

Statistische Standard Makros für die Analyse klinischer Studiendaten

Conny Berlin

Bayer AG

Integrated Analyses

42096 Wuppertal

Conny.Berlin.CB@Bayer-AG.de

Martin Probach

Bayer Vital GmbH

Biometrie Deutschland

51368 Leverkusen

Martin.Probach.MP@Bayer-AG.de

Zusammenfassung

Eine weltweite Harmonisierung des Datenmanagement innerhalb der Biometrien der Fa. Bayer machte es möglich, auch einen Teil der Auswertungsprogramme zu standardisieren. Konzept und Umsetzung des gemeinsamen Projektes mit der Fa. Condat AG unter Nutzung der SAS-Software werden vorgestellt. Ein Programmbeispiel soll verdeutlichen, wie Standardisierung und Flexibilität miteinander verbunden wurden.

Keywords: Makro, Analyse, klinische Studie, Parameter, SSM, Standardisierung.

1 Überblick

Der Beitrag gibt einen Einblick in die Standardisierung innerhalb der Biometrie bei Bayer und definiert Ziele und Umsetzung des SSM Projektes zur Generierung Statistischer Standard Makros. Es werden die Makro-Typen, die generellen Makro-Eigenschaften und ein konkreter Makro-Aufruf mit den notwendigen Parametern vorgestellt.

2 Standardisierung innerhalb der Biometrie bei Bayer

Immer kürzer werdende klinische Entwicklungszeiten, zeitgleiche Einreichungen von Medikamenten in verschiedenen Regionen der Erde und internationale Behördenrichtlinien erfordern die Entwicklung von Datenmanagement- und Auswertungstools, die eine rasche und zuverlässige Datenbearbeitung und -auswertung ermöglichen. Aufgrund mehrerer Biometriestandorte weltweit bei Bayer und der immer geringer werdenden personellen Kapazitäten kann dieses Ziel nur durch standardisierte und effiziente Prozesse erreicht werden.

Der Bereich des Datenmanagement bei Bayer befindet sich seit Jahren in einem intensiven Standardisierungsprozess und bildet mit der weltweiten Harmonisierung von Fragebogen bzw. EDC (Electronic Data Capture), von Datenstrukturen und Kodierung, von Plausibilitätsprogrammen und Programmen zur Berechnung zusätzlicher Variablen die Voraussetzung für eine harmonisierte statistische Auswertung.

Wesentliche Aspekte einer harmonisierten Auswertung sind statistische Tabellen, Grafiken und Anlistungen sowie der statistische Bericht. Neben der inhaltlichen Standardisierung dieser Aspekte erfolgt nun eine einheitliche programmtechnische Umsetzung bei Bayer.

3 SSM Projekt

Die Entwicklung Statistischer Standard Makros (SSM) erfolgt seit Ende 2000 in Zusammenarbeit eines internationalen Projektteams bei Bayer und der Softwarefirma Condat AG.

3.1 Ziele

Ziel des SSM Projektes ist die Entwicklung von SAS-Makros zur Erstellung von Standard-Tabellen für die statistische Auswertung von klinischen Studiendaten. Zusätzlich zu diesem grundsätzlichen Ziel wurden weitere Ziele durch das Projektteam bestehend aus Statistikern und SAS-Programmierern definiert:

- Die Makros arbeiten Plattform unabhängig in einer SAS-Version ≥ 8.1 , sind modular programmiert und folgen den Bayer internen Richtlinien zur SAS-Programmierung.
- Sowohl Analysen von Einzelstudien als auch studienübergreifende Analysen sind möglich.

- Die Makros sind anwenderfreundlich, was übersichtlichen Programmaufruf und leicht verständliche Makroparameter bedeutet.
- Die Makros liefern Tabellen, die hinsichtlich Layout, Titel und Verarbeitung von Fußnoten harmonisiert sind.
- Die Makros bieten dem Anwender verschiedene Ausgabe-Formate für die Tabellen an (ASCII, RTF, PDF, HTML).
- Die Makros bieten durch eine Vielzahl von optionalen Parametern eine gewisse Flexibilität und sind damit auf verschiedene Datenkonstellationen anwendbar, ohne dass die Anforderung an standardisierte Tabellen verloren geht.
- Die Makros sind spezifiziert und validiert, was durch eine entsprechende Dokumentation belegt werden kann.
- Es gibt zu jedem Makro ein Nutzerhandbuch mit einer Beschreibung der Funktionsweise der Makros, der Definition der Makroparameter und Beispielaufrufen.
- Es wird ein Anwender-Training nach Freigabe der Makros organisiert.

3.2 Software-Firma

Die programm-technische Entwicklung der Makros erfolgt durch die Fa. Condat AG, ein Berliner Softwarehaus, welches 1979 gegründet wurde. Die Business Unit „Pharmaceuticals and Agrochemicals“ dieser Firma ist an Entwicklungen von DV-Anwendungen für F&E von Pharma- und Pflanzenschutzunternehmen sowie für die entsprechenden Zulassungsbehörden beteiligt. Eine Zusammenarbeit mit der Biometrie bei Bayer gibt es schon seit vielen Jahren in verschiedenen Projekten wie z.B. bei der Entwicklung eines Biometriesystems (Datenmanagement & Programmieroberfläche) und eines Randomisierungsprogrammes.

3.3 Prozess

Auf Grundlage des internen Standard-Tabellen-Satzes zur Auswertung klinischer Studiendaten wurden alle zu programmierenden Makros identifiziert und spezifiziert. Alle im folgenden aufgezählten Dokumente und Programme durchliefen einen mehrfachen Review-Prozess. Die jeweilige Grobspezifikation erfolgte durch das Projektteam von Bayer, während das Projektteam von der Software-Firma die Feinspezifikationen erstellte. Es folgte die Programmierung der SAS Makros durch die Software-Firma und eine Reihe von Makro-Tests durch die Projektteams von Bayer und der Software-Firma. Diese Tests wurden auch in verschiedenen Betriebssystemumgebungen durchgeführt. Die finale Makro-Version wurde durch die Software-Firma validiert, was ausführlich

durch die Aufstellung aller Testfälle und Testergebnisse dokumentiert ist. Das Nutzerhandbuch beschreibt schließlich die Funktionsweise der Makros, definiert die Makroparameter und enthält einige Beispiele (Daten und SAS Programme), die dem Anwender einen schnellen Einstieg in die Makros ermöglichen sollen. Nach der finalen Freigabe der Makros erfolgt ein globales Training der Makros für alle Anwender in der Biometrie.

3.4 Makro-Typen

Das SSM-Paket umfasst insgesamt 18 Hauptmakros, welche statistische Tabellen aus den folgenden Bereichen abdecken:

- Beschreibung der Studienpopulation
- Deskriptive Tabellen:
 - Demographie
 - Dauer der Studientherapie
 - Labor / EKG / Vital Signs
- Inzidenztabelle:
 - Nebenwirkungen
 - Begleiterkrankungen
 - Begleitmedikationen
 - Labor / EKG / Vital Signs

Jedes Hauptmakro nutzt das Softwarepaket „SSM Submakros (n=107)“. Dieses Paket muss vor dem jeweiligen Aufruf des Hauptmakros geladen werden.

Neben den Hauptmakros gibt es sieben generische Makros, die durch die Hauptmakros aufgerufen werden aber auch als stand-alone Makros genutzt werden können. Diese Makros, die somit auch in anderen statistischen Programmen verwendet werden können, übernehmen Funktionen, die häufig bei der Auswertung klinischer Studien Anwendung finden, wie z.B.

- statistische Tests, p-Wert Berechnung
- Definition von ‚treatment-emergent adverse events‘
- Berechnung deskriptiver Statistiken für stetige und kategoriale Variablen mit Tabellenausgabe
- Berechnung von Inzidenzen mit Tabellenausgabe.

3.5 Generelle Makro-Eigenschaften

Zu den Zielen des Projektes gehören die Harmonisierung der Tabellenausgaben hinsichtlich des Layouts (Tabellen-Design, Titel, Fußnoten) sowie der Ausgabe-Formate.

Erstes wird über die Definition globaler Makroparameter realisiert. D.h. der Anwender definiert z.B. Parameter wie `&TITEL_AUTHOR1` vor dem Aufruf beliebig vieler Hauptmakros. In allen durch die Hauptmakros erstellten Tabellen erscheint dann die gleiche in `&TITEL_AUTHOR1` definierte Information.

Die Anordnung der Titel, Seitenzahl und Seitennummer folgt der gleichen Struktur in allen Makros.

Fußnoten werden z.T. in den Hauptmakros definiert und enthalten standardisierte Information (z.B. welcher statistische Test angewendet wurde). Der Anwender kann zusätzlich eigene Fußnoten definieren.

Die Statistischen Standard-Makros unterstützen die durch SAS 8.x angebotene neue ODS-Funktionalität. Vier lokale Makro-Parameter kontrollieren in jedem Makro die Output-Generierung und ermöglichen dem Anwender die gleichzeitige Ausgabe der Tabellen als ASCII-, RTF-, PDF- oder HTML-Datei.

3.6 Makro-Aufruf

Die lokalen Makroparameter sind in allen Makros strukturiert angeordnet und folgen ähnlichen Nameskonventionen, so dass die bei der Anwendung der ersten Makros gewonnenen Erfahrungen leicht auf alle folgenden Makros übertragbar sind.

Im folgenden ist der Aufruf des Standard Makros `DEMO` zur Ausgabe einer deskriptiven Demographie-Tabelle in Auszügen gegeben.

```
%DEMO
  (CC_FILEREF                = ,
/* Eingabe Daten, Keys und File Referenzen */
  ODS_TYPES                  = LISTING,
  ODS_FILEREF_HTML          = ,
  ODS_FILEREF_PDF           = ,
  ODS_FILEREF_RTF           = ,
  DSN_IN_PATINFO            = PATINFO,
  DSN_IN_VITALS_V          = VITALS_V,
  ...
/* Definition von kategorischen Variablen */
  CATEG_VAR                  = RACEC SEX,
  ...
```

```

/* Definition von kontinuierlichen Variablen */
    CONT_VAR                = AGE_C,
...
/* P-Wert-Berechnung und statistische Kenngrößen*/
    P_VALUE                 = NO,
    STRATIFICATION_VAR     = ,
    STATISTICS              = N MEAN MEDIAN MIN MAX STD,
...
/*Variablen und Formate */
    VALID                  = VALID,
    TREATMGR               = TREATMGR,
    TREATMGR_FMT           = TREATMGR.,
...
/* Tabellen Layout und Formate für die Darstellung */
    TOTAL                  = YES,
    DESC_FMT               = 5.1,
    PERC_FMT               = 5.1,
...
    FLOW_TEXT              = NO,
    SIZE_COLUMN_1          = 15,
...
/* Titel und Fußnoten */
    TITLE_TABLE_NO         = 'TABLE 14.1/7',
    TITLE_CONTENTS1        = 'DEMOGRAPHICS',
...
    FOOT_1                 = ,
    FOOT_2                 = ,
...
);

```

Der vollständige Programm-Aufruf umfasst 84 Parameter. Ein äquivalenter Programm-Aufruf sieht nur noch die Parameter vor, die nicht durch Default-Werte definiert sind und veranschaulicht die deutliche Reduzierung der Anzahl der Parameter, die möglich ist:

```

%DEMO
    (CATEG_VAR             = RACEC SEX,
    CONT_VAR               = AGE_C,
    CONT_VAR_UNIT          = 'YEARS',
    VISIT_COND             = '&VISIT=1',
    METHOD_DETERM_VISIT    = MEAN,
    TITLE_TABLE_NO         = "TABLE 14.1/7",
    TITLE_CONTENTS1        = "DEMOGRAPHICS",
    );

```