

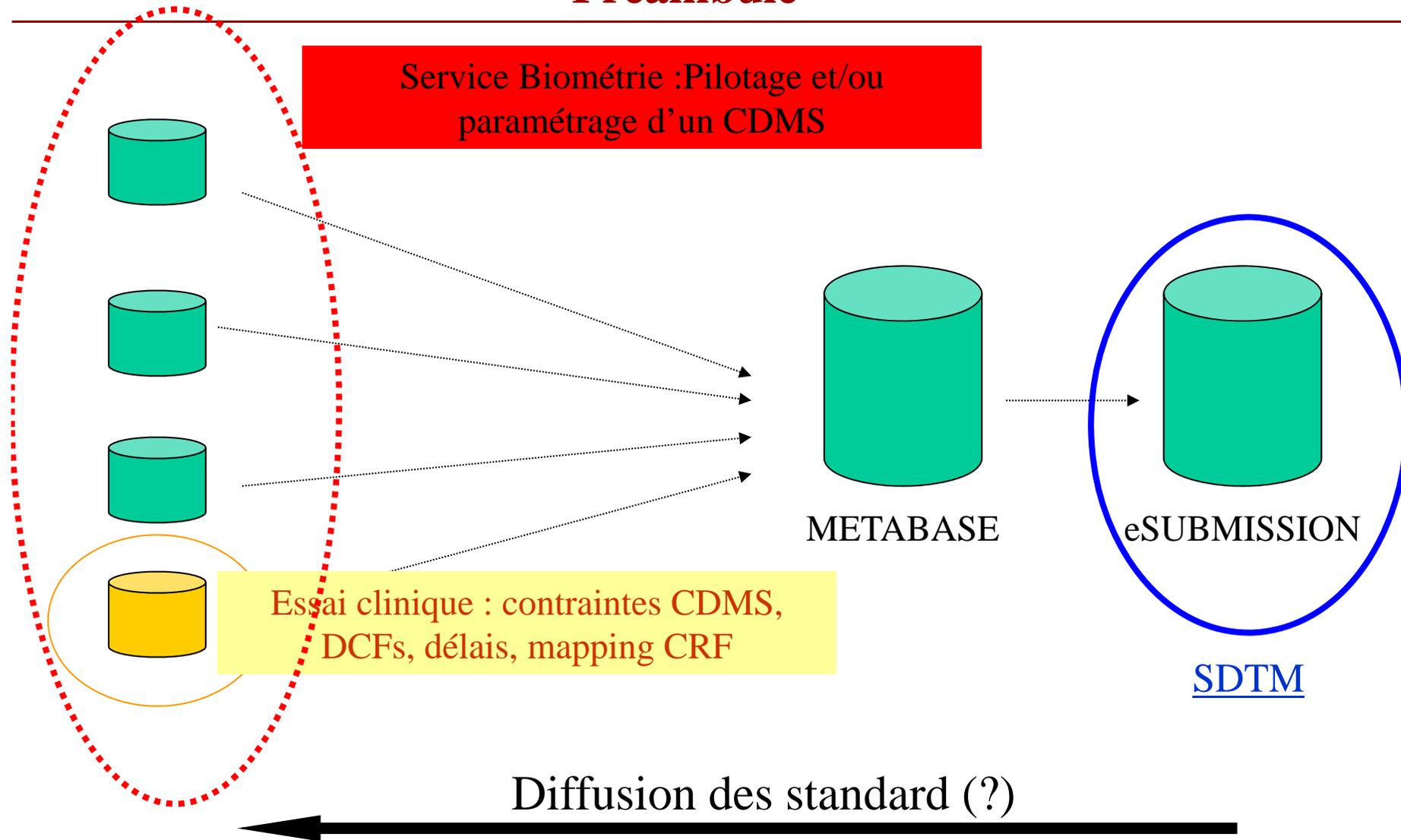


Sommaire

- o 2002-2005 : les jeunes années
- o SDTM version 3 et CDMS
- o Bilan et perspectives chez Pierre Fabre



Préambule





Préambule

SDTM : un moyen mais pas un objectif

Homogénéisation=>automatisation=>rendement

Approche empirique par le mapping des données du CRF

Principe : utiliser une variable du SDTM dès que possible sans que sa définition soit altérée.

Résultats appréciables... mais discutables au sens du respect des standard

Le SDTM, un outil pour le data-management (?)



2002-2005 : les jeunes années

Contexte

Petite structure biométrie, interlocuteurs et CRO multiples, études nombreuses, pas de CDMS, SAS comme outil de travail

Pilotage de la sous-traitance :

- Pourquoi faire?
- comment bien assumer son rôle?

=> Validation de la structure, du plan de tests et gestion de la blind review



2002-2005 : les jeunes années

SDTM versions 1 et 2

Proposer une structure de stockage standard pour les données de tolérance d'une étude clinique.

Les données de tolérance : **12 domaines identifiés, 12 datasets décrits (AE, DEMO, CONMEDS, CD, VITALS, ECG....)**.

Intégration des informations recueillies usuellement : règle des 80%

- o Périmètre d'action restreint
 - o Correspondance CRF/domaines
 - o Flexibilité (structures verticales/horizontales, ajout de variables).
- => Implémentation aisée



2002-2005 : les jeunes années

Les tests de cohérence sont pré-définis et fournis aux prestataires.

Cahier annoté, tests de cohérence et guide DTM sont réunis sur un même document

Pression artérielle / Fréquence cardiaque			
Contrôles			
TABLES : VARIABLE	CONTROLES	STATUT	TEST MIROIR
<u>VITALS:</u> <u>SYSBP</u> <u>DIABP</u> <u>HEART</u>	Chacun des paramètres doit être renseigné.	<u>DCF</u>	
<u>VITALS:</u> <u>SYSBP/SYSBP</u> <u>DIABP/DIABP</u> <u>HEART/HEART</u>	Un résultat hors normes doit faire l'objet d'un avis clinique : 0 = CNS 1 = CS	<u>DCF</u>	
<u>VITALS, CD / AE:</u> <u>SYSBP</u> <u>DIABP</u> <u>HEART</u>	Si un avis clinique est cliniquement significatif alors la pathologie doit être reportée en page 'Pathologies associées' ou 'Evènement indésirables'.	Listing	

Remarques Data Management

La variable VSPQS sera toujours inscrite dans la table, même si la mesure de paramètres vitaux n'est prévue que pour une seule et unique position (valeur par défaut VSPQS=1 pour la position couchée, VSPQS=2 pour la position debout).

Clé de la table VITALS : SUBJID VISIT VSPQS



2002-2005 : les jeunes années

- La validation de la structure de base et des tests est immédiate pour tous les écrans standards.
- Le gain de temps permet une meilleure gestion des données spécifiques de l'étude.
- Editions automatiques de listings (SAS-Af pour le contrôle qualité et la préparation de la Blind Review)

...Pilotage confortable.....et puis vint la version 3 (!).



SDTM et data-management

SDTM V3.X

[VS]

PRESSION ARTERIELLE / FREQUENCE CARDIAQUE

[VITALS]

		COUCHE La P.A. est mesurée après 5 min de décubitus	
		AVIS CLINIQUE	
P.A. Systolique (mmHg) • 90 - 160 P.A.		<input type="checkbox"/> _0	<input type="checkbox"/> _1
P.A. Diastolique (mmHg) • 50 - 95 P.A.		<input type="checkbox"/> _0	<input type="checkbox"/> _1
Fréq. Cardiaque (Puls/min) • 56 - 110 FC		<input type="checkbox"/> _0	<input type="checkbox"/> _1

NE RENSEIGNER L'AVIS CLINIQUE QU'EN CAS DE VALEUR ANORMALE * (en dehors des bornes mentionnées)

Avis clinique : CNS = Cliniquement non significatif
CS = Cliniquement significatif

PRESSION ARTERIELLE / FREQUENCE CARDIAQUE VSCAT

		VSPOS COUCHE La P.A. est mesurée après 5 min de décubitus	
		VALEUR	AVIS CLINIQUE (si valeur hors norme)
VSTEST/VSTESTCD		VSORRES	VSCS
P.A. Systolique (mmHg) VSORRESU (90 - 160 mmHg)		<input type="checkbox"/> _0	<input type="checkbox"/> _1
P.A. Diastolique (mmHg) (50 - 95 mmHg)		<input type="checkbox"/> _0	<input type="checkbox"/> _1
VSORNULO-VSONRHI			
Fréq. Cardiaque (Puls/min) (< 100 Puls/min)		<input type="checkbox"/> _0	<input type="checkbox"/> _1

Avis clinique : CNS = Cliniquement non significatif
CS = Cliniquement significatif



SDTM V3.X

Evolutions et changements

- o Recherche d'un modèle générale pour toutes les données cliniques
- o Approche normalisée systématique
- o Mise en place de règles formelles dans la construction des méta-données



SDTM V3.X

Les domaines sont structurés selon 3 classes :

- **Interventions : CM, EX, SU**

Attributions de traitements / procédures chirurgicales

- **Events : AE, DS, MH**

Evénements indépendants des évaluations planifiées
(concomitants ou antérieurs)

- **Findings : EG, IE, LB, QS, PE, VS**

Evaluations planifiées par le protocole

=> Création de nouveaux domaines essentiellement
dans cette dernière classe.



SDTM V3.X

➤ **4 types de variables :**

Identifier variables (sujet, séquence)

Topic variables (thème : reported term for medical history)

Timing variables (temps, périodes, moment...)

Qualifier variables (grouping (Haematology), synonym (decode), result (values), record (unit))

« *Le sujet **101** présente des **nausées modérées à partir du 6ième jour de l'étude*** »



SDTM V3.X

Selon la classe : variables thématiques et qualificatives

Un panel de suffixes propre à chaque classe:

1/ Les variables thématiques :

Intervention : --TRT : nom du traitement (EXTRT : traitement à l'essai)

Evénement : --TERM : verbatim de l'événement

Résultats : --TESTCD : Nature de la mesure effectuée (max 8digits)

Exemple : EGTESTCD ayant pour modalité QRS/QT etc....

2/ Les variables qualificatives :

--REAS, --TERM, --MODIFY, --DECOD, --ROUTE, etc....



SDTM V3.X

Table 2.2.3: Findings — Topic and Qualifier Variables, One Record per Finding (--TESTCD)

Variable Name	Variable Label	Type	Description
Topic Variable			
--TESTCD	Short Name of Measurement, Test or Examination	Char*	Short character value for --TEST used as a column name when converting a dataset from a vertical format to a horizontal format. The short value can be up to 8 characters. Examples: PLATELET, SYSBP, PR, EYEEXAM.
Qualifier Variables			
--TEST	Name of Measurement, Test or Examination	Char*	Verbatim name, corresponding to the topic variable, of the test or examination used to obtain the measurement or finding. Examples: Platelet Count, Systolic Blood Pressure, PR Interval, Eye Examination.
--MODIFY	Modified Term	Char	If the value of --TEST is modified as part of a defined procedure, then the modified text is placed here.
--CAT	Category	Char*	Used to define a category of related records. Examples: HEMATOLOGY, URINALYSIS, CHEMISTRY, HAMILTON DEPRESSION SCALE, SF36.
--SCAT	Subcategory	Char*	Used to define a further categorization level for a group of related records. Example: DIFFERENTIAL.
--POS	Position of Subject During Observation	Char*	Position of the subject during a measurement or examination. Examples: SUPINE, STANDING, SITTING.
--BODSYS	Body System or Organ Class	Char*	Body System or Organ Class that is involved in an event or measurement from the standard hierarchy. Example: the Primary SOC in MedDRA.
--ORRES	Result or Finding in Original Units	Char	Result of the measurement or finding as originally received or collected.
--ORRESU	Original Units	Char*	Unit for --ORRES. Examples: IN, FT, LB, g, L, g/L.
--ORNRLO	Normal Range Lower Limit-Original Units	Char	Lower end of normal range or reference range for continuous measurements or findings in original units.
--ORNRHI	Normal Range Upper Limit-Original Units	Char	Upper end of normal range or reference range for continuous measurements or findings in original units.



SDTM V3.X : liste des domaines réservés

- AE Adverse Events Events
- AU Autopsy Findings
- BM Bone Mineral Density (BMD) Data Findings
- BX Biopsy Findings
- CM Concomitant Meds Interventions
- CO Comments Special Purpose
- CP Compliance Findings
- DC Disease Characteristics Findings
- DM Demographics Special Purpose
- DR Disease Response Findings
- DS Disposition Events
- DV Protocol Deviations Findings
- DY Diary Data Findings
- EE EEG Findings
- EG ECG Findings
- EX Exposure Interventions
- FH Family History Events
- HU Healthcare Resource Utilization Findings
- IE Inclusion / Exclusion Findings
- IM Imaging Findings
- LB Laboratory Data Findings
- LS Tumor Lesions Identification Events
- LX Tumor Lesions Measurements Findings
- MB Microbiology Findings
- MH Medical History Events
- ML Meal Data Interventions
- NE Neurological Exam Findings
- OM Organ Measurements Findings
- PC PK Concentration Findings
- PE Physical Exam Findings
- PF Pulmonary Function Findings
- PP PK Parameters Findings
- QS Questionnaires Findings
- RE Response Evaluation Findings
- SC Subject Characteristics Findings
- SE Subject Elements Study Design
- SK Skin Test Findings
- SL Sleep (Polysomnography) Data Findings
- SS Signs and Symptoms Findings or Events?
- ST Stress (Exercise) Test Data Findings
- SU Substance Use Interventions
- SV Subject Visits Trial Design
- SZ Seizure Data Findings
- TA Trial Arms Trial Design
- TE Trial Elements Trial Design
- TI Trial Inclusion/Exclusion Criteria Trial Design
- TV Trial Visits Trial Design
- VS Vital Signs Findings
- VX Vaccine Exposure Interventions



SDTM et CDMS

Mise en place de Oracle Clinical
Création de Pierre Fabre Biométrie

Gestion de la Global library (variables/formats) : la créativité est un défaut

Gain attendu à la condition que les objets créés soient re-exploitable

- **Fragments et domaines : utilisation naturelle et recherche des objets facilité (AE%, %DTC...)**
- **Création de variables génériques pour des structures non verticales(-DVG, -NUM, -DTC, -CAT, -NY, -COM)**
- **L'information recueillie est mise en perspective : domaine ZZ pour ce qui semble négligeable, norme ISO pour les dates**



SDTM et CDMS

Les limites à l'utilisation du standard à l'échelle d'une étude

- **Structure normalisée parfois inenvisageable car :**
 - inopérante pour le mapping du CRF**
 - inopérante sur la préparation de la DCF (programmation/présentation)**
 - inopérante pour l'analyse**

- **Noms de variables incompatibles avec les contraintes du CDMS**
(7 voir 6 digits pour Oracle Clinical)

- **Informations non couvertes par le SDTM (avis cliniques...)**



SDTM et CDMS

Exemple : domaine QS [Questionnaires]

Choix de la structure (verticale / horizontale /semi-verticale) selon :

- Hétérogénéité du format des réponses
- Nombre de questions
- Questionnaire patient ou investigateur (recueil des doubles coches / émission de DCFs : QSORRES versus QSC).



SDTM et CDMS

domaine QS [Questionnaires]-Question Group OC

Variable	Type	Rôle	Commentaire
QSCAT	Char	Qualifiant	Nom du questionnaire principal
QSSCAT	Char	Qualifiant	Sous-ensemble du questionnaire
QSTEST	Char	CRF/qualifiant	Libellé de la question (peut tenir lieu de label lors d'une transposition (<40digits))
QSSEQ	<u>Num</u>	Identifiant	Numéro séquentiel (numéro de la question) Utilisable comme suffixe lors d'une transposition SAS
QSSPID	Char	Identifiant	Identifiant alphanumérique de la question (1,2a,2b,3,4a...) Utilisable comme suffixe lors d'une transposition SAS =>QS1, QS2a, QS2b...
QSORRES	Char	Résultat	Non associé à un format. Utilisé pour un questionnaire patient en structure verticale => gestion des doubles coches.
QSC	Char	Résultat	Usuellement associé à un format Utilisé dans tous les autres cas (structure horizontale : duplication de la variable QSC1, QSC2...)
QSN	<u>Num</u>	Résultat	Pour les réponses quantitatives/numériques (structure horizontale : duplication de la variable QSN1, QSN2...)



SDTM et CDMS

Les axes d'améliorations dans notre utilisation des standard

- **Prendre le temps de créer les informations contextuelles des pages d'un CRF (utilisation de variables Topic et Qualifier)**
- **Anticiper la transposition des données (id et idlabel lors d'un proc transpose)**
- **Travailler sur les référents temporels (DTM+STAT) pour que les notions de « délais », « durées » et « jour dans l'étude » accompagnent les dates**
- **Travailler à la formalisation du design de l'essai (tabulation) : trial design model Visites / périodes / bras (en quoi le paramétrage d'une étude sous OC intègre ces notions?).**



Conclusions

Applications des standard

Mesurer les objectifs au sein du département biométrie en séparant ce qui procède d'une logique de soumission de ce qui relève du data-management et de l'analyse.
Qui fait quoi (DTM/STAT)? Jusqu'où?

Le SDTM éligible comme document de référence pour constituer une « Global library » (bibliothèque d'un CDMS) mais il n'est pas un référentiel.

Questions

Versions alphanumérique et numérique formatée d'une variable

Pourquoi ne pas assumer qu'elles co-existent sous une même table ? Séparation actuelle ADAM/SDTM

Mapping des données cliniques : Doit-on créer des variables différentes pour une même information clinique sous prétexte que le format change?

(voir variables temporelles préconisées par le CDASH)

Quid du CDISC dans la jungle des standard?