

23 Mars 2017

# Retours d'expérience de l'utilisation du CDISC au sein de Sanofi

<b>Assia Bouhadouza</b>	Global SDTM co-leader, contractor
<b>Mehadjia Mahboub</b>	Global SDTM co-leader
<b>Lucile Le Labourier</b>	Metadata Standard Analyst /Leader réseau CT*
<b>Jerome Repincay</b>	Programming Team Leader
<b>Karen Fanouillere</b>	Head of Clinical Information Governance (CIG)

\*CT : Controlled Terminology

# Table of Contents

**Historique CDISC chez Sanofi**

**CIG & Bibliothèque de Standards Globaux**

**Problématiques au sein des études**

**Retours d'expérience**

Controlled Terminology

SDTM

Biostatistics & Programming

# Historique CDISC chez Sanofi

---

- **Avant 2015:**

- Activités SDTM / ADAM / CT uniquement géré par le département Biostatistics & Programming (B&P) (Ex: CDASH non implémenté)
- Mapping CDISC fait tardivement (fin de phase 2 ou en phase 3)

-> CDISC connu et utilisé uniquement par les programmeurs stat & statisticiens, quasi inconnu par la R&D

- **Depuis 2015, changement dans l'organisation :**

- Anticipation de l'implémentation du CDISC le plus tôt possible, au niveau de l'eCRF (CDASH)
  - > implication des Database designers & Data-managers
- SDTM / ADAM / CT pour toutes les études de ph1 à ph3
- Mise en place d'un groupe de Gouvernance (CIG)

# CIG: Vision & Mission

---

- **Niveau Global**

- Développement, Mise à jour et Maintien de **Standards Globaux**
- **Réseau** avec toutes les fonctions impliquées sur le flux de la donnée -> éviter les silos
- Sur tous les types de métadonnées -> du CRF à l'ADAM  
-> Amélioration de la Qualité, des délais et des couts

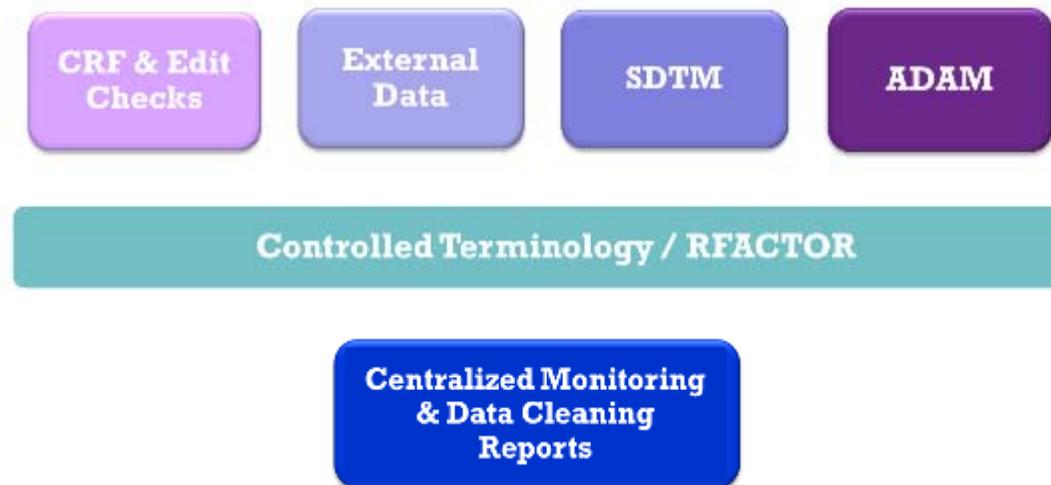
- **Niveau Etude**

- **Aider les équipes études** au quotidien dans l'implémentation et l'utilisation des Standards
- Capitalisation sur les retours d'expérience sur les études pour faire **évoluer les standards internes**

**-> Cercle vertueux d'amélioration continue**

# Bibliothèque de Standards Globaux

- [CIG Sharepoint](#) disponible pour tout Sanofi -> flux de A à Z
  - Standards pour tous les types de [metadata](#), connectés entre eux



- Exemple pour SDTM

<input type="checkbox"/> Name	Type	Description	Active From Date
[-] <b>Standard Documentation</b> (3)			
<input type="checkbox"/> Sanofi_SDTM_metadata_V1.4_SDTMIGV3.2			7/20/2016
Sanofi_SDTM_metadata_V1.4_SDTMIGV3.2			7/20/2016
Standard SDTM Metadata Implementation Guideline V1.0			10/31/2014
[-] <b>Standard Release Documentation</b> (1)			
Sanofi_SDTM_Metadata_tracking_File_Release1_2016_2		Tracking file	7/1/2016

# Data Collection: Standard Library

## ☐ ALL (2)

[Sanofi\\_Annotated\\_CRF\\_PDF\\_Standard\\_study\\_V3.0](#)

[Sanofi\\_Blank\\_CRF\\_PDF\\_Standard\\_study\\_V3.0](#)

## ☐ CEP Global Library (2)

[Sanofi\\_annotated\\_CRF\\_PDF\\_CEP\\_V3.0](#)

[Sanofi\\_Blank\\_CRF\\_PDF\\_CEP\\_V3.0](#)

## ☐ Oncology Global Library (2)

[Sanofi\\_annotated\\_CRF\\_PDF\\_Onco\\_V3.0](#)

[Sanofi\\_Blank\\_CRF\\_PDF\\_Onco\\_V3.0](#)

## ☐ Pharma Global Library (2)

[Sanofi\\_Annotated\\_CRF\\_PDF\\_Pharma\\_V3.0](#)

[Sanofi\\_Blank\\_CRF\\_PDF\\_Pharma\\_V3.0](#)

## ☐ Vaccine Global Library (6)

[Sanofi\\_Annotated\\_CRF\\_PDF\\_Vaccine\\_V2.0](#)

[Sanofi\\_Blank\\_CRF\\_PDF\\_Vaccine\\_V2.0](#)

- **Global Standards for Core Domains**

- **Standards for some Therapeutic Areas**

# Problématiques au sein des études

---

- **Data collection (eCRF ou données externes) pas encore très CDISC**
  - Sensibiliser sur l'importance d'avoir des CRFs orientés CDISC et prêt pour analyse
  - Education des équipes Data-Managers et DataBase designers (DBD) sur les standards CDISC -> et même les médecins!
- **Versioning**
  - Les Standards évoluent très vite. Ex: domaines CC, MO ...
  - Communication sur le fait qu'une étude "jumelle" d'une autre faite il y a un an n'aura pas forcément la même Controlled Terminology
- **Analyse d'impact de la révision des Standards Globaux basés sur les revues études**
  - Stocker tout ce qui a été fait au niveau étude pour pouvoir le réutiliser
  - Impacts sur plusieurs fonctions / outils
- **Limites du CDISC implementation guide et TAUGs**

---

# CONTROLLED TERMINOLOGY

# Gestion de la Controlled Terminology(CT)

- **Un fichier de metadata : unique, global, centralisé, et qui gère les CTs pour la collecte des données (CDASH), le SDTM, et ADAM**
  - Documentation des 2 versions: CDISC & interne Sanofi
  - Fichier provisoire maintenu entre 2 publications de Standards Globaux
    - Processus continu, au fil de l'eau des études
  - > 27 000 lignes avec 21 000 termes!
- **A chaque terme est associé un niveau : Global, Aire Thérapeutique, Projet, Etude**
  - Moyenne de 500 termes non standards revus par étude
- **Gestion de sous-listes (subsets)**
  - Ne présenter à l'investigateur que les termes nécessaires pour l'étude
  - Ex: METHOD

**=> Objectif: capitaliser le niveau étude pour permettre de monter la CT au niveau global -> amélioration continue des Standards**

# CT au quotidien

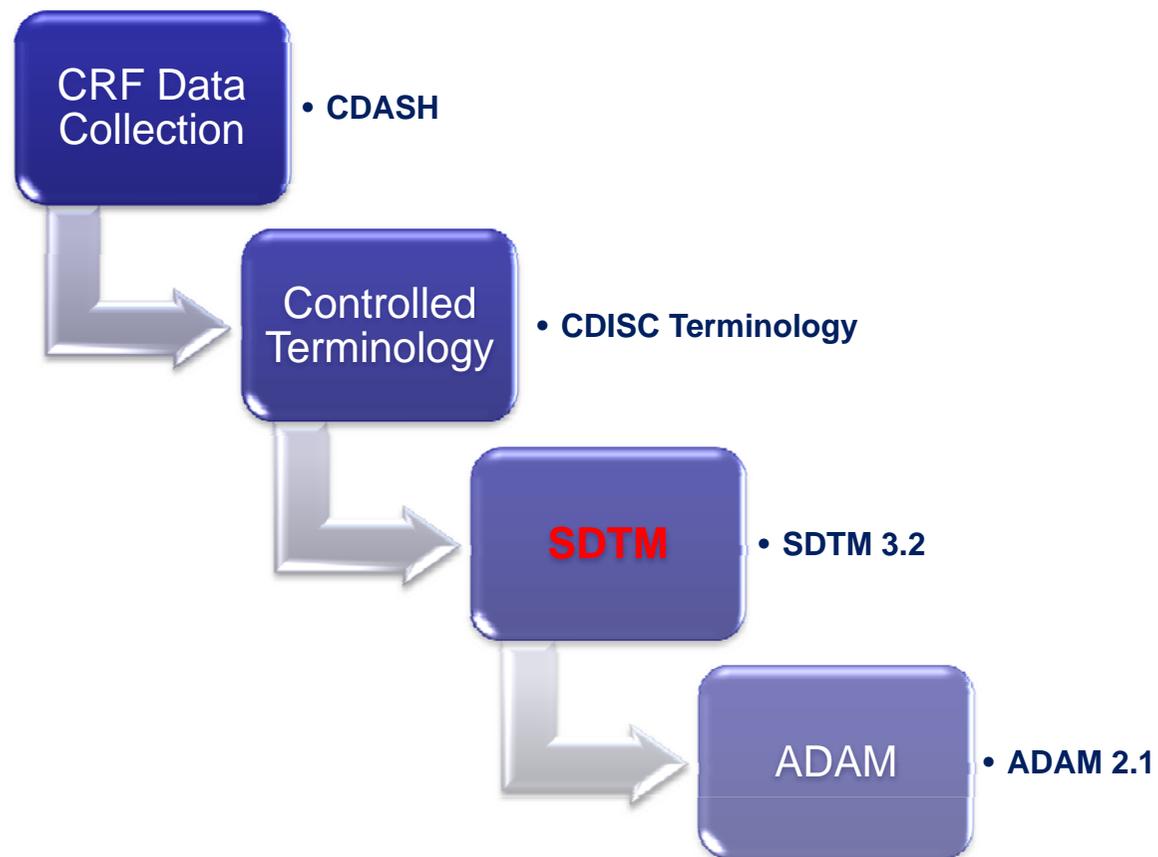
- **Communication sur la CT**
  - Explication / Intérêt / Sensibilisation
- **Versioning**
  - Analyse d'impact: ajouts, suppressions, modifications CDISC et sponsor CT
    - Très bonne communication / vulgarisation de ces problématiques
  - Maintien d'une étude sur 1 version interne / 1 version CDISC
- **Mises à jour tous les 3 mois du CDISC**
  - Difficile à suivre dû à la rapidité des évolutions
  - A peine stable, y compris en interne -> va plus vite que le déploiement de nos Standards Globaux
  - Prendre du recul sur l'impact des mises à jour du CDISC pour avoir une vision globale et cohérente
- **Soumission des Sponsor CTs au NCI...**
  - Concrètement, pas encore fait
  - Dans nos objectifs à venir

---

# SDTM

# SDTM Mapping – Quand?

---



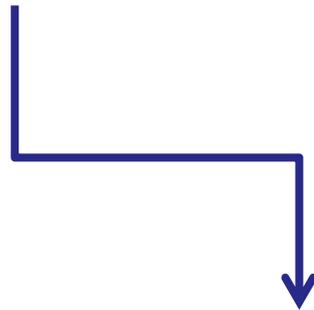
# Mapping SDTM

- 2 scenarii

- Forme CRF standard



- Forme CRF non standard (28%)



- Plus de difficultés et allongement des délais de mapping
- Non harmonisation au sein des études / aires thérapeutiques: pool

-> Standardisation du non standard

# Mapping SDTM d'une forme CRF non standard

---

- **2 situations:**

- Une forme de CRF spécifique à un axe thérapeutique  
(ex : [Cancer diagnosis pour l'oncologie](#))
- Une forme de CRF spécifique à une indication produit  
(ex: [Rhinitis Sinusitis History form](#))

# Mapping SDTM d'une forme CRF non standard

## Exemple 1

Form: Cancer Diagnosis (Solid Tumors)

Generated On: 08 AUG 2016 07:10:32



Cancer diagnosis	CANCER DIAGNOSIS	①
Date of initial diagnosis		②
Histopathology type	Invasive ductal carcinoma	<input type="checkbox"/> ③
	Invasive lobular carcinoms	<input type="checkbox"/>
	Tubular carcinoma	<input type="checkbox"/>
	Colloid (mucinous) carcinoma	<input type="checkbox"/>
	Medullary carcinoma	<input type="checkbox"/>
	Papillary carcinoma	<input type="checkbox"/>
	Other	<input type="checkbox"/>
	Not specified	<input type="checkbox"/>
Unknown	<input type="checkbox"/>	
If Other, specify		④
T Staging	TX	<input type="checkbox"/> ⑤
	T0	<input type="checkbox"/>
	Tis	<input type="checkbox"/>

# Mapping SDTM d'une forme CRF non standard

## Exemple 2

**Form: Rhinitis Sinusitis History**  
**Generated On: 06 DEC 2016 07:39:53**

**SANOFI**

*Record these specific medical history items as occurred within the past 2 years.*

*Symptom severity score*

*0 - No symptoms*

*1 - Mild symptoms (symptoms clearly present, but minimal awareness and easily tolerated)*

*2 - Moderate symptoms (definite awareness of symptoms that is bothersome but tolerable)*

*3 - Severe symptoms (symptoms that are hard to tolerate, cause interference with activities or daily living)*

*4 - Unknown*

---

Unique ID MH0001

Medical History Term NASAL CONGESTION

Occurred? Yes   
No

---

Start Date \_\_\_\_\_

Ongoing \_\_\_\_\_

Severity at date of this visit No symptoms   
Mild symptoms   
Moderate symptoms   
Severe symptoms

---

Severity 4 weeks ago No symptoms   
Mild symptoms   
Moderate symptoms   
Severe symptoms   
Unknown

---

Severity 8 weeks ago No symptoms   
Mild symptoms   
Moderate symptoms   
Severe symptoms   
Unknown

# Mapping SDTM d'une forme CRF non standard

---

- **Limites du SDTMIG 3.2:**

- Ne couvre pas tous les sujets
- Sujet à interprétation → différents mappings SDTM
  - SUPPXX?
  - FA?
  - Custom Domain?
    - Pas géré par Pinnacle 21
- Abus du FA



# Mapping SDTM d'une forme CRF non standard

---

- **2 solutions**
  - **Un mapping SDTM standard défini en global**
    - ex: oncology, cancer Diagnosis dans MH et MI pour respectivement l'histologie et le staging, *on aurait pu choisir MH et FAMH*  
**et gérer via la librairie standard SDTM**
  - **Un mapping SDTM défini en spécifique étude**  
**et gérer via un fichier xls de tracking qui répertorie toutes ces formes.**

# Mapping SDTM d'une forme CRF non standard

A	B	C	D	E	F	G
DOMAIN	SDS_FORM_OID	CRF_FORM_NAME	Study	Therapeutic Area	Annotated CRF	
MH/FAMH	MH_PR	Rhinitis Sinusitis History	XXXX	Respiratory System	<a href="#">Yes</a>	
CE	CE_ALLERG	Allergic Reaction : Symptoms	XXXX	Diabetes	<a href="#">Yes</a>	
0 FA	MH_CALC	Increased Calcitonin : family history of thyroid or multiple endocrine neoplasia	XXXX	Diabetes	<a href="#">Yes</a>	
1 FA	FA_CALC_	Increased Calcitonin : Thyroid Examination	XXXX	Diabetes	<a href="#">Yes</a>	
2 FA	CE_PANC	Suspected Pancreatitis : Gastroenterologic date and conclusion	XXXX	Diabetes	<a href="#">Yes</a>	
4 OE	OE_ONC	Ophthalmological Examination - Ocular/visual symptoms	XXXX	Oncology	<a href="#">Yes</a>	
5 OE	OE_ONC	Ophthalmological Examination - Slit lamp - Detailed findings	XXXX	Oncology	<a href="#">Yes</a>	
5 OE	OE_ONC	Ophthalmological Examination - Schirmer test	XXXX	Oncology	<a href="#">Yes</a>	
7 OE	OE_ONC	Ophthalmological Examination – Tonometry	XXXX	Oncology	<a href="#">Yes</a>	

# Mapping SDTM d'une forme CRF non standard

## Exemple 1

Form: Cancer Diagnosis (Solid Tumors) **MHCAT = CANCER DIAGNOSIS**

Generated On: 26 JAN 2017 10:06:32 **MICAT = CANCER DIAGNOSIS**

**MHSCAT = SOLID TUMOR** **MISCAT = SOLID TUMOR**

Date of initial diagnosis **MHSTDTC** **MIDTC**

Histopathology type

- Invasive ductal carcinoma
- Invasive lobular carcinoma
- Tubular carcinoma
- MHTERM** Colloid (mucinous) carcinoma
- Medullary carcinoma
- Papillary carcinoma
- Other
- Not specified
- Unknown

If Other, specify **MHTERM**

T Staging

- TX
- T0
- Tis
- Tis (DCIS)
- Tis (LCIS)
- Tis (Paget's)
- T1

**MIORRES when MITESTCD = STAGINGT**



# Mapping SDTM d'une forme CRF non standard

## Exemple 2

4 - Unknown			
Unique ID	MHSPID	FAREFID	MH0001
Pre-Specified?	MHPRESP=Y	MHOCCUR	Yes <input checked="" type="radio"/> No <input type="radio"/>
Medical History Term	MHTERM	FAOBJ	NASAL CONGESTION
Occurred?	MHPRESP=Y	MHOCCUR	Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/>
Start Date	MHSTDTC		
Ongoing	MHENRTPT		
Severity at date of this visit	FAORRES when FATESTCD = SEV		No symptoms <input type="radio"/> Mild symptoms <input type="radio"/> Moderate symptoms <input type="radio"/> Severe symptoms <input type="radio"/>
	FATEST = Severity		
	FAEVINTX=Current Visit		

# Mapping SDTM d'une forme CRF non standard

---

- **Positionnement interne sur l'interprétation des documents CDISC**
- **Conséquences:**
  - Eviter différents mappings SDTM
  - Gagner du temps au niveau mapping
  - Remonter des formes spécifiques dans la librairie standard

---

# RETOURS D'EXPERIENCE BIOSTATISTICS & PROGRAMMING

# Retours d'expérience B&P

---

- CDISC dès le CRF
- **Sources des données**
  - Avant 2015: données du CRF
  - Après 2015: SDTM hybrid (sans données dérivées) avec CT et CRF annoté
    - Données accessibles plus tardivement
    - Mapping des données CRF en SDTM déjà fait
    - Moins besoins de veille sur les dernières versions CDISC

**=> permet de se consacrer aux données dérivées (SDTM & ADAM) et à l'analyse statistique**

- **Nécessité d'avoir une librairie de Standards robuste**
  - Moins de flexibilité
  - Permet de capitaliser d'un projet à un autre
- **Créateur => Relecteur**

# Questions

---

- **Comment se partager nos problématiques?**
  - Forum Linked'in?
- **CRF Ready for submission**
  - Comment l'implémenter de manière optimale?
- **Retour d'expérience de soumission CT au NCI?**

**Merci pour votre  
attention**

# Back up

# Acteurs du flux de la donnée au sein d'une étude: Set-up

---

- **Data Manager**
  - Dès le protocole, coordonne la collection et validation des données
- **DataBase Designer (DBD)**
  - Créé l'eCRF dans le CDMS
- **Data Steward (Data collection et External Data)**
  - Fait le lien entre l'équipe étude et le groupe CIG, il indique les Standards à suivre et aide à développer les formes / variables spécifiques à l'étude selon les Sanofi CRF golden rules
- **Groupe CT de la CIG**
  - Revoit toutes les CTs non standards pour s'assurer de la compliance CDISC / NCI pour approbation / rejet
- **Metadata Standard Analyste**
  - Coordonne la revue du CRF en impliquant des représentants de toutes les fonctions impliquées dans le flux de la donnée -> vérification compliance CDISC

# Acteurs du flux de la donnée au sein d'une étude: SDTM& ADaM

---

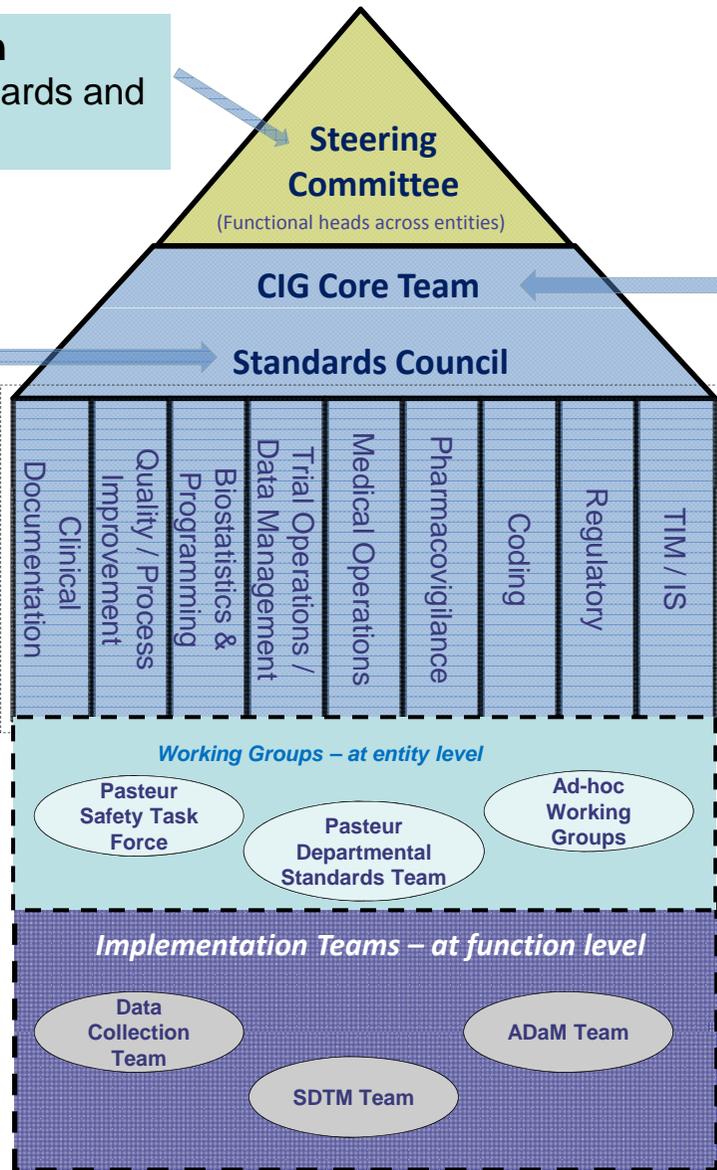
- **Programming Standards Expert (PSE)**
  - Créé le SDTM CRF annoté et les spécifications SDTM
- **Groupe global SDTM**
  - Revoit les variables SDTM non standards
- **Programmeur statistique**
  - Revoit les spécifications SDTM
  - Ecrit les spécifications ADaM et produit les datasets
  - Produit les defines SDTM et ADaM

# Clinical Information Governance Network

Standards **strategic direction**  
Endorsement of defined standards and governance processes

**Standards Council**

- Assess the **impact** of clinical data standards on systems, studies and processes
- **Encourage the use** of clinical data standards in a predictable, transparent, cross-functional forum.
- Ensure that the Clinical Data Standards meet **Sanofi business needs**.



**CIG Core Team**

Data Steward Leaders	Metadata Standard Analyst	Project Manager	CIG Head
----------------------	---------------------------	-----------------	----------

- **Management of Clinical Data Standards**
  - Development
  - Implementation
  - Adherence
  - Maintenance
  - Communication and education.
- **Approves requests**, or in exceptional cases escalates them to the Steering Committee.