

Integrierte klinische Datenbank in CDISC Standard: Erfahrungen und Tipps

Georg Comes
Merz Pharmaceuticals GmbH -
Corporate Biometrics
Eckenheimer Landstrasse 100
60318 Frankfurt am Main
georg.comes@merz.de

Zusammenfassung

Im Laufe eines Lebenszyklus eines Medikamentes müssen viele Daten bezüglich der Medikamentensicherheit an Behörden gemeldet werden. Um solche Daten schnell im Zugriff zu halten oder bei der FDA einzureichen, sind die Sicherheitsdaten aller zulassungsrelevanten Studien in einer integrierten klinischen Datenbank gesammelt. Damit auch in Zukunft behördliche Anforderungen oder neue Zulassungen erfüllt werden können, sind die Studiendaten nach CDISC Standards zusammengeführt.

Leider ist die Standardisierung nach CDISC nicht immer eindeutig, welche Daten in welcher Domäne und Variablen wie abgebildet werden. Und auch die FDA hat einige zusätzliche Anforderungen, die erfüllt werden sollten, um keine Zurückweisung einer Zulassung zu erhalten. Daher gibt es einige Dinge zu beachten, um eine solche integrierte klinische Datenbank erfolgreich aufzubauen und zu pflegen.

Schlüsselwörter: Integrierte klinische Datenbank (ICDB), Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC), Study Data Tabulation Model (SDTM), Analysis Data Model (ADaM)

1 Integrierte klinische Datenbank

Neue Arzneimittel müssen für eine oder mehrere Indikationen ihre Wirksamkeit und Verträglichkeit unter Beweis stellen. Dazu werden vom pharmazeutischen Hersteller klinische Studien durchgeführt und bei den verantwortlichen Behörden zur Beurteilung vorgelegt. Ein Schwerpunkt dieser Beurteilung ist vor allem die indikationsübergreifende dosisabhängige Medikamentensicherheit.

Dazu haben wir die Sicherheitsdaten aller zulassungsrelevanten Studien in einer integrierten klinischen Datenbank (ICDB) gesammelt, studienübergreifend ausgewertet und die Ergebnisse in der sogenannten Integrated Summary of Safety (ISS) bei den Behörden vorgelegt. Für eine Einreichung bei der US Food and Drug Administration (FDA) oder der Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) in Japan reicht die Vorlage der Ergebnisberichte in der Regel nicht aus, dort müssen auch die Studiendaten mit eingereicht werden. Damit dies nicht irgendwie geschieht, haben sich die einzelnen Behörden und die pharmazeutische Industrie auf Standardisierungen für diese Einrei-

chungen geeinigt. Als ein wesentlicher Teil dieser Standardisierung neben den vorgeschriebenen Einreichungsmodulen entwickelte das Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC) eine Reihe von offenen Standards für den plattform-unabhängigen Austausch von Daten aus klinischen Studien.

2 Historie

Merz Pharmaceuticals GmbH hatte für eine Substanz von September 2010 bis April 2012 eine erste Version einer integrierten klinischen Datenbank mit den sicherheitsrelevanten Daten von ca. 4000 Patienten aus 21 Studien der Phasen I – IV und 4 Indikationen aufgebaut. Die Betreuung dieser Datenbank obliegt der Abteilung Corporate Biometrics. Mittlerweile sind wir bei Version 4 angekommen mit mehr als 6000 Patienten aus 27 Studien und haben Einreichungen beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und der FDA und etliche weitere Behördenanfragen aus dieser Datenbank unterstützt. Die Erstellung dieser Version startete im September 2016 und wird Ende April 2017 mit der Lieferung der ADaM Datensätze finalisiert sein. Durch die immer weiter verbesserten Prozesse und Standards für unsere klinische Studien und die integrierte Datenbank konnten wir die Bearbeitungszeiten von fast 2 Jahren auf etwas mehr als ein halbes Jahr verkürzen.

Diese Erfahrungen und einige wertvolle Tipps soll nun an alle diejenigen weitergeben werden, die erst am Aufbau einer solchen Integrierten klinischen Datenbank stehen.

3 Erfahrungen und Tipps

3.1 Mitarbeiter und Kenntnisstand

Bei der 1. Version mussten 21 Studien aus unterschiedlichsten Datenbanken unter einen Hut gebracht werden – sprich in SDTM Datensätze transformieren.

Um dies zu bewerkstelligen, mussten wir, damals noch CDISC Neulinge, uns zunächst die erforderlichen Kenntnisse der SDTM und ADaM Datenstrukturen aneignen. Leider haben wir zu diesem Zeitpunkt die Komplexität der ganzen Standardisierung unterschätzt und die einzelnen Aufgaben der SDTM und ADaM-Erstellung aufgeteilt und auch die Teilnahme an CDISC Schulungen als nicht zwingend erforderlich erachtet. Doch die weitere Entwicklung der integrierten Datenbank hat gezeigt, dass Schulungen extrem hilfreich sind und vor allem den Vorteil haben, dass alle an der Betreuung der Datenbank beteiligten Mitarbeiter den gleichen Kenntnisstand erhalten.

Daher möchte ich folgende Empfehlungen geben:

- Schulungen zur Erstellung von SDTM und ADaM sind sehr empfehlenswert,
- gleicher Kenntnisstand über CDISC Standards der an der Erstellung beteiligten Mitarbeiter ist unbedingt erforderlich, damit z.B. auch Urlaubs-Vertretungen übernommen werden können,

- es ist überaus vorteilhaft, wenn einer oder mehrere Mitarbeiter die zu integrierenden Studien kennen, um studienspezifische Besonderheiten zu kennen und damit leichter berücksichtigen zu können,
- ein Studiendaten-Standardisierungsplan erleichtert die Übersicht über die zu integrierenden Daten.
- Im Zulassungszeitraum eines Arzneimittels kommen immer wieder z.B. wegen Indikationserweiterungen oder neuen Behördlichen Anforderungen neue Daten hinzu. Dazu ist es von erheblichem Vorteil, ein Stammpersonal zum Aufbau und zur Betreuung einer solchen Datenbank aufzustellen:

ICDB-Administrator

- verantwortlich für Aufbau und weitere Betreuung der ICDB, d.h.
- legt Standards fest, SDTM Version, CT Version, ADaM Version, Datenbeschreibungen
- verantwortlich für termingerechte Lieferung der Analysedaten
- verantwortlich für Anforderung zusätzlicher Ressourcen, z.B. Unterstützung durch erfahrene Contract Research Organization (CRO)
- verantwortlich für Aufbau des Datenteils im Zulassungsdossier (FDA, PMDA), define.xml, Reviewer's Guides, Core Programs
- verantwortlich für die Qualität der Daten (Validierung, QC)

ISS-Biostatistiker

- definiert Anforderungen an die integrierte klinische Datenbank, d.h.
- erstellt den statistischen Analyseplan (SAP) z.B. für die Integrated Summary of Safety (ISS)
- bestimmt die zu integrierenden Studien und Daten
- verantwortlich für die statistische Auswertung
- mitverantwortlich für den (ISS) Bericht

SAS Programmierer

- programmieren und validieren die SDTM und ADaM Datensätze
- unterstützen bei der Erstellung von Datenbeschreibungen und Studienstandardisierungen
- betreuen ggf. eine unterstützende CRO

Recoding Officer

- Rekodierung der medizinischen Terme aus den unerwünschten Ereignissen, Vorerkrankungen, Begleitmedikationen und -therapien, um sie auf ein einheitliches, aktuelles Dictionary zu kodieren

Seit der Version 3 besteht das Team bei Merz aus 5 Mitarbeitern, dem ICDB Administrator, dem ISS Biostatistiker, 2 SAS Programmierern und dem Recoding Officer.

3.2 Aufbau und Pflege einer ICDB

Um nun eine ICDB in angemessenem Zeitrahmen aufbauen oder erweitern zu können, sollten zunächst folgende essentielle Fragen geklärt werden:

3.2.1 Was will ich mit der ICDB?

Es ist dringend zu empfehlen, im (ISS) SAP wesentliche Standardanalysen und die zugehörigen Standard-Analysedaten zu definieren, die einen Grundstock für Analysen der meisten (An-) Fragen legen. Für spezielle Analysen müssen diese Standard-Analysedaten dann noch entsprechend angepasst bzw. erweitert werden.

Werden Zulassungen z.B. bei der FDA eingereicht, sollten die Daten und Programme den regulatorischen Anforderungen genügen, z.B. SDTM, ADaM, define.xml, Study Data Reviewer's Guide (SDRG), Analysis Data Reviewer's Guide (ADRG), Verlinkungen. In diesem Fall sollten zumindest der ICDB Administrator und alle SAS Programmierer über ausreichende Kenntnisse der CDISC Standards und der für die Abteilung relevanten regulatorischen Anforderungen verfügen.

Unsere Erfahrungen haben gezeigt, dass es nicht genügt, einzelne ‚Spezialisten‘ im Team zu haben, im Gegenteil, ein nahezu einheitlicher Kenntnisstand ist von enormem Vorteil, auch im Hinblick auf Urlaubsvertretungen.

3.2.2 Welche Studien und welche Daten sollen integriert werden?

Es ist von wesentlicher Bedeutung für den Aufwand der Integration einer Studie, in welchem Format die Daten vorliegen. Sind diese bereits im CDISC Datenmodell SDTM vorhanden, ist es wesentlich einfacher, die ‚alten‘ SDTMs auf den neuen Stand zu bringen, als Studien aus irgendeiner Studiendatenbank in SDTM Datensätze zu transferieren.

Wichtig ist auch festzulegen, welche Daten integriert werden sollen. Für eine ISS Analyse werden z.B. nur Sicherheitsdaten und zur Charakterisierung der Schwere der Grunderkrankung nur die Baseline-Werte des Hauptzielparameters oder einer Skala benötigt. Dann müssen nicht alle Wirksamkeitsparameter bzw. Skalen und auch keine Werte nach Baseline integriert werden. Oder gerade der Datensatz mit den Labortests wird recht groß. Oftmals wurden von einigen Laboren in der Vergangenheit standardmäßig Labortests durchgeführt, auch wenn diese laut den Prüfplänen nicht vorgesehen waren. Daher ist es durchaus sinnvoll, genau zu überlegen, welche Labortests sich im Laufe der Entwicklung des Medizinproduktes als für die Substanz klinisch relevante Laborparameter erwiesen haben und in die ICDB aufgenommen werden.

Wenn nicht alle Studien einem oder mehreren Mitarbeitern aus dem ICDB Team bekannt sind, ist es notwendig, die entsprechenden Dokumente der Studie wie Prüfplan, SAP, Studienbericht und ggf. die Programme für die Analysedaten bzw. die statistische Auswertung genau zu studieren und Besonderheiten entsprechend zu dokumentieren.

Weiterhin ist eine Abschätzung des Aufwandes bezüglich der eigenen Personalstärke als auch der Anzahl und Komplexität der neu zu integrierenden Studien erforderlich, um ggf. Teile der Erstellung der ICDB an eine CRO weiterzugeben.

3.2.3 Was hat noch zur Verkürzung der Bearbeitungszeit beigetragen?

Standardisierungen im Bereich der klinischen Studien:

- Standardmodule für die Patientenfragebögen aus Papier als auch elektronisch (z.B. Demografie, Adverse Events, Medical History, Concomitant Medications, ECG, Vital Signs)
- Erzeugung von CDASH Daten
- Standard Tables, Figures, Listings für die statistische Auswertung
- Standard-Regeln für treatment emergent AEs, Previous/Concomitant Medications/Therapies
- Standard Verzeichnisstruktur für Studien
- Standard-Datenbeschreibungen für SDTM und erweiterbare Controlled Terminology

Standardisierungen im Bereich der ICDB:

- Erstellung und Validierung (Doppelprogrammierung) der SDTM und ADaM Datensätze durch ‚Preferred-Partner‘ CRO (Vorteile: hohe Programmierressourcen bei CRO, hat bereits Erfahrung mit der ICDB)
- Arbeitsanweisung zur Betreuung der ICDB mit Unterstützung durch CRO, gibt Sicherheit im Prozess, Vorgaben werden eingehalten
- Standard-Verzeichnisstruktur
- Standard ICDB Beschreibungen SDTM und ADaM
- Standardprozess zur Rekodierung der medizinischen Terme für AE, CM, PR und MH
- Standardprogrammpool für interne Qualitätskontrolle

Bei der ICDB Version 4.0 werden nun 6 neue Studien integriert und gleichzeitig die bestehende ICDB von SDTM IG 3.1.2 auf SDTM IG 3.2 umgestellt. Um dies in der kurzen Zeit von 8 Monaten zu erreichen, hat vor allem der Umstand beigetragen, dass sowohl die Daten der bestehenden ICDB als auch die neuen Studien in CDISC Datenformat SDTM vorliegen und die Programmierung der neuen Version von der CRO erstellt wird, die bereits die vorige Version erstellt hatte.

Damit die CRO dies alles umsetzen kann, erstellten wir zu Beginn unsere ICDB Datenbeschreibungen für SDTM und ADaM, welche sowohl die integrierten Studien und die Modelle der entsprechenden CDISC Implementation Guides SDTM und ADaM enthalten als auch die Umsetzungen des ISS SAPs und der Studienstandardisierungen in Form von eventuellen Datenkorrekturen, Ersetzungsstrategien, Methoden zur Berechnung neuer Variablen oder Gruppierungsvariablen, Regeln für Controlled Terms und deren Zuordnungen, spezielle behördliche Anforderungen. Und von diesen speziellen Anfor-

derungen gibt es z.B. von der FDA einige (siehe auch Study Data Technical Conformance Guide, Section 4.1.4.1):

- Baseline Flags für Laborergebnisse, Vital Signs, ECG, etc., sollen in SDTM stets vorhanden sein und falls nicht im CRF angegeben, dann sollen die Flags berechnet werden.
- Die Variable EPOCH sollte in alle Datensätze mit klinischen Beobachtungen integriert werden (z.B. Adverse Events, Laboratory, Concomitant Medication, Exposure, Vital Signs).
- Wenn in einem Datensatz Start- und/oder Enddatum gegeben sind, soll auch die entsprechende Variable des Studien-Start- und/oder -End-Tages (--DY, --STDY, --ENDY) berechnet werden.
- Für randomisierte, aber unbehandelte Patienten sollen die Variablen ARM und ARMCD entsprechend gefüllt werden, ACTARM und ACTARMCD sollen dagegen leer bleiben (dagegen SDTM IG 3.2: ACTARM= “Not Treated”).

3.2.4 Kann man bei Standardisierung der Studiendaten die Integration automatisieren?

Wir haben die Erfahrung gemacht, dass es durchaus sinnvoll ist, sowohl für die Erstellung, als auch für die Validierung oder Qualitätskontrolle der SDTM und ADaM Datensätze einen Grundstock von SAS Programmen und/oder SAS Macros zu für sich wiederholende Aufgaben oder Standard-CRF Module zu pflegen.

Allerdings gilt auch hier: jede Studie ist trotz Standardisierung irgendwie anders und jeder Prüfarzt hat auch nach ausführlichem Studium des Prüfplanes und des CRFs manchmal andere Interpretationen als der Sponsor.

Ebenso entwickelt CDISC weiter neue Versionen der SDTM und ADaM Implementation Guides für die Controlled Terminology gibt es jedes Quartal neue Versionen und mittlerweile gibt es zahlreiche User Guides für verschiedenste therapeutische Anwendungsgebiete (Therapeutic Area User Guides, TAUG).

Es ist zwar nicht zwingend erforderlich, immer nach den aktuellsten Standard-Vorgaben zu arbeiten, aber auf längere Sicht ist nach meinen Erfahrungen eine Automatisierung durch ständige gewollte oder ungewollte Abweichungen von festgelegten Standards nicht realisierbar, im Gegenteil müssen oftmals Anpassungen an den Programmen vorgenommen und validiert werden.

3.3 Qualitätskontrolle

Werden die Daten der ICDB für eine Arzneimittelzulassung oder Indikationserweiterung bei der FDA eingereicht, sollten neben der bereits erwähnten Validierung durch doppelte Programmierung und/oder interne Qualitätskontrolle weitere Validierungschecks gemacht werden. Hierzu bietet sich der Pinnacle 21 Validator an, der sowohl strukturelle Checks der SDTM und ADaM Daten durchführt als auch die Daten auf Plausibilität oder eine korrekte Kodierung der medizinischen Terme prüft. Besteht trotz dieser Maßnahmen weiterhin Unsicherheit, kann eine Testeinreichung der Daten bei der CDER eData group durchgeführt werden. Dazu ist es hilfreich, die zu den SDTM und ADaM gehörigen Datenbeschreibungen (define.xml) und die entsprechenden Reviewer's Guides erstellt zu haben und mit einzureichen. Nach ca. 3 Monaten erhält man die Kommentare und Empfehlungen der eData group und kann diese dann noch für die finale Einreichung berücksichtigen.

4 Zusammenfassende Empfehlungen

Die wichtigsten Tipps nochmals als Zusammenfassung:

- SDTM und ADaM geschultes „Stammpersonal“ betreut die ICDB
- Kenntnis der zu integrierenden Studien erleichtert die Integration
- Standardisierung bei Studien, soweit möglich: CRF, Analysen, SDTM
- Erstellung einer Arbeitsanweisung für eine ICDB: gibt für alle Sicherheit im Prozess, Vorgaben werden eingehalten
- Erstellung eines Study Data Standardization Plan
- Auswahl der zu integrierenden Daten und weglassen, was nicht benötigt wird
- Erstellung ICDB Beschreibungen SDTM und ADaM, beschreibt die Daten der ICDB und die Umsetzung des SAP in den ADaMs, erleichtert die Erstellung der Reviewer's Guides
- Kenntnis der relevanten Behördenanforderungen für die Einreichung, z.B. Abweichungen von CDISC
- Bei Personalknappheit oder engen Zeitvorgaben frühzeitig Unterstützung anfordern (erfahrene CRO, Preferred Partner)
- Validierung, bei externer Unterstützung zusätzliche interne Qualitätskontrolle, Pinnacle 21 Validator
- vollständige Automatisierung nicht machbar, leicht anpassbare SAS Standardprogramme oder SAS Makros sind aber durchaus sinnvoll
- Standardprozess zur Rekodierung der medizinischen Terme für AE, CM, PR und MH
- bei Unsicherheit bzgl. der Daten, Testeinreichung bei der CDER eData Group

5 Weiterführende Links

CDISC

SDTM: <https://www.cdisc.org/standards/foundational/sdtmig>

ADaM: <https://www.cdisc.org/standards/foundational/adam>

Vorlage SDTM Reviewer's Guide (SDRG):

<http://www.phusewiki.org/wiki/index.php?title=SDRG>

Vorlage ADaM Reviewer's Guide (ADRG):

http://www.phusewiki.org/wiki/index.php?title=Analysis_Data_Reviewer%27s_Guide

Vorlage Study data standardization plan (SDSP):

[http://www.phusewiki.org/wiki/index.php?title=Study_Data_Standardization_Plan_\(SDSP\)](http://www.phusewiki.org/wiki/index.php?title=Study_Data_Standardization_Plan_(SDSP))

Pinnacle 21:

<https://www.pinnacle21.com>

FDA

CDER edata group: cder-edata@fda.hhs.gov

Study Data Technical Conformance Guide:

<http://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/DataStandards/StudyDataStandards/UCM384744.pdf>

Electronic Common Technical Document (eCTD):

<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/ElectronicSubmissions/ucm153574.htm>

Study Data Standards Resources:

<http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/StudyDataStandards/default.htm>