



KSFE 2002  
Dortmund, 1. März 2002

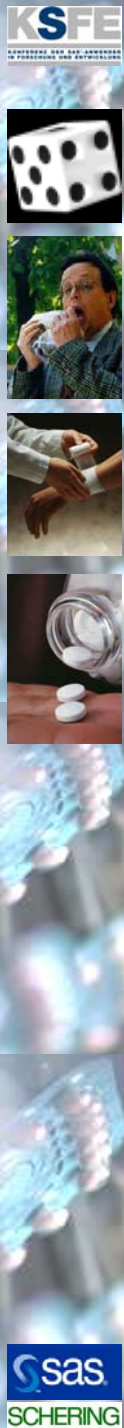
# eRandom

das SAS®-Produkt für Randomisierungen in F&E unter  
GCP- (Good Clinical Practice) Anforderungen

Eine gemeinsame Entwicklung von  
SAS Deutschland und der Schering AG

Hannes-Friedrich Ulbrich  
Schering AG, Berlin

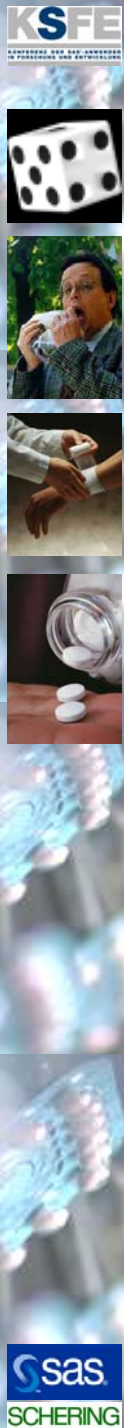




## Einführung

- Randomisierung  
(pseudo-)zufällige Zuordnung von  
Versuchsbedingungen zu Versuchseinheiten
  - Durchführung einer Randomisierung
    - Würfel
    - Zufallszahlen: - Tabellen
    - - Generator
    - PROC PLAN
  - Anforderungen im Umfeld klinischer Prüfungen
    - Behördensicht
    - Informatikers Sicht
    - Biometrikers Sicht
- ⇒ Übersicht über das SAS®-Produkt **eRandom**





## Entwicklungspartnerschaft

- Randomisierung bei Schering
  - Eigenentwicklungen (Anfang der 80er und Mitte der 90er Jahre)
  - Umfeldänderungen (IT, Prozesse) - was nun?
  - Inhouse Entwicklung oder Kaufsoftware?
  - Analyse (Markt / pers. Gespräche): nichts adäquates
- Partnerschaft mit Marktführer
  - SAS Deutschland
    - Applikations-know how
      - Entwicklung
      - Maintenance & Support
    - Marktkompetenz
  - Schering
    - Randomisierungs-know how
    - Entwicklungspartner
    - Erstkunde



## Entwicklungspartnerschaft

- Randomisierung bei Schering
  - Eigenentwicklungen (Anfang der 80er und Mitte der 90er Jahre)
  - Umfeldänderungen (IT, Prozesse) - was nun?
  - Inhouse Entwicklung oder Kaufsoftware?
  - Analyse (Markt / pers. Gespräche): nichts adäquates
  
- Partnerschaft mit Marktführer
  - SAS Deutschland
    - Applikations-know how
      - Entwicklung
      - Maintenance & Support
    - Marktkompetenz
  - Schering
    - Randomisierungs-know how
    - Entwicklungspartner
    - Erstkunde

**SAS Professional Services**

**Projektleiter: S. Smialowski**

**Projektleitung & IT:**

K. Holzapfel

**Biometrie: H.-F. Ulbrich**



## Anforderungen: Informatiker

- Innovative Architektur und Tools (modular, Web, Java)
- Konfigurierbares System
  - I/O Schnittstelle(n) zu Fremdsystem(en)
  - Administration
  - Nutzer
- Zugriffe (Intranet, Extranet, Internet)
  - Rollenbasiertes Sicherheitskonzept
  - Typische, global agierende Strukturen firmenintern:  
EU (4), US (2), J (2)
  - extern (adaptive Randomisierungsdesigns):  
IVRS, CRO, andere Dienstleister
- 24 h Erreichbarkeit
- Archivierung



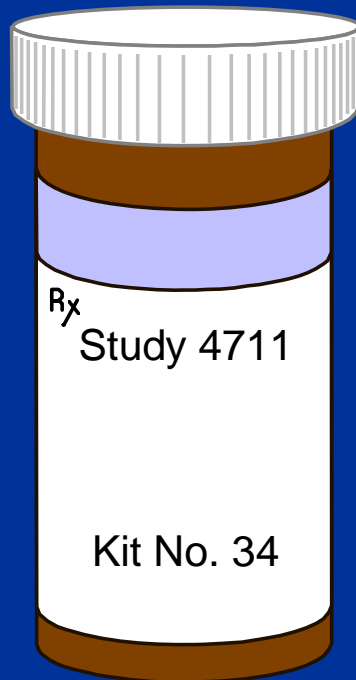
## Anforderungen: Umfeld



- Gewährleistung von Behörden- und Guidelineforderungen
  - Verblindung des Biometrikers
  - Auditierbarkeit
    - u.a. lokale Zeit des Nutzers + Server-Zeit
  - Wiederholbarkeit der Randomisierung unter Auditbedingungen
- Sicherheitsaspekt:
  - Arzneimittelsicherheit
  - kontrollierte Einzelfall-Entblindung
- Prüfpräparate-Service:
  - Rückstell-Muster
  - Daten-Integration



## Anforderungen: Umfeld

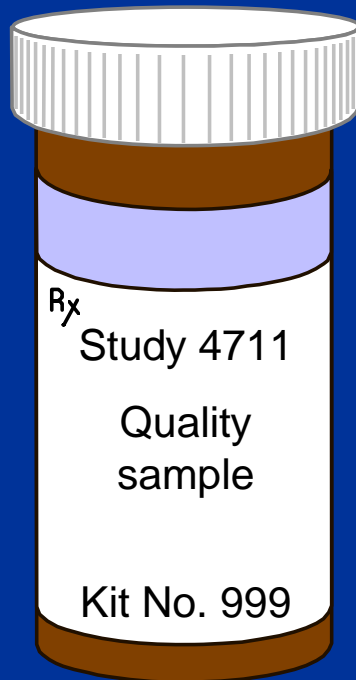


- Gewährleistung von Behörden-und Guidelineforderungen
  - Verblindung des Biometrikers
  - Auditierbarkeit
    - u.a. lokale Zeit des Nutzers + Server-Zeit
  - Wiederholbarkeit der Randomisierung unter Auditbedingungen
- Sicherheitsaspekt:
  - Arzneimittelsicherheit
  - kontrollierte Einzelfall-Entblindung
- Prüfpräparate-Service:
  - Daten-Integration
  - Rückstell-Muster





## Anforderungen: Umfeld



- Gewährleistung von Behörden-und Guidelineforderungen
  - Verblindung des Biometrikers
  - Auditierbarkeit
    - u.a. lokale Zeit des Nutzers + Server-Zeit
  - Wiederholbarkeit der Randomisierung unter Auditbedingungen
- Sicherheitsaspekt:
  - Arzneimittelsicherheit
  - kontrollierte Einzelfall-Entblindung
- Prüfpräparate-Service:
  - Daten-Integration
  - Rückstell-Muster

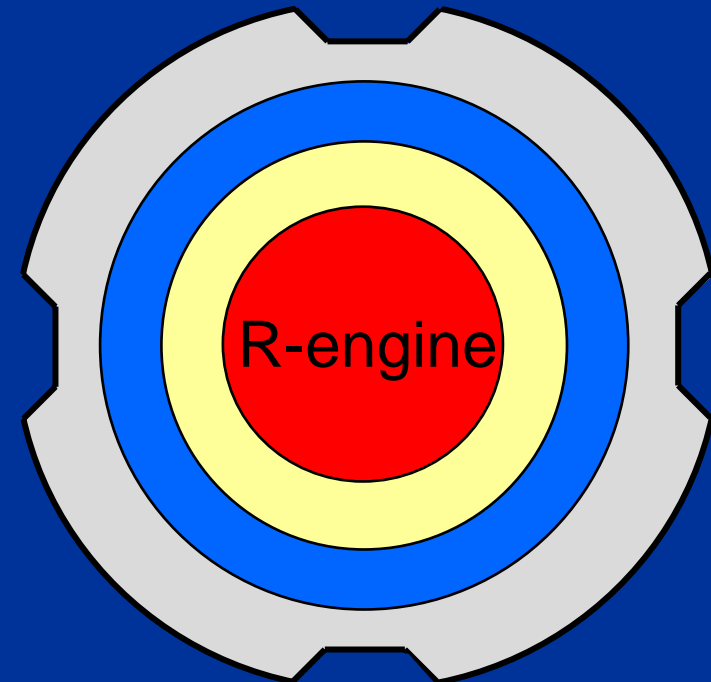




## Anforderungen: Umfeld

### Markt:

- stand alone-Fähigkeit
  - ohne Berücksichtigung firmeninterner Systeme
  - nutzbar durch CRO/Dienstleister
  - nichtklinische Studien
- Erweiterbarkeit
  - durch SAS
  - durch den Nutzer (adapt. Randomisierungsdesigns)

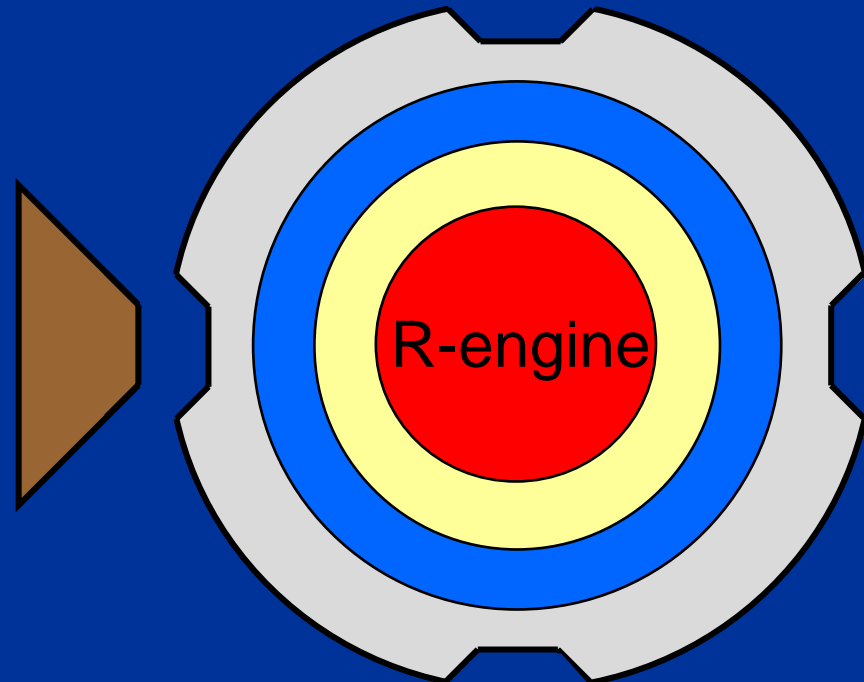




## Anforderungen: Umfeld

### Markt:

- stand alone-Fähigkeit
  - ohne Berücksichtigung firmeninterner Systeme
  - nutzbar durch CRO/Dienstleister
  - nichtklinische Studien
- Erweiterbarkeit
  - durch SAS
  - durch den Nutzer (adapt. Randomisierungsdesigns)

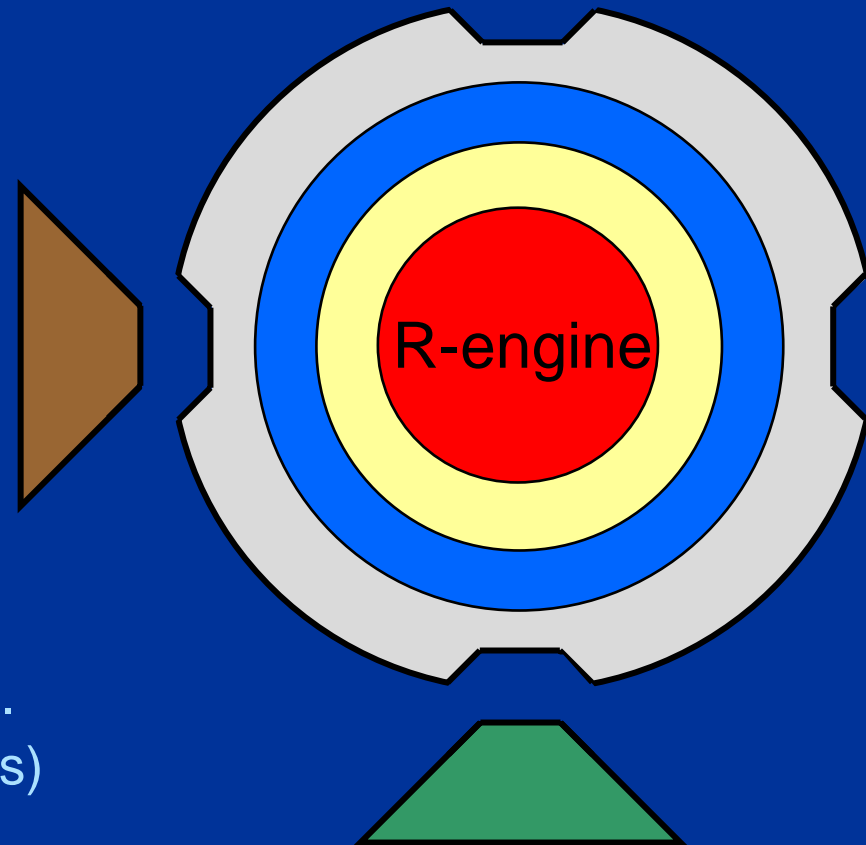


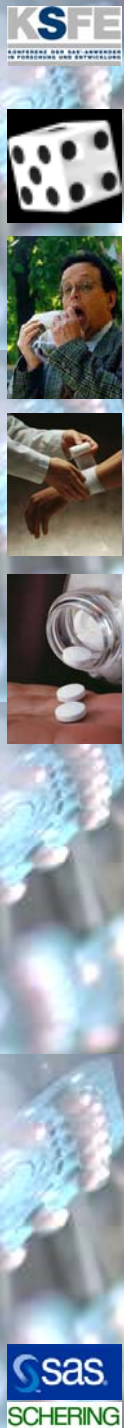


## Anforderungen: Umfeld

### Markt:

- stand alone-Fähigkeit
  - ohne Berücksichtigung firmeninterner Systeme
  - nutzbar durch CRO/Dienstleister
  - nichtklinische Studien
- Erweiterbarkeit
  - durch SAS
  - durch den Nutzer (adapt. Randomisierungsdesigns)





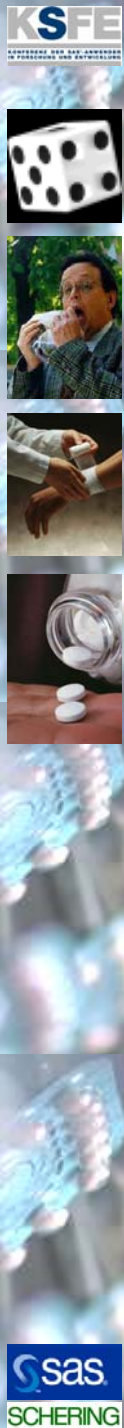
## Anforderungen: Biometriker

- Randomisierung
  - (pseudo-)zufällige Zuordnung von Versuchsbedingungen zu Versuchseinheiten
  - oft zugunsten optimierter Versuchsbedingungen eingeschränkt
  - ⇒ Randomisierungsdesigns
- Pharmabereich: spezielle Anforderungen
  - Verblindung: Patienten, Ärzte, Studienpersonal
  - Realisierung der Randomisierung:
    - multizentrische Studien: Verteilung der Medikation
    - Auditierfähigkeit
    - Ersatzpatient (Abbruch) oder -medikation (bei Verlust)



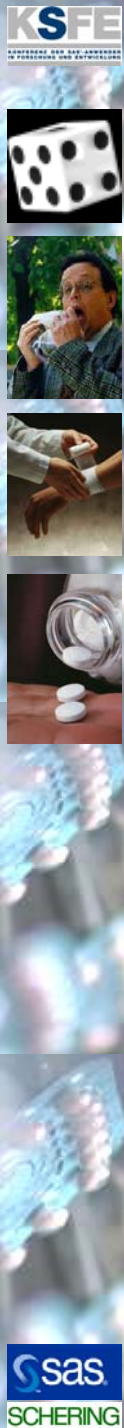
## Anforderungen: Biometriker

- Randomisierung
  - (pseudo-)zufällige Zuordnung von Versuchsbedingungen zu Versuchseinheiten
  - oft zugunsten optimierter Versuchsbedingungen eingeschränkt
  - ⇒ Randomisierungsdesigns
- Pharmabereich: spezielle Anforderungen
  - Verblindung: Patienten, Ärzte, Studienpersonal
  - Realisierung der Randomisierung:
    - multizentrische Studien: Verteilung der Medikation
    - Auditierfähigkeit
    - Ersatzpatient (Abbruch) oder -medikation (bei Verlust)



## Anforderungen: Biometriker

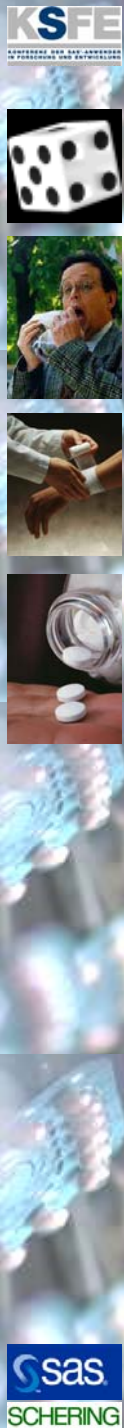
- adaptives Randomisierungsdesign
  - schrittweise Zuordnung
  - (n+1)-ter Schritt abhängig von
    - aktuellem Stand der Balanziertheit
    - Eigenschaften der (n+1)-ten Versuchseinheit
    - Ergebnissen der n vorherigen Versuchseinheiten
  - logistisch sehr aufwendig
    - besonders, wenn multizentrisch & multinational
    - zentrale Randomisierung - "allzeit" abrufbereit (z.B. IVRS-unterstützt)



## Anforderungen: Biometriker

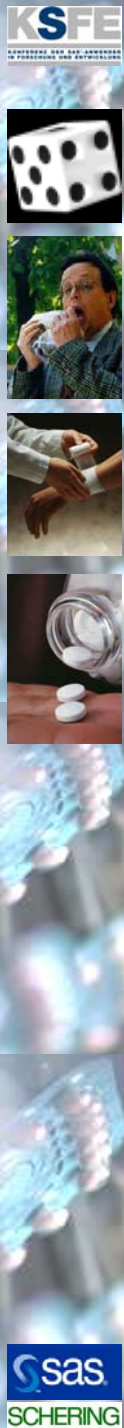
- adaptives Randomisierungsdesign
  - schrittweise Zuordnung
  - (n+1)-ter Schritt abhängig von
    - aktuellem Stand der Balanziertheit
    - Eigenschaften der (n+1)-ten Versuchseinheit
    - Ergebnissen der n vorherigen Versuchseinheiten
  - logistisch sehr aufwendig
    - besonders, wenn multizentrisch & multinational
    - zentrale Randomisierung - "allzeit" abrufbereit (z.B. IVRS-unterstützt)





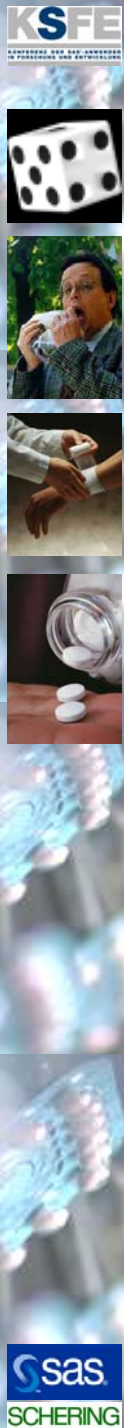
## Anforderungen: Biometriker

- adaptives Randomisierungsdesign
  - schrittweise Zuordnung
  - (n+1)-ter Schritt abhängig von
    - aktuellem Stand der Balanziertheit
    - Eigenschaften der (n+1)-ten Versuchseinheit
    - Ergebnissen der n vorherigen Versuchseinheiten
  - logistisch sehr aufwendig
    - besonders, wenn multizentrisch & multinational
    - zentrale Randomisierung - "allzeit" abrufbereit (z.B. IVRS-unterstützt)



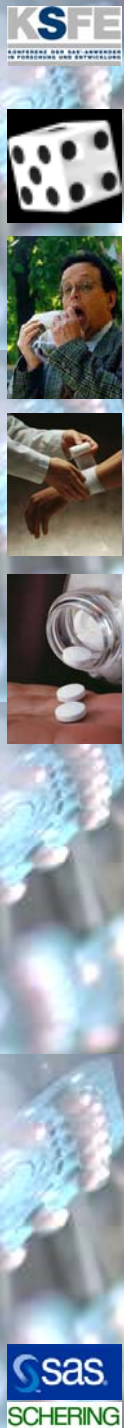
## Anforderungen: Biometriker

- Randomisierungserfolg:  
ein Patient wird - ggf. unter Verblindung - behandelt
  - mit der richtigen Medikation
  - zur richtigen Zeit
  - an der richtigen Stelle
- Behandlungsschema (treatment regimen)  
= Versuchsbedingung
- Medikationseinheit (medication kit)  
:= kleinstes einzeln identifiziertes Prüfpräparat, z.B.
  - eine Spritze
  - ein Blister (mit 21 Pillen für 1 Zyklus)
  - eine Tube oder Flasche



## Anforderungen: Biometriker

- Randomisierungserfolg:  
ein Patient wird - ggf. unter Verblindung - behandelt
  - mit der richtigen Medikation
  - zur richtigen Zeit
  - an der richtigen Stelle
- Behandlungsschema (treatment regimen)  
= Versuchsbedingung
- Medikationseinheit (medication kit)  
:= kleinstes einzeln identifiziertes Prüfpräparat, z.B.
  - eine Spritze
  - ein Blister (mit 21 Pillen für 1 Zyklus)
  - eine Tube oder Flasche



## Anforderungen: Biometriker

- Randomisierungserfolg:  
ein Patient wird - ggf. unter Verblindung - behandelt
  - mit der richtigen Medikation
  - zur richtigen Zeit
  - an der richtigen Stelle
- Behandlungsschema (treatment regimen)  
= Versuchsbedingung
- Medikationseinheit (medication kit)  
:= kleinstes einzeln identifiziertes Prüfpräparat, z.B.
  - eine Spritze
  - ein Blister (mit 21 Pillen für 1 Zyklus)
  - eine Tube oder Flasche



## Anforderungen: Biometriker

# Design eines klinischen Versuches

Patienten

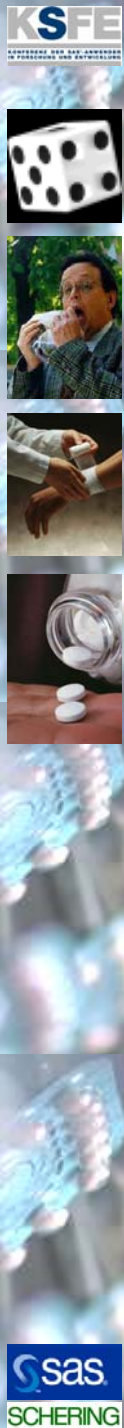


Behandlungsschemata



Medikationseinheiten

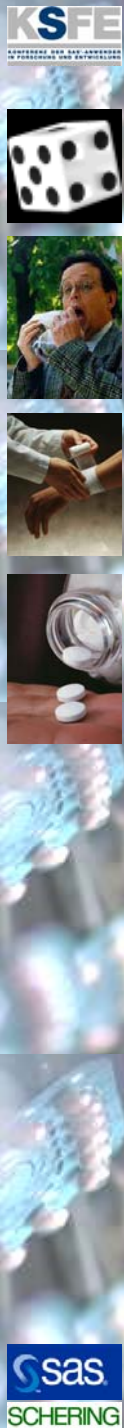




## Anforderungen: Biometriker

- randomisierungsrelevante Prozesse:
  - Randomisierungs-Nr.  $=$  Medikationseinheits-Nr.
    - Randomisierung vor Medikationseinheits-Identifizierung (labeling)
    - einmalige Zufallszahlengenerator-Anwendung
  - Randomisierungs-Nr.  $\neq$  Medikationseinheits-Nr.
    - Randomisierung nach Medikationseinheits-Identifizierung
    - viel flexiblerer Prozess
    - "Doppelte Randomisierung"

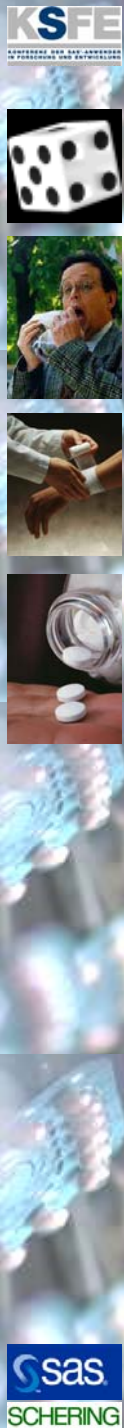




## Anforderungen: Biometriker

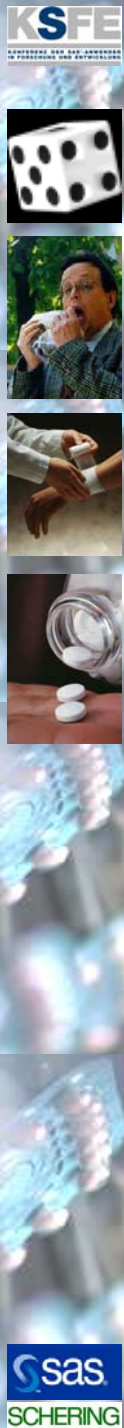
- randomisierungsrelevante Prozesse:
  - Randomisierungs-Nr. **=** Medikationseinheits-Nr.
    - Randomisierung vor Medikationseinheits-Identifizierung (labeling)
    - einmalige Zufallszahlengenerator-Anwendung
  - Randomisierungs-Nr. **≠** Medikationseinheits-Nr.
    - Randomisierung nach Medikationseinheits-Identifizierung
    - viel flexiblerer Prozess
    - "Doppelte Randomisierung"





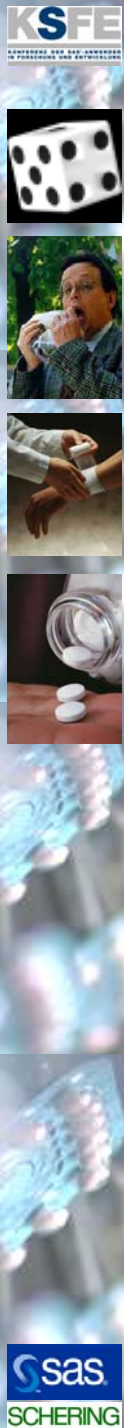
## Anforderungen: Biometriker

- Randomisierungsdesign-Klassen
  - k parallele Gruppen
    - blockweise Allozierungsverhältnisse
    - mit "Ersatzpatienten" (Phase I)
  - vollständige & unvollständige Blockanlagen
    - cross-over
    - bis zu zwei Störfaktorvariablen (z.B. Zeit, Lage)
  - Lateinische Quadrate
  - adaptive Randomisierungsdesigns
    - Efron's biased coin
    - Minimierung mit Zufallswichtung
    - Nutzer-programmierte Algorithmen
  - "blinded reader" designs (mit Mindestabstand)



## Anforderungen: Biometriker

- Randomisierungsdesign-Klassen
  - k parallele Gruppen
    - blockweise Allozierungsverhältnisse
    - mit "Ersatzpatienten" (Phase I)
  - vollständige & unvollständige Blockanlagen
    - cross-over
    - bis zu zwei Störfaktorvariablen (z.B. Zeit, Lage)
  - Lateinische Quadrate
  - adaptive Randomisierungsdesigns
    - Efron's biased coin
    - Minimierung mit Zufallswichtung
    - Nutzer-programmierte Algorithmen
  - "blinded reader" designs (mit Mindestabstand)



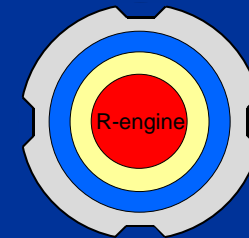
## eRandom-Spezifikationen

- eRandom -  
zwischen study design module & R-engine
  - R-engine = zentrale "Randomisierungsmaschine"
    - k parallele Gruppen (einfach & blockweise)
    - Lateinische Quadrate
    - adaptive Randomisierungsdesigns
    - Permutation vorhandener Objekte mit Nebenbedingung
  - Study Design Module
    - Schnittstelle zum Nutzer (zum Randomisierenden)
    - Design-spezifische Eingabeschirme  
([un]vollständige Blockanlagen: Wandlung zu k-parallel)



## eRandom-Spezifikationen

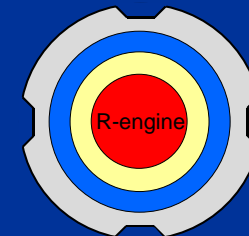
- eRandom -  
zwischen study design module & R-engine
  - R-engine = zentrale "Randomisierungsmaschine"
    - k parallele Gruppen (einfach & blockweise)
    - Lateinische Quadrate
    - adaptive Randomisierungsdesigns
    - Permutation vorhandener Objekte mit Nebenbedingung
  - Study Design Module
    - Schnittstelle zum Nutzer (zum Randomisierenden)
    - Design-spezifische Eingabeschirme  
([un]vollständige Blockanlagen: Wandlung zu k-parallel)





## eRandom-Spezifikationen

- eRandom -  
zwischen study design module & R-engine
  - R-engine = zentrale "Randomisierungsmaschine"
    - k parallele Gruppen (einfach & blockweise)
    - Lateinische Quadrate
    - adaptive Randomisierungsdesigns
    - Permutation vorhandener Objekte mit Nebenbedingung
  - Study Design Module
    - Schnittstelle zum Nutzer (zum Randomisierenden)
    - Design-spezifische Eingabeschirme  
([un]vollständige Blockanlagen: Wandlung zu k-parallel)





## eRandom-Spezifikationen

### • Funktionalitäten

Zentrale  
Randomisierungs-  
Beauftragte

Studien-  
Biometriker

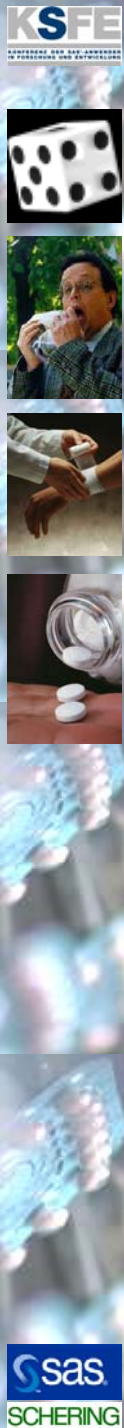
Zentrale  
Randomisierungs-  
Beauftragte

Import der Liste  
von Medikations-  
einheits-Nr und  
Erzeugung einer  
Testversion

Test-  
randomisierung

Produktions-  
randomisierung

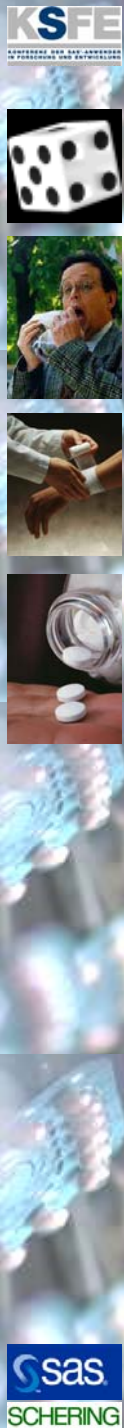
- Sprachversions-  
unterscheidung;
- Testv. = Permutation:  
Verblindung erhaltend



## eRandom-Spezifikationen

- Funktionalitäten
  - Allokierungsverhältnis
    - generell oder blockweise definierbar
    - auch :0 möglich
  - *Ergebnis:*  
Behandlungsschema & Medikationseinheits-Nr.
  - Nachrandomisierung (nichtadaptive Designs)
  - Fall-Widerruf (adaptive Randomisierungsdesigns)





## eRandom-Spezifikationen

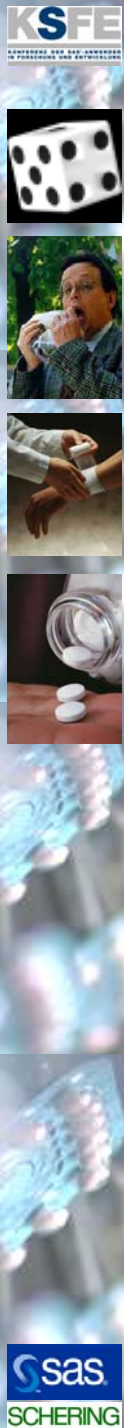
- Funktionalitäten
  - Allozierungsverhältnis
    - generell oder blockweise definierbar
    - auch :0 möglich
  - *Ergebnis:*  
Behandlungsschema & Medikationseinheits-Nr.
  - Nachrandomisierung (nichtadaptive Designs)
  - Fall-Widerruf (adaptive Randomisierungsdesigns)



## Informations-Plattformen

- eRandom Marketing(unterstützung) durch Schering

10/2000:	PSI meeting, GlaxoWellcome, UK	IT & Biometriker
12/2000:	APF-Treffen, Schering, Berlin	Biometriker
10/2001:	DISK 2001, Stuttgart	IT & Biometriker
03/2002:	KSFE 2002, Universität Dortmund	Biometriker



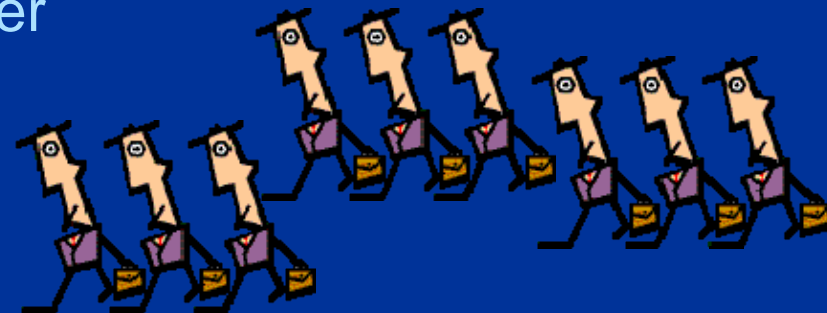
## eRandom-Überblick:

- regulatorisch
  - auditierfähig
  - reproduzierbare Random.
  - "Blindheit"-sichernd
- informationstechnisch
  - web-basierend
  - schnittstellen-konfigurierbar
  - 24-h-fähig
  - Rollenkonzept
  - bedienfehler-robust
  - erweiterbar
- prozess-unterstützend
  - ohne Medikationsnr.-Liste
  - mit Medikationsnr.-Liste
  - stand-alone-fähig
  - in IT-Landschaft einbindbar
- biometrisch
  - klassische Random-Designs
  - adaptive Random-Designs



## Perspektiven / Ausblick

- 3 Zukunftswünsche
  - Viele **eRandom** Nutzer
  - Mehr **eRandom** Nutzer
  - Erfolgreiche Partnerschaft  
Schering - SAS Germany





# Question Time

[hannesfriedrich.ulbrich@schering.de](mailto:hannesfriedrich.ulbrich@schering.de)

[kirstin.holzapfel@schering.de](mailto:kirstin.holzapfel@schering.de)

[stefan.smialowski@ger.sas.com](mailto:stefan.smialowski@ger.sas.com)