

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

Meinert R, Müller K, Wächter N

Koordinierungszentrum für Klinische Studien Mainz, Deutschland
rolf.meinert@kks-mainz.de

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 auch, dass sämtliche Auswertungsprogramme validiert werden müssen und die Validierung dokumentiert werden muss. Mit der Umsetzung der EU-Direktive in nationales Recht (AMG und GCP-Rechtsverordnung) sind davon nicht nur zulassungsrelevante sondern auch wissenschaftlich initiierte Studien betroffen, wie sie beispielsweise in den medizinischen Kompetenznetzen und den KKS durchgeführt werden. Gemäß der ICH-Richtlinie zum Inhalt von Studienberichten (E3) besteht ein großer Teil der in klinischen Studien anfallenden Auswertungen aus der Darstellung von immer wieder kehrenden Daten, wie z. B.

- Demographische Charakteristika
- Ergebnisse von allgemeinen körperlichen Untersuchungen
- Verletzungen von Ein- und Ausschlusskriterien
- Begleitmedikationen
- Begleiterkrankungen
- Behandlungs-Exposition
- Labordaten
- Vitalparameter
- Unerwünschte Ereignisse, etc..

Medizinische Forschungsverbände, welche klinische Studien durchführen, müssen Programme für derartige Routineauswertungen erstellen, de facto werden Auswertungsprogramme oft 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. Die Standardsoftware für die Auswertung klinischer Studien ist SAS. 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 immer wieder anfallende Routineauswertungen in klinischen Studien validiert und effizient durchführen lassen. Hinzu kommen die Programmdokumentation, ein Outputvorlagenkatalog mit Beispielen, sowie Validierungsplan und -bericht.

Ergebnisse Das MAKS Projekt wurde 2003 begonnen. Zunächst wurde und mit Unterstützung des KKS-Netzwerks ein Konzept sowie Vorlagen für 27 zu entwickelnde Makros erstellt. Seit 2005 unterstützt die TMF e.V. das MAKS Projekt mit Mitteln für 1 Programmiererstelle und die notwendige wissenschaftliche Betreuung. Ende März 2006 waren 17 SAS-Makros fertig gestellt, welche auf der GMDS 2006 demonstriert werden können:

- %AE Summary of Adverse Events (MedDRA-Klassifikation nach Behandlungsgruppe)
- %AEBY Summary of Adverse Events (MedDRA-Klassifikation nach Behandlungsgruppe und stratifiziert für einen weiteren Faktor)
- %AEINT Summary of Adverse Events (MedDRA-Klassifikation nach Behandlungsgruppe und Intensität des Events)
- %AESER Summary of Serious Adverse Events (MedDRA-Klassifikation)
- %AEREL Summary of Adverse Events and Relationship Related to Study Medication (nach Behandlungsgruppe)
- %AECRIT Summary of Serious Adverse Events by Criterion for Seriousness (nach Behandlungsgruppe)
- %AECRITBY Summary of Serious Adverse Events by Criterion for Seriousness (nach Behandlungsgruppe stratifiziert für einen weiteren Faktor)
- %AEOVER Overall Summary of Adverse Events (nach Behandlungsgruppe)
- %AEOVERBY Overall Summary of Adverse Events (nach Behandlungsgruppe und stratifiziert für einen weiteren Faktor)
- %LAE Listing of Adverse Events (MedDRA-Klassifikation sortiert nach Behandlungsgruppe und Patient)
- %LAESOC Listing of Adverse Events (MedDRA-Klassifikation sortiert nach Behandlungsgruppe und MedDRA System Organ Class)
- %CM Summary of Concomitant Medication (nach Behandlungsgruppe)
- %LCM Listing of Concomitant Medication (nach Behandlungsgruppe)
- %TBASE Summary of Baseline Characteristics (nach Behandlungsgruppe)
- %TBASEBY Summary of Baseline Characteristics (nach Behandlungsgruppe und stratifiziert für einen weiteren Faktor)
- %LBASE Listing of Baseline Characteristics (nach Behandlungsgruppe)
- %TIMENUM Tabellarische Deskription zeitlicher Verläufe von numerischen Variablen nach Behandlungsgruppe
- %LISTTIME Listing zeitlicher Verläufe von numerischen Variablen nach Behandlungsgruppe.

Diskussion

Das MAKS Projekt wird den in der TMF zusammen geschlossenen Forschungsverbänden ermöglichen, beschleunigte statistische Auswertungen bei geringeren Kosten durchzuführen. Insbesondere können Programmierfehler vermieden und Qualitätsstandards gemäß der ICH-Richtlinien eingehalten werden. Damit erhöht sich die Attraktivität der Forschungsverbände auch für Sponsoren aus der Industrie. Ein weiterer Vorteil des Projekts ist die Möglichkeit einer verbindlichen Absprache aller Auswertungen zwischen Forschungsverbund und dem jeweiligen Sponsor und/oder LKP bereits vor Studienbeginn mittels des Katalogs von Outputvorlagen.

Ausblick

Die Finanzierung des MAKS Projekts durch die TMF ist zunächst bis Ende 2006 abgesichert. Neben den 17 bereits fertig gestellten Makros sind 17 weitere Makros, u. a. für die Darstellung von Laboruntersuchungen, für die Anamnese, sowie die Anwendung statistischer Testverfahren geplant oder bereits in Arbeit.