

## MÁSTER EN MONITORIZACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS Y MEDICAL AFFAIRS

### MODULO 6: BIOMETRÍA Y GESTIÓN DE DATOS

#### Programa 2018

##### Objetivo

Proveer una guía práctica para el diseño y evaluación de aspectos metodológicos y estadísticos en la investigación clínica.

##### Método

Sesiones teóricas con presentación y discusión de casos prácticos. El curso será interactivo.

##### Duración

16 horas teórico-prácticas: 17, 18, 19, y 24 de Abril de 17:30 a 21:30

Presentación oral del trabajo: 17 de Mayo de 17:30 a 21:30

##### Evaluación

Evaluación continuada mediante asistencia a clase y presentación oral de un trabajo obligatorio

##### Profesorado

Alexandre Bernalte

[BERNALTE@clinic.ub.es](mailto:BERNALTE@clinic.ub.es)

Data Manager. Medical Statistics core facility. IDIBAPS. Hospital Clinic Barcelona

José Ríos

[Jose.Rios@uab.es](mailto:Jose.Rios@uab.es)

Coordinator. Medical Statistics core facility. IDIBAPS. Hospital Clínic de Barcelona

Associate Professor. Biostatistics Unit. School of Medicine. Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)

AEMPS Expert

Sandra Serrano

[saserran@clinic.ub.es](mailto:saserran@clinic.ub.es)

Data Manager. Medical Statistics core facility. IDIBAPS. Hospital Clinic Barcelona

Ferran Torres

[Ferran.Torres@uab.es](mailto:Ferran.Torres@uab.es)

Manager. Medical Statistics core facility. IDIBAPS. Hospital Clinic Barcelona

Associate Professor. Biostatistics Unit. School of Medicine. Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)

AEMPS Expert

Member of SAWP (Scientific advice Working Party) and BSWP (Biostatistics Working Party) at EMA

##### Coordinación

José Ríos y Ferran Torres

## MÁSTER EN MONITORIZACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS Y MEDICAL AFFAIRS

### MODULO 6: BIOMETRÍA Y GESTIÓN DE DATOS

#### Material

- Presentaciones
- Recomendaciones editoriales para publicación ensayos clínicos
  - CONSORT Statement y otros
- Recomendaciones reguladoras sobre aspectos metodológicos y estadísticos
  - ICH
  - PtC on methodological / Statistical Issues
- Artículos metodológicos
- Ejemplos: casos prácticos

Ver lista completa al final del programa

#### Plan de trabajo

Temas
<ul style="list-style-type: none"><li>· Presentación del programa: contenido y objetivos</li><li>· Principios y normativas aplicables a la estadística en la investigación clínica.</li><li>· Introducción a la estadística. Base conceptual y aplicación.</li><li>· ¿Para qué sirve y para qué no sirve la estadística?</li><li>· Consideraciones metodológicas generales en el desarrollo clínico: Contexto ámbito y técnicas para evitar sesgos.</li><li>· Análisis de los datos:<ul style="list-style-type: none"><li>• Variables, estadística descriptiva.</li><li>• Hipótesis de trabajo, pruebas de hipótesis e intervalos de confianza.</li><li>• Revisión de la aplicabilidad de las diferentes pruebas estadísticas.</li><li>• Métodos de evaluación de la respuesta: escalas, variables compuestas, medidas subrogadas.</li></ul></li><li>· Predeterminación del tamaño muestral.</li><li>· Definición de las distintas poblaciones de un estudio. Análisis por protocolo, Análisis por Intención de tratar y análisis por intención de tratar modificado.</li><li>· Interpretación de resultados.</li><li>· Introducción a algunos puntos metodológicos clave: Multiplicidad, Subgrupos, análisis multivariante.</li></ul> <p><b>Práctica - Comentario de artículos (mild cognitive impairment example)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>· Objetivos de un ensayo clínico: no-inferioridad, superioridad y equivalencia. Estudios de Bioequivalencia.</li><li>· Planificación y desarrollo de los ensayos. Protocolo, análisis plan y enmiendas. Análisis estadístico. Informe final.</li></ul> <p><b>Práctica – Preparación Trabajo</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>· Gestión de datos:<ul style="list-style-type: none"><li>• Bases de datos</li><li>• Plan de Manejo de datos</li><li>• Estándares CDISC CDASH. Codificación MedDRA, WhoDrug</li><li>• Revisión de datos “Data Blind Review”</li><li>• Cierre base de datos</li></ul></li></ul> <p><b>Sesión Práctica Manejo de Datos</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>· Resolución de dudas</li><li>· Presentación oral del trabajo</li></ul>

## MÁSTER EN MONITORIZACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS Y MEDICAL AFFAIRS

### MODULO 6: BIOMETRÍA Y GESTIÓN DE DATOS

## APÉNDICE

### **Recomendaciones reguladoras sobre aspectos metodológicos y estadísticos**

#### **EMA:**

#### **Biostatistics:**

The European Medicines Agency's scientific guidelines on biostatistics help medicine developers prepare marketing authorisation applications for human medicines.

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000602.jsp&mid=WC0b01ac05807d91a4](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000602.jsp&mid=WC0b01ac05807d91a4)

#### **Guidelines**

- Adjustment for baseline covariates in clinical trials
- Choice of a non-inferiority margin
- Clinical trials in small populations
- Data monitoring committees
- Investigation of subgroups in confirmatory clinical trials
- Missing data in confirmatory clinical trials

#### **Points to consider**

- Application with 1. Meta-analyses; 2. One pivotal study
- Multiplicity issues in clinical trials
- Switching between superiority and non-inferiority

#### **Reflection papers**

- Extrapolation of efficacy and safety in medicine development
- Methodological issues in confirmatory clinical trials planned with an adaptive design
- Need for active control in therapeutic areas where use of placebo is deemed ethical and one or more established medicines are available
- Statistical methodology for the comparative assessment of quality attributes in drug development

#### **ICH guidelines**

- ICH E9 Statistical principles for clinical trials
- ICH E10 Choice of control group in clinical trials

#### **ICH**

- E3 Structure and Content of Clinical Study Reports, URL: [http://www.ich.org/UrlGrpServer.jsr?@\\_ID=475&@\\_TEMPLATE=272#E3](http://www.ich.org/UrlGrpServer.jsr?@_ID=475&@_TEMPLATE=272#E3), last access: 29-03-2012.
- E6 Good Clinical Practice : Consolidated Guideline, URL: [http://www.ich.org/UrlGrpServer.jsr?@\\_ID=475&@\\_TEMPLATE=272#E6](http://www.ich.org/UrlGrpServer.jsr?@_ID=475&@_TEMPLATE=272#E6), last access: 29-03-2012.
- E8 General Considerations for Clinical Trials, URL: [http://www.ich.org/UrlGrpServer.jsr?@\\_ID=475&@\\_TEMPLATE=272#E8](http://www.ich.org/UrlGrpServer.jsr?@_ID=475&@_TEMPLATE=272#E8), last access: 29-03-2012.
- E9 Statistical Principles for Clinical Trials, URL: [http://www.ich.org/UrlGrpServer.jsr?@\\_ID=475&@\\_TEMPLATE=272#E9](http://www.ich.org/UrlGrpServer.jsr?@_ID=475&@_TEMPLATE=272#E9), last access: 29-03-2012.
- E10 Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials, URL: [http://www.ich.org/UrlGrpServer.jsr?@\\_ID=475&@\\_TEMPLATE=272#E10](http://www.ich.org/UrlGrpServer.jsr?@_ID=475&@_TEMPLATE=272#E10), last access: 29-03-2012.

## MÁSTER EN MONITORIZACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS Y MEDICAL AFFAIRS

### MODULO 6: BIOMETRÍA Y GESTIÓN DE DATOS

#### **Recomendaciones de editors de revistas científicas**

##### **All designs:**

- EQUATOR: <http://www.equator-network.org/>

##### **Clinical trials**

- Reporting Clinical Trials CONSORT Statement: <http://www.consort-statement.org/>
- Check-list: <http://www.consort-statement.org/download/Media/Default/Downloads/CONSORT%202010%20Checklist.doc>
- Explicación detallada de los ítems del Check-list con ejemplos: <http://www.consort-statement.org/consort-statement/checklist>
- Flow Diagram: <http://www.consort-statement.org/download/Media/Default/Downloads/CONSORT%202010%20Flow%20Diagram.doc>
- Artículos del CONSORT: <http://www.consort-statement.org/downloads/consort-statement>

##### **Observational Studies**

- The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology: **STROBE** <http://www.strobe-statement.org/>
- Check-lists: <http://www.strobe-statement.org/index.php?id=available-checklists>
  - **cohort, case-control, and cross-sectional studies** [http://www.strobe-statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/checklists/STROBE\\_checklist\\_v4\\_combined.doc](http://www.strobe-statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/checklists/STROBE_checklist_v4_combined.doc)
  - **cohort studies**: [http://www.strobe-statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/checklists/STROBE\\_checklist\\_cohort.doc](http://www.strobe-statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/checklists/STROBE_checklist_cohort.doc)
  - **case-control studies**: [http://www.strobe-statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/checklists/STROBE\\_checklist\\_case-control.doc](http://www.strobe-statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/checklists/STROBE_checklist_case-control.doc)
  - **cross-sectional studies**: [http://www.strobe-statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/checklists/STROBE\\_checklist\\_cross-sectional.doc](http://www.strobe-statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/checklists/STROBE_checklist_cross-sectional.doc)

##### **Others**

- Basic Statistical Reporting for Articles Published in Biomedical Journals: **SAMPL** <http://www.equator-network.org/wp-content/uploads/2013/07/SAMPL-Guidelines-6-27-13.pdf>
- Standard protocols Clinical Trials, SPIRIT Statement: <http://www.spirit-statement.org/>

##### **Series metodológicas/Estadísticas**

- Lancet: <http://ferran.torres.name/download/shared/lancet/index.htm>
- BMJ: **Statistics Notes en páginas de Bland & Altman** (<http://www-users.york.ac.uk/~mb55/pubs/pbstnote.htm>)
- Stroke - Circulation: [http://ferran.torres.name/download/shared/circulation\\_stroke/index.htm](http://ferran.torres.name/download/shared/circulation_stroke/index.htm)
- Academic Emergency Medicine: [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/\(ISSN\)1553-2712/homepage/statistics\\_and\\_research\\_methodology.htm](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/(ISSN)1553-2712/homepage/statistics_and_research_methodology.htm)
- Listas de comprobación para autores, revisores y editores de revistas médicas. Medicina Clínica. Volumen 125, Número Supl.1, 01 Diciembre 2005. URL: <http://www.elsevier.es/es/revistas/medicina-clinica-2/volumen-125/numero-supl1> , last access: 29-03-2012.

##### **Links interesantes de estadística y metodología:**

- Hospital Ramon y Cajal: [http://www.hrc.es/bioest/M\\_docente.html](http://www.hrc.es/bioest/M_docente.html)
- Soc. Esp. de Hipertensión...: <http://www.seh-lelha.org/stat1.htm>
- Fistera estadística: <http://www.fistera.com/material/investiga/>
- Fistera tipos de estudio: [http://www.fistera.com/mbe/investiga/6tipos\\_estudios/6tipos\\_estudios.asp](http://www.fistera.com/mbe/investiga/6tipos_estudios/6tipos_estudios.asp)
- Stephen Senn: <http://www.senns.demon.co.uk/pharmsts.htm>

## MÁSTER EN MONITORIZACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS Y MEDICAL AFFAIRS

### MODULO 6: BIOMETRÍA Y GESTIÓN DE DATOS

- Un. Coruña: [http://dm.udc.es/asignaturas/estadistica2/indice\\_gral.html](http://dm.udc.es/asignaturas/estadistica2/indice_gral.html)
- Un. Zaragoza: <http://ciberconta.unizar.es/docencia/estadistica/>
- Algunos recursos adicionales: <http://ferran.torres.name/resources/>

#### Manejo de datos

- Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC) Operational Data Model. URL: [www.cdisc.org/odm](http://www.cdisc.org/odm) , last access: 29-03-2012.
- Good Clinical Data Management Practice (GCDMP), Version 4, Society for Clinical Data Management, October 2005. URL: <http://www.scdm.org/gcdmp/> , last access: 29-03-2012.
- Ohmann C, Kuchinke W, Canham S, Lauritsen J, Salas N, Schade-Brittinger C, Wittenberg M, McPherson G, McCourt J, Gueyffier F, Lorimer A, Torres F, Working Group On Data Centres E. Standard requirements for GCP-compliant data management in multinational clinical trials. *Trials*. 2011 Mar 22;12(1):85. [Epub ahead of print] doi:10.1186/1745-6215-12-85
- Kuchinke W, Ohmann C, Yang Q, Salas N, Lauritsen J, Gueyffier F, Leizorovicz A, Schade-Brittinger C, Wittenberg M, Voko Z, Gaynor S, Cooney M, Doran P, Maggioni A, Lorimer A, Torres F, McPherson G, Charwill J, Hellström M, Lejeune S. Heterogeneity prevails: the state of clinical trial data management in Europe - results of a survey of ECRIN centres. *Trials*. 2010;11:79.
- EMA/INS/GCP/600788/2011. Reflection paper on the use of interactive response technologies (interactive voice/web response systems) in clinical trials. Draft. URL: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000136.jsp&mid=WC0b01ac05800296c4&jsenabled=true#](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000136.jsp&mid=WC0b01ac05800296c4&jsenabled=true#) , last access: 29-03-2012.
- EMA/INS/GCP/454280/2010. Reflection paper on expectations for electronic source data and data transcribed to electronic data collection tools in clinical trials. URL: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000136.jsp&mid=WC0b01ac05800296c4&jsenabled=true#](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000136.jsp&mid=WC0b01ac05800296c4&jsenabled=true#) , last access: 29-03-2012.
- EMEA/505620/2007. Draft reflection paper on expectations for electronic source documents used in clinical trials. URL: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000136.jsp&mid=WC0b01ac05800296c4&jsenabled=true#](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000136.jsp&mid=WC0b01ac05800296c4&jsenabled=true#) , last access: 29-03-2012.