

bioWORKS™

Lösungsbeispiele zur Automatisierung statistischer Verfahren in der Pharmaindustrie

KSFE, Potsdam 20.-21. Februar 2003

Prof. Dr. Joachim Hartung
Carlos Parés-Salvador



© 2003 INFORMATION WORKS

bioWORKS™ - Automatisierung statistischer Verfahren in der Pharmaindustrie

Programm

- § INFORMATION WORKS
- § Automatisierung statistischer Verfahren in der Pharmaindustrie
- § Die Beispiellösung bioWORKS™
- § Weitere Beispiele:
 - § Verifikation der Stabilität von Medikamenten
 - § Meta-Analyse: Combining Information
 - § Randomisierung klinischer Versuchsreihen

INFORMATION WORKS Gruppe

- § Köln 1994
- § Frankfurt 1999
- § Hamburg 2000
- § Barcelona 2000
- § Stuttgart 2001
- § Essen 2002



Derzeit ca. 50 Mitarbeiter

Richtlinien

- § Durch ganzheitliche Beratung und Entwicklung von zukunftssicheren Lösungen maximalen Mehrwert für den Kunden im Bereich Business Intelligence und analytische Informationssysteme erzielen
- § Verständnis für das Geschäft und für das konkrete Problem des Kunden. In den Kategorien des Kunden denken. Commitment auf das Ergebnis für den Kunden
- § Besondere Aufmerksamkeit gilt dem Wirkungsgrad und der Qualität aus der Perspektive des gesamten Lebenszyklus der zu schaffenden Lösung
- § Herstellerunabhängigkeit: keine Vermittlungsprovision
- § Innovation: Kontinuierliche Fortentwicklung des Repertoires an Verfahren, Methoden, Werkzeugen und Lösungen

Leistungsprofil

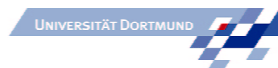
- § Maßgeschneiderte Konzeption und Entwicklung von analytischen Business Intelligence Lösungen einschließlich Beratung, Projektmanagement und Coaching
- § Erprobte Kompetenz und Erfahrung in BI-Projekten der verschiedenen Gattungen und Branchen, z.B.:
 - Automatisierung und Monitoring statistischer Verfahren
 - Data Mining, Analytische Statistik
 - Analytisches CRM, eCRM/Web Mining
 - Credit Scoring
 - Balanced Scorecard
 - DWH-Nutzung im Intranet/Extranet
- § IW-Akademie: Praxistage, Kurse und Seminare zu allen BI-Themen

Kooperationen

Mit Technologieherstellern



Mit Forschungseinrichtungen



Universität Köln



Universität Hamburg

Eigene Komponenten und Werkzeuge

Aus der Projektpraxis entstanden für bestimmte fach- und branchenbezogene Aufgabenstellungen

- § **metaWORKS™**
Toolset zum Design von DWH-Lösungen von der Quelldatenanalyse über Solldatenmodell und ETL-Prozesse bis hin zu Reports und Benutzerrollen
- § **cubeWORKS™**
Multiuser OLAP und Reporting Lösung für verteilte DWH-Plattformen
- § **bioWORKS™** (in Kooperation mit Prof Dr. J. Hartung)
Lösungstemplate zur Berechnung der Bioäquivalenz von Pharmaka nach den neuen Richtlinien der FDA
- § **queryWORKS™**
Web Lösungskomponenten zum schnellen Aufbau flexibler Abfrageumgebungen im Intra- oder Extranet. Implementierung: Java Servlets - Java Framework



Kunden

Banken



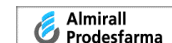
Versicherungen



Handel / Logistik



Industrie / Telco



Automatisierung statistischer Verfahren in der Pharmaindustrie



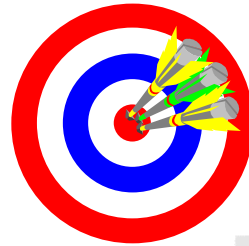
I. Der Ausgangspunkt

- § Statistische Analyseverfahren zur Kontrolle von Medikamenten müssen zunehmend strengen Qualitäts- und Validierungsanforderungen genügen.
- § Verfahren, wie z.B. zur Bestimmung von Bioäquivalenz oder zur Verifikation der Stabilität, bestehen aus einer Reihe von Zwischenschritten: Vom Einlesen der Daten und Anwendung der statistischen Modelle bis hin zu Speicherung und Dokumentation der Ergebnisse.
- § In dem Maße, in dem diese Prozesse manuell durchgeführt werden, werden ihre Zuverlässigkeit sowie das Nichtbestehen von Validierungsaudits riskiert.



II. Die Zielsetzung

- § Ziel ist es, die manuellen Eingriffe im Prozess weitestgehend zu reduzieren und dabei die Erfüllung der Qualitätsanforderungen sowie der Validierungs- und Audit-Trail-Kriterien zu gewährleisten.
- § Es kann auch angebracht sein, die Genauigkeit und Rechenperformance der verwendeten statistischen Modelle zu revidieren und ggf. zu optimieren.



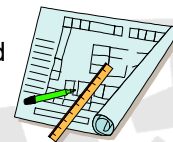
III. Die Lösung

Die Lösung besteht darin, den Prozess durch die Kapselung in eine Benutzeroberfläche zu automatisieren, die seine Bedienung und Steuerung erleichtert und ein lückenloses Prozessmonitoring ermöglicht. Phasen der Projekte:



1. Ist-Aufnahme

Zunächst wird der aktuelle Stand des zu automatisierenden Prozesses untersucht. Ergebnis ist eine detaillierte Zusammenstellung der Prozessschritte und verwendeten Verfahren einschl. aller relevanten Aspekte technischer und organisatorischer Art. Auch Wissen und Praxis der beteiligten Mitarbeiter gehören dazu. Wichtig dabei ist eine erste Bewertung darüber, welche Verfahrensbestandteile weiterverwendet werden sollten.



III. Die Lösung

2. Validierungsplan

Definition der Validierungsaktivitäten im Verlauf des gesamten Entwicklungs- und Lebenszyklus gemäß GAMP Richtlinien



3. Spezifikation der funktionalen Anforderungen

Ausgehend von der Ist-Aufnahme und unter Berücksichtigung der zu erzielenden Ergebnisse werden die Anforderungen spezifiziert. Dazu gehören Funktionalitäten, Design und erforderliche Kapselung.



Falls notwendig, sind die FDA Richtlinien 21 CFR part 11 zur Aufzeichnung von Daten in elektronischer Form und die Anwendung der elektronischen Unterschrift sowie andere GxP Vorschriften für die Pharmaindustrie anzuwenden.

III. Die Lösung

4. Planung und Umsetzung des Projektes

Die detaillierte Planung des Projektes (Aktivitäten, Validierung, Ressourcen, Meilensteine) ist die Voraussetzung für seine Steuerung sowie für die Überprüfung der Ergebnisse. Es ist empfehlenswert, eine rege Beteiligung der betroffenen Personen in der Entwicklungsarbeiten vorzusehen, um ihre Autarkie bei der zukünftige Wartung und Pflege zu fördern.



5. Implementierung und Inbetriebnahme

Hierzu gehören auch die im Validierungsplan vorgesehenen Tests, die Schulung und Einarbeitung der Benutzer sowie Support und Wartung im Lebenszyklus der Applikation.



Die Beispiellösung bioWORKS™

Die Lösung bioWORKS™

- § Generische Lösung zur Berechnung von Bioäquivalenzen in Konformität mit den Richtlinien der FDA
- § Entwickelt in Kooperation mit Prof. Dr. J. Hartung der Universität Dortmund
- § Programmiert in SAS
- § Leicht implementierbar in bereits vorhandene biometrische SAS Infrastrukturen

Die Lösung bioWORKS™

Hauptfunktionalitäten:

- § Bioäquivalenzberechnung für
 - § Studien mit Cross-Over Design
 - § Studien mit Replicated-Cross-Over Design

- § Automatische Simulation zur Berechnung von
 - § Güte der Analyse (Power)
 - § Stichprobenumfang (Sample Size)

Die Lösung bioWORKS™

Andere Leistungsmerkmale:

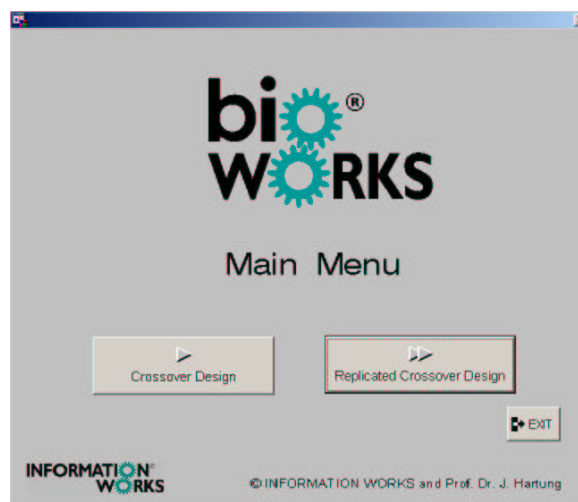
- § Innovative, hochperformante Algorithmen. Dadurch schnellere Berechnung der für eine bestimmte Präzision erforderlichen Stichprobenanzahl.
- § Plausibilitätscheck der Eingangsdaten
- § Individuell gestaltbares Layout der Ergebnisberichte
- § Anpassbare, mausgesteuerte Benutzeroberfläche

Die Lösung bioWORKS™

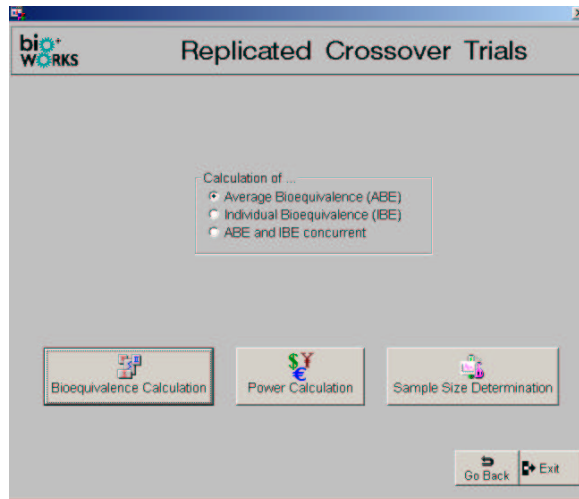
Technische Merkmale:

- § Statistische Algorithmen entwickelt mit SAS/IML
- § Daten in Format SAS Data Set
- § Ergebnisausgabe in Format SAS Output
- § Benutzeroberfläche entwickelt mit SAS/AF
- § Verfügbar für SAS ab Version 8

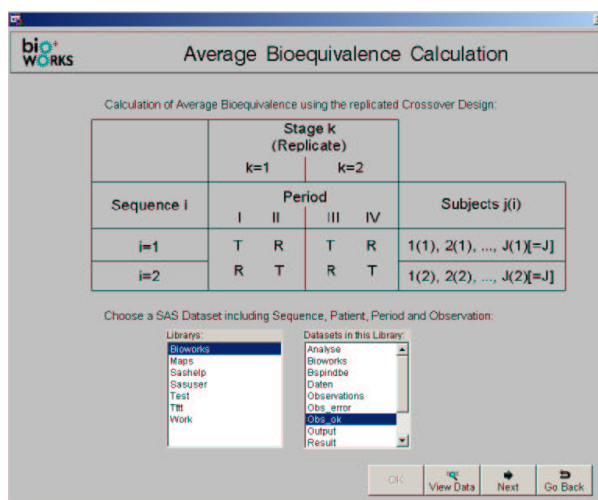
bioWORKS™



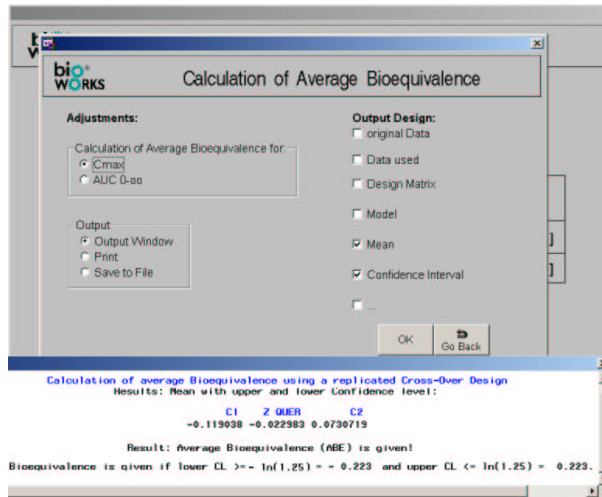
bioWORKS™



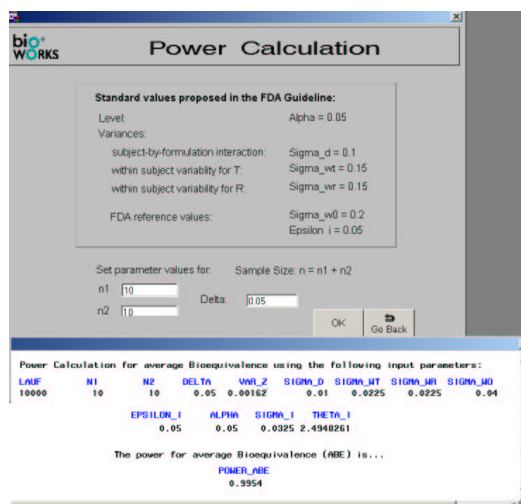
bioWORKS™

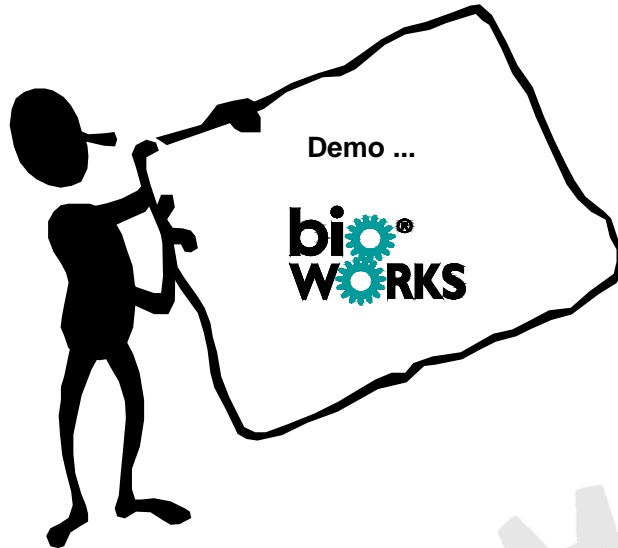


bioWORKS™



bioWORKS™





bioWORKS™

Übersicht

	Design Cross-over			Design replicated-cross-over		
	BE	Power	Sample Size	BE	Power	Sample Size
ABE	X	X	X	X	X	X
IBE				X	X	X
ABE/IBE gleichzeitig					X	X

Weitere Beispiele:

Verifikation der Stabilität von Medikamenten

Verifikation der Stabilität von Medikamenten

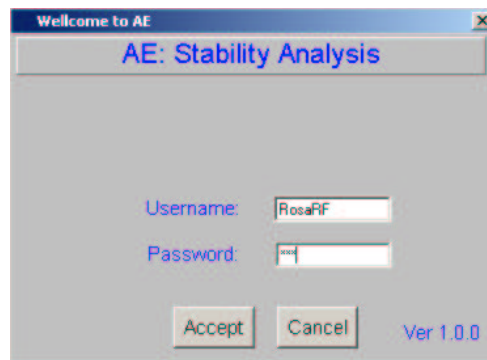
§ Zielsetzung:

Automatisierung und Monitoring der statistischen Verfahren zur Ermittlung der Stabilität von Medikamenten gemäß der ICH Richtlinien

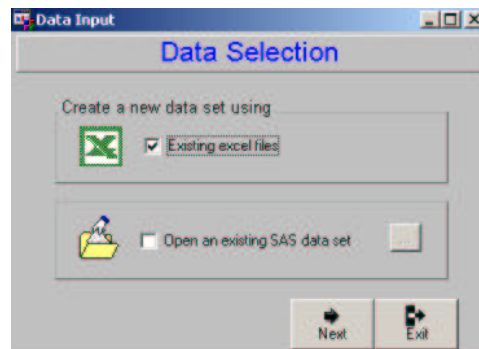
§ Funktionalitäten:

- § Daten einlesen und plausibilisieren
- § Parameterselektion (z.B. Lagerungsbedingungen: Temperatur, relative Feuchtigkeit, ...)
- § Linearitätscheck und Transformation der Daten mit Angabe der Justierungsgüte
- § Anwendung der statistischen Modelle zur Ermittlung der Verfallsfristen
- § Erstellung und Ablage der Ergebnisse und Berichte zum Nachweis gegenüber der zuständigen Behörde
- § Monitoring und Validierung des Verfahrens

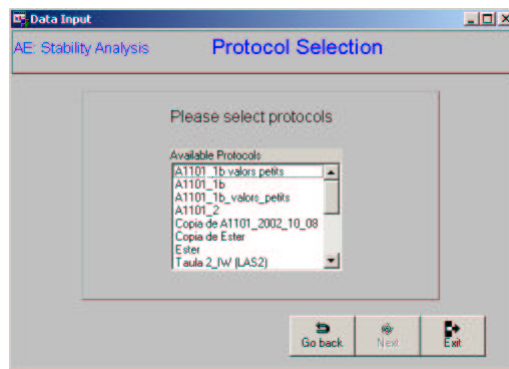
Verifikation der Stabilität von Medikamenten



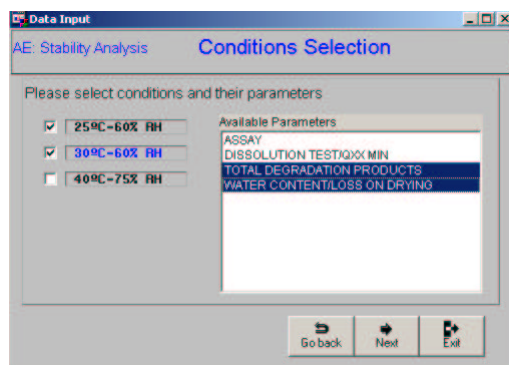
Verifikation der Stabilität von Medikamenten



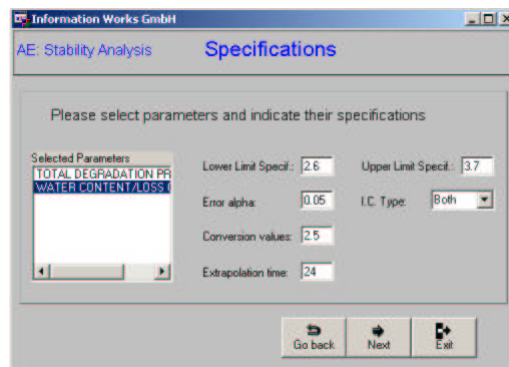
Verifikation der Stabilität von Medikamenten



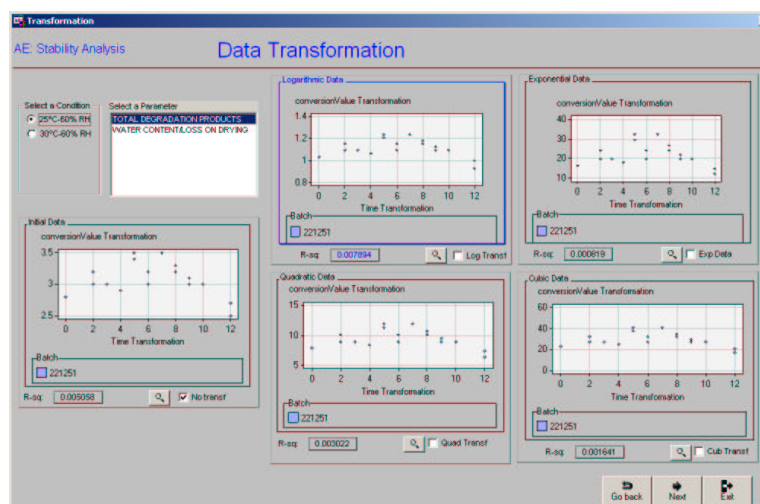
Verifikation der Stabilität von Medikamenten



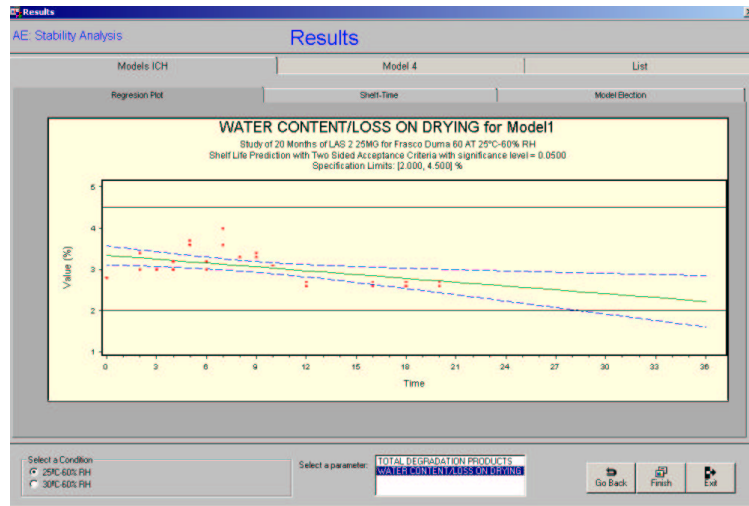
Verifikation der Stabilität von Medikamenten



Verifikation der Stabilität von Medikamenten



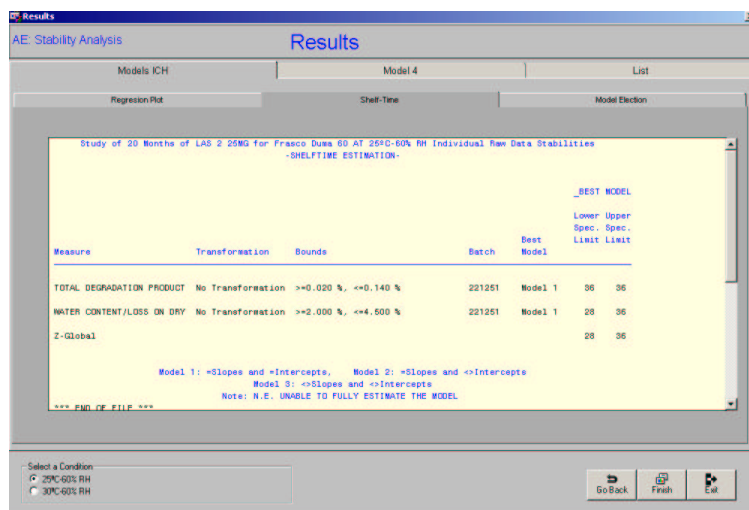
Verifikation der Stabilität von Medikamenten



Potsdam, 20.-21.02.2003

Seite 35

Verifikation der Stabilität von Medikamenten



Potsdam, 20.-21.02.2003

Seite 36

Verifikation der Stabilität von Medikamenten

Information Works GmbH
AE: Stability Analysis Storage Names

Save results with default name

Save Change storage names and save as ...
Please modify storage names:

ICH Model Report: Mod123 SAS Program: Programs
Model 4 Report: Mod4 SAS data set: LAS_2_25MG
Log: Log

Go back Next

Verifikation der Stabilität von Medikamenten

Information Works GmbH
AE: Stability Analysis Storage Names

Save results with default name

Save Change storage names and save as ...
Please modify storage names:

ICH Mod: Mod123 SAS Program: Programs
Model 4: Mod4 SAS data set: LAS_2_25MG
Log: Log

Go back Next

Information Works Message
Results has been stored successfully
Aceptar

Weitere Beispiele:

Meta-Analyse: Combining Information

Meta-Analyse Combining Information

§ Zusammenarbeit mit Prof. Dr. J. Hartung,
Universität Dortmund

§ Kombination von Analyseergebnissen
verschiedener Untersuchungen

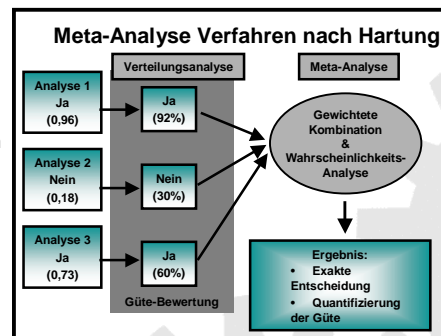
- mit unterschiedlichen Skalen
- mit widersprüchlichen Teilergebnissen
- bei unbekanntenen Abhängigkeitsstrukturen

§ SAS basierte Implementierung

- SAS/IML, SAS/Enterprise Miner

§ Einsatz bei der Produktentwicklung in der
pharmazeutischen Industrie

- TAKEDA Euro Research and Development Centre



Weitere Beispiele:

Randomisierung klinischer Versuchsreihen

Randomisierung klinischer Versuchsreihen Projekt RAET

RAET ist ein System zur FDA-konformen Abwicklung und Verwaltung klinischer Versuchsreihen

Hauptfunktionalitäten:

- § Definition der Versuchsdesigns (parallel/crossover, repliziert/nicht repliziert)
- § Randomisierung der Zuordnungen (Subjekte, Gruppen, Verabreichungssequenzen) und anonymisierte Subjektkennzeichnung
- § Erstellung der Versuchsunterlagen (Etiquetten, Blindumschläge, etc.)
- § Verwaltung und Pflege der Medikamentendaten (Wirkstoff, Dosierung, Darreichungsform)