

## Résumé des consignes – UE : Analyse et mise en forme des données d'essai clinique CDISC SDTM

### A. Objectif général

- Vous jouez le rôle d'un spécialiste des données cliniques dans un laboratoire pharmaceutique.
- Votre mission consiste à analyser et présenter les résultats d'un essai clinique randomisé, en respectant les standards CDISC / SDTM utilisés pour les soumissions réglementaires (FDA, EMA).

- **CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium)** : organisme international qui définit les standards pour structurer, échanger et analyser les données d'essais cliniques.

- **SDTM (Study Data Tabulation Model)** : format normalisé du CDISC utilisé pour organiser les données brutes des essais cliniques avant leur soumission réglementaire.

- **FDA (Food and Drug Administration)** : agence américaine chargée d'autoriser la mise sur le marché des médicaments, dispositifs médicaux et produits alimentaires.

- **EMA (European Medicines Agency)** : agence européenne responsable de l'évaluation scientifique et de l'autorisation des médicaments dans l'Union européenne.

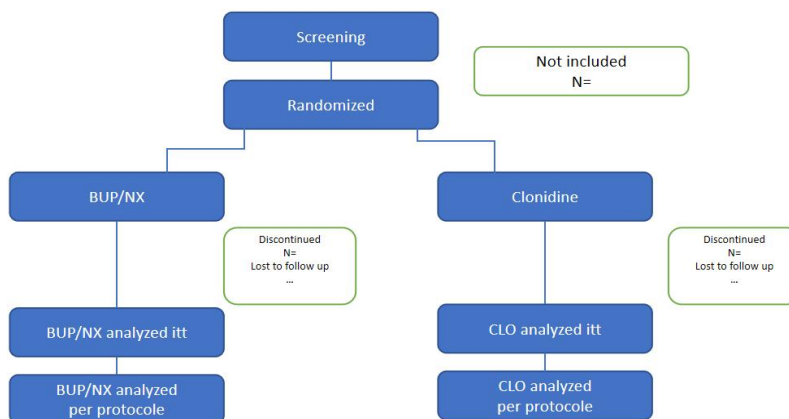
### B. Contenu du travail à produire

Vous devez livrer un **rapport d'analyse statistique complet** comprenant quatre éléments principaux :

#### 1. Flow Chart (flux de patients)

- Représenter le parcours des patients dans l'étude (inclusions, randomisations, pertes de suivi, exclusions, etc.).

- Calculer les effectifs à chaque étape selon le modèle standard CONSORT.



## 2. Tableau 1 : Caractéristiques de base (Baseline Table)

- Décrire la population à l'inclusion, stratifiée par bras de traitement.

- Inclure :

- Données démographiques (âge, sexe, origine ethnique, IMC)
- Antécédents médicaux pertinents
- Paramètres cliniques et biologiques initiaux

- Utiliser des statistiques descriptives adaptées : moyenne  $\pm$  écart-type, médiane [IQR], effectifs et pourcentages.

## 3. Tableau 2 : Résultats d'efficacité et de sécurité

- Présenter le critère principal d'efficacité et les principaux résultats de tolérance/sécurité.

- Inclure :

- Estimations d'effet (ex. différence de proportions, moyenne des changements)
- Intervalles de confiance à 95 %
- Valeurs de p et interprétation statistique (significativité)

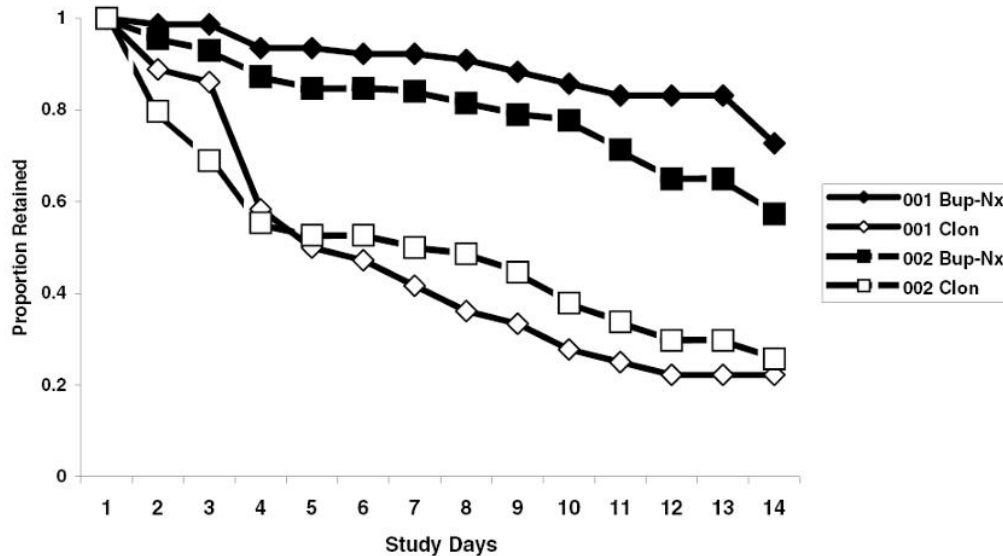
## 4. Figure : Visualisation des résultats

- Créer une figure de qualité publication illustrant l'évolution temporelle du critère principal.

- Style similaire à la **figure 1 de Ling et al.**

Ling et al.

Page 14



**Figure 1.**

Proportion of patients retained over time for the in-patient (diamond symbols) and out-patient (square symbols) protocols as a function of assignment to bup-nx (closed symbols) or clonidine (open symbols)

### **Livrables attendus**

- Code R/Python/SAS commenté pour l'import et le traitement des données SDTM
- Trois éléments formatés selon les standards de publication (Flow chart, Tableau 1, Tableau 2, Figure)
- Interprétation clinique synthétique des résultats

### **Contraintes techniques**

- Utiliser les domaines SDTM pertinents : DM, VS, LB, AE, EX, etc.
- Assurer la traçabilité des transformations de données
- Gérer correctement les données manquantes
- Garantir la reproductibilité et la validation du code et des résultats

### **En résumé synthétique**

Produire un rapport réglementaire complet à partir des données CDISC-SDTM, contenant :

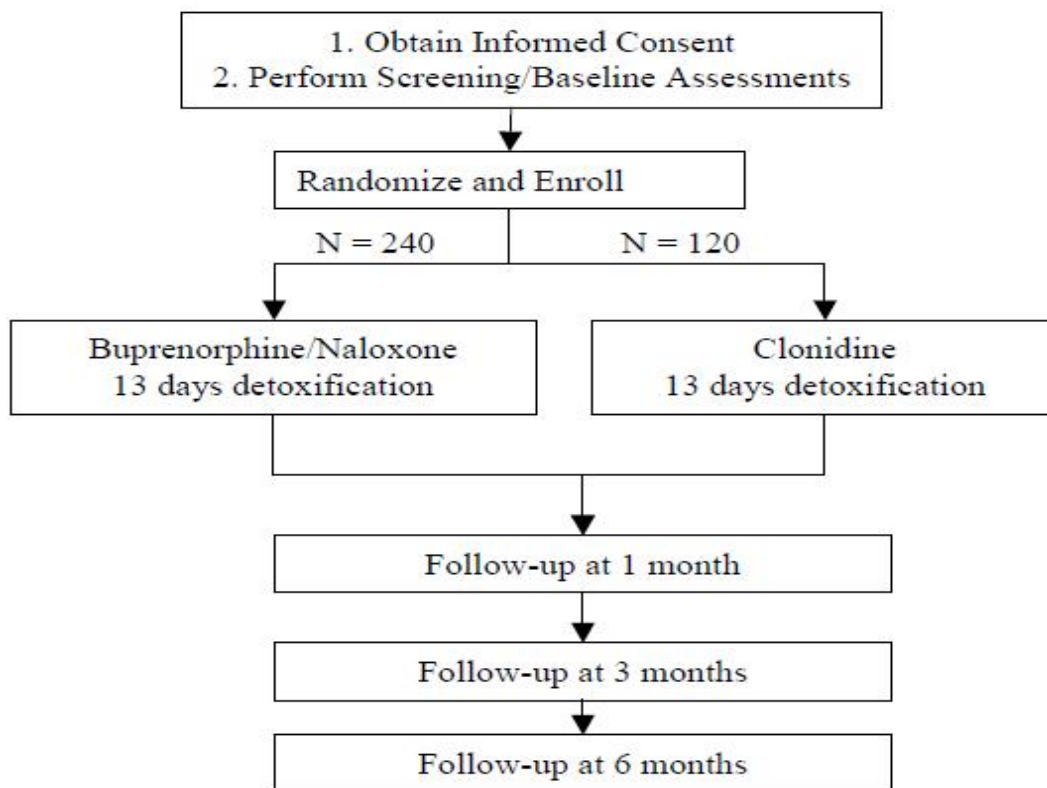
- Un flow chart des patients
- Une table baseline
- Un tableau d'efficacité/sécurité
- Une figure illustrant le critère principal

Accompagné d'un code reproductible et d'une interprétation clinique concise.

## Résumé des sections 2.0 et 3.0 du protocole d'étude ( PDF )

### 2.0 STUDY SCHEMA

Le schéma d'étude décrit le déroulement global du protocole clinique :



1. Consentement éclairé des participants.
  2. Évaluations de sélection et de base (screening/baseline).
  3. Randomisation des participants en deux groupes :
    - Buprenorphine/Naloxone (BUP/NX) : 13 jours de désintoxication.
    - Clonidine : 13 jours de désintoxication.
  4. Suivis post-traitement à 1, 3 et 6 mois pour évaluer les rechutes, les symptômes de sevrage et la satisfaction du traitement.
- Effectif total : 360 patients (240 sous BUP/NX et 120 sous Clonidine).

**En résumé : L'étude compare deux protocoles de désintoxication sur 13 jours avec un suivi à long terme pour évaluer l'efficacité et la tolérance des traitements.**

### 3.0 PROTOCOL SYNOPSIS

#### Objectif

Évaluer l'efficacité clinique de la buprénorphine-naloxone par rapport à la clonidine dans le sevrage des opiacés en hospitalisation courte (13 jours). **L'hypothèse** est que BUP/NX est supérieure à la clonidine pour maintenir l'abstinence, réduire les symptômes de sevrage et limiter l'usage de médicaments d'appoint.

#### Conception de l'étude

- Essai randomisé, ouvert, à groupes parallèles (2:1).
- Tous les patients bénéficient d'un accompagnement psychologique et d'un manuel d'auto-aide.
- Évaluations prévues aux mois 1, 3 et 6 après le début du sevrage.

#### Population étudiée

- 360 patients au total : 240 sous BUP/NX et 120 sous Clonidine.
- Âge  $\geq 15$  ans, diagnostic de dépendance aux opiacés selon le DSM-IV.
- Participants en état de sevrage, motivés et capables de consentir.

#### Critères d'exclusion

Exclusion des patients présentant :

- Maladies graves ou instables.
- Allergies à la buprénorphine, naloxone ou clonidine.
- Troubles psychiatriques aigus ou risque suicidaire.
- Dépendance à d'autres substances nécessitant traitement immédiat.
- Grossesse, allaitement ou participation récente à une autre étude.

#### Interventions

- BUP/NX : administration sublinguale progressive sur 13 jours (4 mg/1 mg  $\rightarrow$  16 mg/4 mg  $\rightarrow$  réduction à 2 mg/0,5 mg).
  - Clonidine : administration orale puis patch transdermique ajusté au poids et à la tolérance.
- Tous les participants bénéficient d'un suivi médical quotidien et de séances de counseling.

#### Durée et sites

Durée totale de participation : 6 mois (13 jours de traitement + 3 visites de suivi).

Recrutement sur environ 30 semaines dans 6 centres cliniques.

#### Évaluations principales

- Sécurité : examen clinique, ECG, biologie, test de grossesse, suivi des effets indésirables.
- Efficacité :
  - Tests urinaires (opiacés, cocaïne, benzodiazépines, etc.)
  - Échelles de sevrage : COWS, ARSW, VAS
  - Questionnaires : ASI Lite, CSQ, SF-36
  - Rétention dans le traitement et satisfaction du patient.

## Résumé du document – Data\_Intro\_2023

### Thème général : De l'idée à la démonstration clinique

Le document explique comment passer d'une hypothèse de recherche à la démonstration de l'efficacité clinique à travers un protocole d'essai et la structuration normalisée des données.

#### 1. Le protocole d'étude

Chaque protocole identifie :

- Un objectif principal et des objectifs secondaires
- Un critère de jugement principal (CJP) et des critères de jugement secondaires (CJS)

Ces éléments guident la collecte des données.

#### 2. Collecte des données

Les données recueillies concernent les caractéristiques et le suivi des patients :

- Bras de traitement : deux modalités → Buprénorphine/Naloxone (BUP/NX) et Clonidine (CLO)
- Date de naissance, poids, taille, statut marital, antécédents médicaux
- Importance de normaliser les formats (ex. JJ/MM/AAAA, unités, décimales, etc.)

#### 3. Problématique

Les études utilisent des formats variés, d'où la nécessité de règles communes pour :

- Harmoniser la collecte et la structuration des données
- Uniformiser les identifiants, moments d'acquisition, types de variables

Solution : adopter les normes CDISC

#### 4. Norme CDISC

Le Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC) établit les standards internationaux pour :

- L'analyse, le reporting et la soumission réglementaire des données cliniques
- L'harmonisation inter-études (FDA, EMA, etc.)

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

#### 5. SDTM (Study Data Tabulation Model)

Standard de soumission des données brutes.

Les données sont organisées par domaines :

- Identifier variables (ID patient, site, etc.)
- Topic variables (type d'observation)

- Timing variables (moment de mesure)
- Qualifier variables (caractéristiques associées)

Permet de regrouper les données selon un modèle structuré, reconnu par les agences réglementaires.

## **6. Limite du format tabulaire (2D)**

Certaines données (ex. antécédents médicaux, traitements chroniques) ne s'intègrent pas bien dans un tableau simple (type Excel).

Utilisation de données "déstackées" pour gérer les valeurs multiples par patient.

## **7. ADaM (Analysis Data Model)**

Complément du SDTM pour les ensembles de données d'analyse.

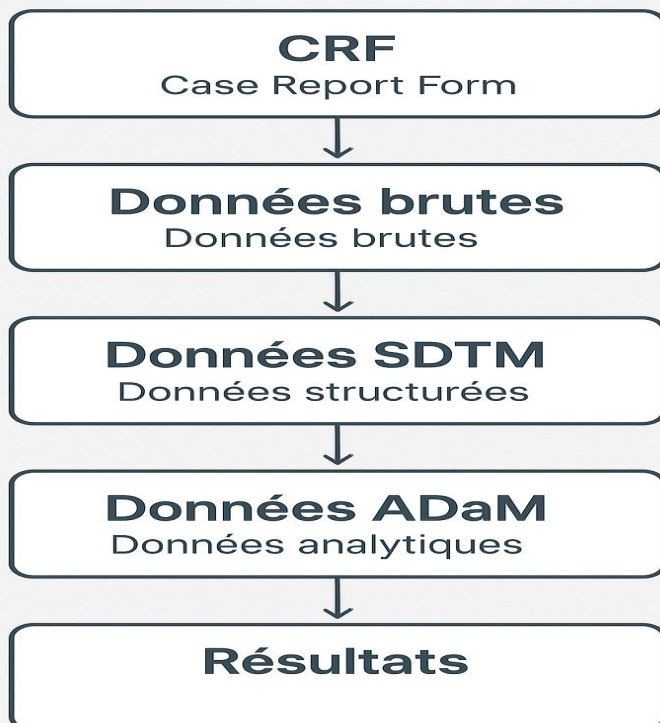
Objectif : simplifier l'analyse statistique (format 2D : une ligne par patient, une variable par colonne).

Source : SDTM → ADaM → résultats

Approche dite "One Proc Away", facilitant la reproductibilité des analyses.

---

## Flow des données





# Guide de compréhension des données CDISC – Étude NIDA CTN-0001

Ce document présente la structure et la signification des fichiers de données cliniques inclus dans le dossier « ascii-data-files NIDA CTN-0001 ». Ces fichiers suivent les standards CDISC (SDTM, ADaM) utilisés pour la soumission réglementaire auprès d'agences comme la FDA ou l'EMA.

## 1 Introduction au CDISC et au SDTM

Le CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium) définit des standards internationaux pour organiser, échanger et soumettre les données des essais cliniques. Le SDTM (Study Data Tabulation Model) structure les données collectées en domaines normalisés (démographie, traitement, effets indésirables, etc.), facilitant l'interprétation et l'audit des études.

## 2 Structure générale des fichiers SDTM

Chaque fichier SDTM correspond à un « domaine » représentant une catégorie de données cliniques. Les fichiers sont souvent fournis au format .xpt (SAS Transport). Les variables clés incluent : - STUDYID : identifiant unique de l'étude - DOMAIN : code du domaine (DM, AE, EX, etc.) - USUBJID : identifiant unique du patient - VISITNUM : numéro de la visite - DTC : date/heure au format ISO8601

Catégorie	Contenu principal	Clé(s)	Variables typiques
Démographie	Sexe, âge, date d'inclusion, bras de traitement	STUDYID, USUBJID	AGE, SEX, ARM, ARMCD
Événements indésirables	Type, gravité, durée	USUBJID, AESEQ	AETERM, AESEV, AESTDT
Exposition	Traitement reçu, dose, durée	USUBJID, EXSEQ	EXTRT, EXDOSE, EXSTDTC
Questionnaires	Scores (COWS, ARSW, VAS)	USUBJID, QSTESTCD	QSTEST, QSORRES, QSDT
Disposition	Inclusion, retrait, fin d'étude	USUBJID	DSTERM, DSDECOD, DSS

## 3 Relations entre les domaines SDTM

Les domaines SDTM sont interconnectés via des identifiants communs. Par exemple : - Les données du fichier EX (traitement) peuvent être associées à celles du fichier AE (effets indésirables) grâce à la variable USUBJID. - Le fichier DS (disposition) permet de savoir si le patient a terminé ou abandonné l'étude. - Le fichier QS (questionnaires) stocke les scores de symptômes liés au sevrage.

## 4 Où trouver les informations clés

Les données principales sont réparties comme suit : - Démographie : DM.xpt - Médicament administré : EX.xpt - Effets indésirables : AE.xpt - Scores d'échelles cliniques (COWS, VAS, ARSW) : QS.xpt - Statut de l'étude pour chaque patient : DS.xpt

## 5 Lecture et exploitation des fichiers SDTM

Ces fichiers peuvent être lus avec plusieurs outils : - SAS : commande LIBNAME XPORT pour importer les .xpt - R : fonction read\_xpt() du package haven - Python : fonction pandas.read\_sas() - Excel : via conversion en .csv Chaque domaine doit être interprété à l'aide de ses métadonnées décrites dans le fichier Define.xml.

## **6■■■ Exemple d'analyse**

Exemple : pour calculer le taux d'effets indésirables de type « Nausea » par traitement, on filtre le fichier AE.xpt sur AETERM = 'Nausea' et on relie les patients au fichier EX.xpt via USUBJID pour identifier le traitement reçu (BUP/NX ou Clonidine).