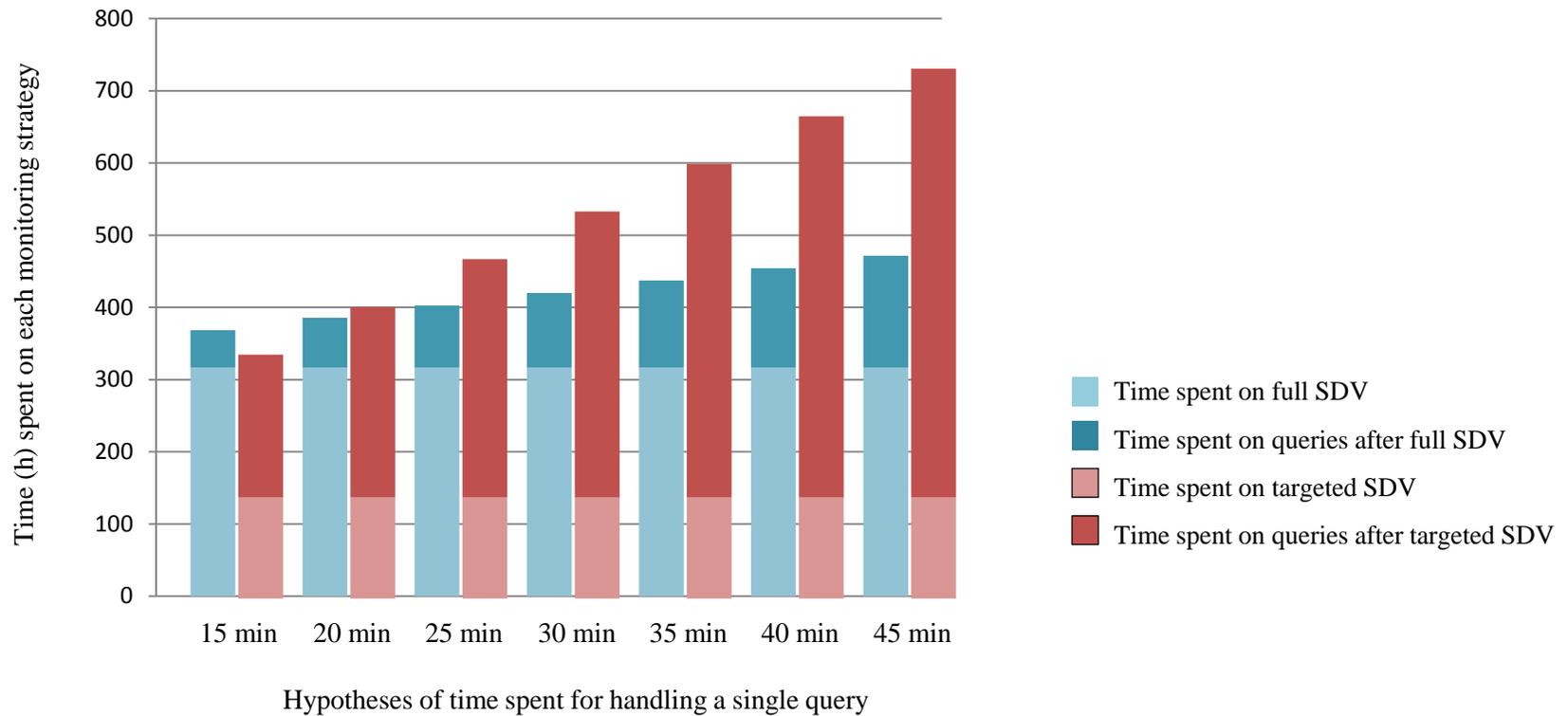
	<i>Targeted SDV strategy</i>		<i>Full SDV strategy</i>	
	<i>On total data</i> (137 008)	<i>On key data</i> (18 124)	<i>On total data</i> (137 008)	<i>On key data</i> (18 124)
<b>By SDV</b> <i>N</i> (% [IC95%])	<b>4,314</b> (3.1) [3.1;3.2]	<b>637</b> (3.5) [3.3;3.8]	<b>6,426</b> (4.7) [4.6;4.8]	<b>765</b> (4.2) [3.9;4.5]
<b>By DM</b> <i>N</i> (% [IC95%])	<b>2,124</b> (1.6) [1.5;1.6]	<b>241</b> (1.3) [1.2;1.5]	<b>496</b> (0.4) [0.3;0.4]	<b>161</b> (0.9) [0.8;1.0]

**Table 2: Nombre de corrections à chaque étape avec les deux stratégies de monitoring**

*SDV: source data verification; DM: data-management*

<b>Trial</b>	<b>Number of patients</b>	<b>Number of queries with targeted SDV</b>	<b>Number of patients with queries with targeted SDV</b>	<b>Number of queries with full SDV</b>	<b>Number of patients with queries with full SDV</b>
#1	48	306	48 (100%)	80	27 (56%)
#2	15	23	7 (47%)	18	7 (47%)
#3	15	166	15 (100%)	34	9 (60%)
#4	17	156	17 (100%)	19	9 (53%)
#5	20	75	18 (90%)	47	15 (75%)
#6	11	67	11 (100%)	8	7 (64%)
<b>TOTAL</b>	<b>126</b>	<b>793</b>	<b>116 (92%)</b>	<b>206</b>	<b>74 (59%)</b>

**Table 3: Nombre de queries pour chaque stratégie**  
SDV: source data verification





# DISCUSSION

- 1,5% des données totales (0,8% des données clés) sont inexactes en cas de monitoring ciblé

Hypothèse du « 0 erreurs » dans la stratégie exhaustive à questionner

*Andersen JR et al. Impact of source data verification on data quality in clinical trials: an empirical post hoc analysis of three phase 3 randomized clinical trials. Br J Clin Pharmacol. 2015*

*Tudur Smith C et al. The value of source data verification in a cancer clinical trial. PloS One. 2012*

- Pas d'impact significatif sur les résultats du critère principal

- Deux EvIG non déclarés

Importance d'avoir « accès à l'investigateur » pour le recueil de la tolérance

- Le temps gagné en monitoring est contrebalancé par le temps supplémentaire passé en DM: 4 fois plus de queries, sur 1/3 de patients en plus

Typologie des modifications ?

- “the sponsor should develop a systematic, prioritized, risk-based approach to monitoring clinical trials. [...] The sponsor may choose on-site monitoring, a combination of on-site and centralized monitoring, or, where justified, centralized monitoring”

## Guideline for Good Clinical Practice E6(R2)

*Data Management and Trial Conduct*

**CLINICAL TRIALS**

**Risk-adapted monitoring is not inferior to extensive on-site monitoring: Results of the ADAMON cluster-randomised study**

Oana Brosteanu<sup>1</sup>, Gabriele Schwarz<sup>2</sup>, Peggy Houben<sup>1</sup>, Ursula Paulus<sup>3</sup>, Anke Streng-Hesse<sup>4</sup>, Ulrike Zettelmeyer<sup>3</sup>, Anja Schneider<sup>1</sup> and Dirk Hasenclever<sup>5</sup>

Clinical Trials  
2017, Vol. 14(6) 584-596  
© The Author(s) 2017  
Reprints and permissions:  
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav  
DOI: 10.1177/1740774517724165  
journals.sagepub.com/home/ctj  
SAGE



*Article*

**CLINICAL TRIALS**

**Triggered or routine site monitoring visits for randomised controlled trials: results of TEMPER, a prospective, matched-pair study**

Sally P Stenning, William J Cragg<sup>1</sup>, Nicola Joffe, Carlos Diaz-Montana, Rahela Choudhury, Matthew R Sydes<sup>2</sup> and Sarah Meredith

Clinical Trials  
2018, Vol. 15(6) 600-609  
© The Author(s) 2018  
Reprints and permissions:  
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav  
DOI: 10.1177/1740774518793379  
journals.sagepub.com/home/ctj  
SAGE

*Ther Innov Regul Sci.* 2015 March 1; 49(2): 225–233. doi:10.1177/2168479014555912.

### INVESTIGATING THE EFFICACY OF CLINICAL TRIAL MONITORING STRATEGIES: Design and Implementation of the Cluster Randomized START Monitoring Substudy

Katherine Huppler Hullsiek, PhD<sup>a</sup>, Jonathan M Kagan, PhD<sup>b</sup>, Nicole Engen, MS<sup>a</sup>, Jesper Grarup, DVM<sup>c</sup>, Fleur Hudson, BA<sup>d</sup>, Eileen T Denning, MPH<sup>a</sup>, Catherine Carey<sup>e</sup>, David Courtney-Rodgers<sup>e</sup>, Elizabeth B Finley<sup>f</sup>, Per O Jansson, RN<sup>c</sup>, Mary T Pearson, RN<sup>c</sup>, Dwight E Peavy, BA<sup>g</sup>, and Waldo H Belloso, MD<sup>h</sup> for the INSIGHT START Monitoring Substudy Group

# Limites

- Limitation du recueil du temps de monitoring au contrôle vs dossier source
- Hétérogénéité des résultats entre les études
- CRF papier
- Coûts estimés

# Conclusion

- L'implémentation d'un monitoring ciblé :
  - Entraîne un surcroît de charge de travail en DM,
  - Aboutissant à un faible taux d'erreurs sur les données clés de l'étude (<1%);
  - Pourrait entraîner une augmentation du coût global de l'étude.
- Les stratégies de monitoring basées sur le risque doivent intégrer une réflexion sur la phase de data-management

**MERCI**

aux ARCs et DM du CIC de Rennes

Des questions ?