

MAKS: Eine Bibliothek von SAS Makros zur Auswertung von Klinischen Studien in der CDISC SDTM Struktur

Jessica Wisniewski
KKS - Mainz
Langenbeckstr. 2
55131 Mainz
wisniewski@kks-mainz.de

Rolf Meinert
KKS - Mainz
Langenbeckstr. 2
55131 Mainz
rolf.meinert@kks-mainz.de

Katrin Bhalla-Müller
KKS - Mainz
Langenbeckstr. 2
55131 Mainz
bhalla-mueller@kks-mainz.de

Daniel Wachtlin
KKS - Mainz
Langenbeckstr. 2
55131 Mainz
wachtlin@kks-mainz.de

Zusammenfassung

Mit der Umsetzung der 12. AMG Novelle wird eine Qualitätskontrolle des Umgangs mit Daten aus klinischen Studien auch für wissenschaftsgesteuerte Studien erforderlich. Dies bedeutet, dass auch sämtliche Auswertungsprogramme validiert werden müssen und dass die Validierung zu dokumentieren ist. Ziel des Projektes ist die Erstellung einer Bibliothek von validierten SAS Makros, die ca. 90% der Routineauswertungen von Klinischen Studien (MAKS) abdecken. Voraussetzung für die Anwendung der MAKS Makros ist, dass die Daten im Standard Data Tabulation Modell (SDTM) des Clinical Data Interchange Consortiums (CDISC) vorliegen.

Schlüsselwörter: MAKS, SDTM, CDISC, Klinische Studien, GCP

Einleitung

Die ICH-Richtlinien zu Good Clinical Practice (E6) und Statistical Principles (E9) fordern eine Qualitätskontrolle des Umgangs mit Daten aus klinischen Studien. Dies bedeutet, dass auch sämtliche mit SAS erstellte Auswertungsprogramme validiert werden müssen und dass diese Validierung zu dokumentieren ist. Mit der Umsetzung der EU-Direktive in nationales Recht (AMG und GCP-Rechtsverordnung) betrifft dies nicht nur zulassungsrelevante, sondern auch wissenschaftsgesteuerte Studien, wie sie beispielsweise in den Kompetenznetzen durchgeführt werden. Die Standardsoftware für die Auswertung klinischer Studien ist SAS.

Gemäß der ICH-Richtlinie zum Inhalt von Studienberichten (E3) besteht ein großer Teil der in klinischen Studien anfallenden Auswertungen aus Routineaufgaben.

Diese umfassen die Darstellung von

- Patientendisposition
- Demographischen Charakteristika
- Ergebnissen von allgemeinen körperlichen Untersuchungen
- Verletzungen von Ein- und Ausschlusskriterien
- Begleitmedikationen
- Begleiterkrankungen
- Behandlungs-Exposition
- Compliance
- Labordaten
- Vitalzeichen
- Unerwünschten Ereignissen, etc.

Alle medizinischen Forschungsverbände, welche klinische Studien durchführen, müssen Programme für derartige Routineauswertungen erstellen. Oft werden diese Auswertungsprogramme für jede Studie neu geschrieben.

Das Study Data Tabulation Model (SDTM) des Clinical Data Interchange Standards Consortiums (CDISC) ist ein Datenmodell für den Austausch von Daten aus klinischen Studien. Das CDISC-SDTM wurde in Absprache mit der FDA entwickelt und wird in der FDA Guideline über die elektronische Einreichung klinischer Studien als Referenzmodell fungieren. Damit wird das CDISC-SDTM - ähnlich wie MedDRA - zu einem globalen Standard für klinische Studien werden. Hieraus erwächst nun die Chance, auf Basis des CDISC-SDTM standardisierte und validierte SAS-Auswertungsprogramme mit einem breiten Anwendungsspektrum zu erstellen.

Methoden und Ziele

Angestrebt wird eine Bibliothek von SAS-Makros, mit der sich ca. 90% der Routineauswertungen in klinischen Studien validiert und effizient durchführen lassen. Dazu kommen die Programmdokumentation, ein Outputvorlagenkatalog mit Beispielen, SOPs zur SAS-Programmierung und zur Validierung von SAS-Programmen sowie ein Validierungsplan und -bericht. Geplant ist derzeit die Erstellung von 39 Hauptmakros, welche sich modular aus einer Vielzahl von Hilfsmakros zusammensetzen. Für jedes Makro wird ein Programmablaufplan erstellt, welcher die Programmstruktur und den Datenfluss beschreibt. Der modulare Aufbau der Makros ermöglicht es, den Programmieraufwand als auch den Validierungsaufwand so gering wie möglich zu halten.

Ergebnisse

Das MAKS Projekt wurde 2003 begonnen. Zunächst wurde mit Mitteln des KKS-Netzwerkes ein Konzept und Vorlagen für 27 zu entwickelnde Makros erstellt. Seit 2005 finanziert die TMF e.V. das MAKS Projekt mit Mitteln für 1 Programmiererstelle

und eine angemessene wissenschaftliche Betreuung. Heute sind bereits 33 Makros programmiert. Dies entspricht einem Programmiercode von 65000 Zeilen. Seit Beginn des Jahres werden die Makros validiert.

Beispielaufruf:

```
%AEOVERBY (tabnum=52.1, colby=dm.sex);
```

Beispieloutput:

Table 52.1: Overall stratified summary of adverse events
Analysis Set = Safety Population (N=200)

Subjects with	Number (%) of Subjects			
	Male		Female	
	Medisan 20 mg N=12	Novomed 100 mg N=19	Medisan 20 mg N=84	Novomed 100 mg N=81
Any AE	11 (92)	19 (100)	75 (89)	74 (91)
Related AE	9 (75)	12 (63)	47 (56)	57 (70)
Serious AE	2 (17)	2 (11)	5 (6)	10 (12)
Serious Related AE	0 (0)	0 (0)	2 (2)	4 (5)
AE Resulting in Death	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
AE Causing Action on Study Drug:				
DECREASED	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
DISCONTINUED	1 (8)	1 (5)	8 (10)	4 (5)
INCREASED	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
INTERRUPTED	3 (25)	2 (11)	20 (24)	11 (14)
NONE	10 (83)	19 (100)	74 (88)	71 (88)
Related AE Causing Action on Study Drug:				
DECREASED	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
DISCONTINUED	1 (8)	1 (5)	6 (7)	3 (4)
INCREASED	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
INTERRUPTED	0 (0)	2 (11)	15 (18)	10 (12)
NONE	7 (58)	11 (58)	36 (43)	52 (64)

Protocol: N12345 (Sponsor: XXX & CO KG)
Source: T:\DMST\Studien\DUMMYSTUDY\PROG\TLF\T52_AEOVERBY_1.sas

Page 1/1

Diskussion

Das MAKES Projekt wird den in der TMF zusammen geschlossenen Forschungsverbänden zu qualitativ besseren Auswertungen und zu geringeren Kosten verhelfen. Der Mehrwert des MAKES Projektes liegt insbesondere in folgenden Aspekten:

- Einhaltung von Qualitätsstandards gemäß der ICH-Richtlinien
- Vermeidung von Programmierfehlern
- Vereinfachung der Validierung von studienspezifischen SAS-Programmen
- Ersparnis von Zeit und Kosten bei der Programmierung von Auswertungen
- Erhöhung der Attraktivität für Sponsoren aus der Industrie
- Genaue Festlegung der Auswertungen im Vorfeld in Absprache mit dem jeweiligen Sponsor und/oder LKP mittels des Kataloges von Outputvorlagen möglich