

## Bevor es losgeht

- 1) Libnames und &\_studyroot in autoexec.sas?
- 2) MAKS 2.1 kopieren (Bhalla-Müller & Wisniewski)
- 3) Verzeichnisse anlegen "*meinelinitialen*" unter  
Dummystudy1\PROG  
Dummystudy1\RESULTS
- 4) Dito für Dummystudy2
- 5) Ggf. auch ... *meinelinitialen*\LOG
- 6) Für beide Studien Domain DM und STUDYVAT sichern

```
LIBNAME def? "&_studyroot\dummystudy?\defstudy";  
LIBNAME sdtm? "&_studyroot\dummystudy?\defstudy";
```

```
DATA defstudy.savevat; SET defstudy.studyvat;  
RUN;  
DATA sdtm.savedm; SET sdtm.dm; RUN;
```

## MAKS Makros zur Auswertung Klinischer Studien

Hintergrund - Konventionen - Voraussetzungen - Einführung

# Hintergrund



## EU GCP Direktive 2001/20/EG

*"Quality control should be applied to each stage of data handling to ensure that all data are reliable and have been processed correctly."*

- 2003: KKS-Netzwerk beschließt Gründung einer Taskforce "SAS Makros"
- 2004: MAKS wird TMF Projekt
  - ~ 0.5 Wissenschaftler
  - ~ 2 x 0.5 ProgrammiererInnen
- 01.01.2005: Beginn der Programmierarbeiten
- 30.09.2007: 35 Makros erstellt

## Resultate MAKS 1 & MAKS 2

- Technische Dokumente
  - Dokumentation der Anforderungen
    - Outputvorlagen / Technische Spezifikationen / Programmablaufpläne
  - Validierungsplan & Validierungsbericht
- SOPs SAS Programmierung & Validierung
- 35 validierte SAS Makros
- Dokumentation ("User Guide")
- Katalog von Musteroutputs mit Beispielaufrufen
  
- Vorträge: CDISC EU 2004 und 2006, PhUSE 2007  
Poster: GMDS 2006, KSFE 2007

## 26 vordefinierte Makros

Domain	Tabellen	Listings
EX - Exposure to Treatment	1	1
CM - Concomitant Medication	1	1
DS - Disposition	1	-
AE - Adverse Events	11	2
MH - Medical History	2	1
IE - In- & Exclusion Exceptions	-	1
LB - Lab Data	2	1
PE - Physical Examinations	1	-

## 9 flexible Makros, 3 für Nicht SDTM Dateien

Baseline	Finding Verlaufsdaten	Non Findings
%TBASE %TBASEBY %LBASE	%TIMEDESC %TIMENUM %LISTTIME	
Nicht SDTM	%XDESC %XTEST %XCIDIFF	

In flexiblen Makros können die auszuwertenden Variablen über den Parameter &VARLIST spezifiziert werden

## Konventionen

# Planung

MAKS Projektgruppe:

- 1) Benutzeranforderungen
  - → Outputvorlagen
  - → Draft Dokumentation
- 2) Generelle Konventionen
  - Layout, Ränder, Linesize, ...
  - → Draft Dokumentation
- 3) Prioritisierung der Makros

## MAKS Konventionen (1)

- Oberstes Gebot: simple, robuste Makros.
  - sparsam parametrisiert
- Jedes Programm muss abgespeichert sein.

## MAKS Konventionen (2)

- Alle Outputs werden linksbündig im Querformat erstellt.
- Die (maximale) Linesize beträgt 151 Zeichen und kann nicht beeinflusst werden. Bei Verwendung von Courier 8 pt bleiben so auf A4-Papier Seitenränder von 2 cm links & rechts.
- Die maximale Pagesize beträgt 63 Zeilen.
  - →  $\geq 3$  cm  $\Sigma$  oben+unten bei Zeilenabstand von 8.0 pt.
  - sie kann auf kleinere Werte festgelegt werden.
- Diese Einstellungen erfüllen die Vorgaben der FDA und der EMEA an Lesbarkeit und Druckbarkeit.



## MAKS Konventionen (3)

- Pro Makroaufruf wird ein ASCII Output erzeugt.
  - Der Output enthält den Namen des aufrufenden Programms in der untersten Fußzeile.
  - Würde ein Programm mehrere Makros aufrufen, wäre diese Information nutzlos. → CMD-Datei sinnvoller.
    - "C:\Programme\SAS\SAS 9.1\Sas.exe"  
-sysin "T:\STUDIEN\abc\PROG\T01.sas"  
-autoexec "T:\Prozesse\SAS\autoexec.sas"  
-log ".\log"
    - "C:\Programme\SAS\SAS 9.1\Sas.exe"  
-sysin "T:\STUDIEN\xyz\PROG\T04.sas"  
-autoexec "T:\Prozesse\SAS\autoexec.sas"  
-log ".\log"
- Outputname = 't|l'| |&TABNUM*makroname*.txt
  - %AE(TABNUM=50) → t50ae.txt
  - %LAE(TABNUM=100) → l100lae.txt

# Struktur eines Outputs

```
Table 5.2: Summary of Adverse Events (oder &T1) 20FEB2007
User-specified Title 2 (&T1)
User-specified Title 3 (&T2)
Analysis Set = Safety Population (N=100)
&PAGEBY=&PAGEBYvalue (N=78)
-----
...
...
...
...
...
...
-----
User-specified Footnote 1 (&F1)
User-specified Footnote 2 (&F2)
User-specified Footnote 3 (&F3)
Protocol: xyz (Sponsor: ABC), Data Cut-Off Date: 31 Dec 2003
Source: S:\projekte\pharmcomp\study001\prog\taeover.sas Page 1/18
```

automatisch



## Voraussetzungen

## Voraussetzungen

- SAS 9.1.3 SP4
- Bereitstellung der Daten im SDTM
- DEFSTUDY.TXT
- STUDYVAT (fakultativ)
- AUTOEXEC.SAS
- Standardisierte Verzeichnisstruktur



## Bereitstellung der Daten im SDTM

- Ggf. Erzeugung zusätzlicher Variablen.
  - AERELYN, LBCSF, PEORDER
- Zusätzliche Variablen können in den Domains selbst (statt in SUPPQUAL oder SUPP--) abgelegt sein.
- SC Inhalte können auch in DM abgelegt sein.





## SDTM Add-Ons DEFSTUDY.TXT und VAT

- Das SDTM ist ein Modell für den Austausch, nicht für die Auswertung von Daten und beinhaltet keine Information darüber, wie Variablen ausgewertet und in Tabellen und Listen dargestellt werden sollten.
- → Erweiterung des SDTMs um 2 Hilfsdateien.
- DEFSTUDY.TXT (ASCII-File) steuert Layout aller Outputs für eine Studie.
- VAT (SAS-File), Variablen Attribute Tabelle steuert Layout einzelner Variablen.
  - GLOBVAT, wird mit MAKS ausgeliefert.
  - STUDYVAT, studienspezifisch, kann vom Nutzer erstellt werden.

## DEFSTUDY.TXT

Pagesize	63
Special	DM CO
Interventions	CM EX
Events	AE DS MH
Findings	IE LB PE QS SC VS <b>XA XB</b>
Foottxt	Protocol: N12345 (Sponsor: Vice & Versa)
Language	German

# VAT: 7 Attribute

Variable	Typ	Bedeutung
VNAME	Char	SAS Variablenname in horizontaler Datei Ausprägung von --TESTCD in vertikaler Datei, z.B. VSTESTCD{Weight}
DOMAIN	Char	Domain der Variable
VMODE	Char	quantitativ (VMODE="NUM") oder kategoriell (VMODE="CAT")
TLABEL	Char	Label einer Variablen für Überschriften
TWIDTH	Num	Spaltenbreite der Variable für Werte und Label
TFORMAT	Char	Optionales originäres SAS Format (Ø PROC FORMAT)
TSTATS	Char	Zeichenkette aus 'n' (Anzahl), 'x' (Mittelwert), 'm' (Median), 's' (Standardabweichung), 'q' (Quartile) und 'r' (Range). Voreinstellung: 'nxsmr'.
ORVALUE	Char	Gespeicherter Originalwert einer kategoriellen Variable.
TVALUE	Char	Label für ORVALUE
TORDER	Num	Sortierreihenfolge für kategorielle Variablen

## VAT Ausschnitt

n = n  
x = mean  
s = s.d.  
m = median  
q = q1, q3  
r = min, max



**obligatorisch**

**data data**

**data**

vname	domain	vmode	tlabel	tformat	twidht	tstats	orvalue	torder	tvalue
AGE	DM	NUM	Age (yr)	3.	7			.	
ARMCD	DM	CAT	Treatment Group		14			.	
ITT	DM	CAT	ITT Population		.			.	
PPROT	DM	CAT	Per Protocol Population		.			.	
RACE	DM	CAT	Race		.			.	
SAFETY	DM	CAT	Safety Population		.			.	
SEX	DM	CAT	Sex		7		M	1	Male
SEX	DM	CAT	Sex		7		F	2	Female
SEX	DM	CAT	Sex		7		U	3	Unknown
BMI	VS	NUM	BMI	2.	3			.	
HEIGHT	VS	NUM	Height (cm)	5.2	12			.	
PULSE	VS	NUM	Pulse (bpm)	3.	5			.	
WEIGHT	VS	NUM	Weight (kg)	5.2	12			.	



# Effekte von DEFSTUDY.TXT & VAT

twidth

Table 2: Demographic characteristics  
Analysis Set = Safety Population (N=193)

28APR2006

```
%TBASE (TABNUM=2,
VARLIST=dm.sex vs.weight);
```

Variable	Medisan 20 mg N=98	Novomed 100 mg N=95
<b>Sex</b>		
Male	12 ( 13%)	18 ( 19%)
Female	83 ( 87%)	77 ( 81%)
Missing	3	0
<b>Weight (kg)</b>		
N	97	95
Median	68.00	70.00
Q1	60.00	59.00
Q3	76.00	80.00
Min	49.0	43.0
Max	180.5	135.0
Missing	1	0

tvalue

torder

vmode=cat

vmode=num

tstats=nmqr

tlabel

foottxt

Protocol: N12345 (Sponsor: Vice & Versa)  
Source: Z:\Studies\STUDYABC\PROG\T01\_TBASE\_2.sas

Page 1/1

## MAKS Konventionen (4)

- Einträge in STUDYVAT überschreiben Einträge in GLOBVAT.
- Kategorielle Variablen: Alle in der VAT definierten Ausprägungen werden dargestellt.
- Jede Variable, welche in einem Makroaufruf explizit angegeben wird, muss in einer VAT definiert worden sein.
- In STUDYVAT können neue Variablen, z.B. abgeleitete Variablen deklariert werden.

# Block1\_1.sas

```
LIBNAME def1 "&_studyroot\DUMMYSTUDY1\DATA\DEFSTUDY";
LIBNAME SDTM "&_studyroot\DUMMYSTUDY1\DATA\SDTM";

DATA def1.studyvat;
  length vname $8 tlabel $20 tvalue $20;

  vname='wurz'; domain='DM'; vmode='CAT'; tlabel='Gewürz';
  orvalue='A'; torder=1; tvalue='Oregano'; OUTPUT;
  vname='wurz'; orvalue='B'; torder=2; tvalue='Basilikum'; OUTPUT;

  vname='Farbe'; domain='DM'; vmode='CAT'; tlabel='Lieblingsfarbe'; twidth=14;
  orvalue='1'; torder=1; tvalue="Rot"; OUTPUT;
  vname='Farbe'; orvalue='2'; torder=2; tvalue="Gelb"; OUTPUT;

RUN;

DATA sdtm.dm;
  SET sdtm.dm;
  armcd='AAA'; /* ARMCD ist nicht in STUDYVAT definiert ! */
  wurz='A';
  IF MOD(_n_,2)=0 THEN Farbe=1; ELSE farbe=2;

RUN;

%TBASE(tabnum=Block1_1, varlist=dm.wurz dm.farbe);

DATA def1.studyvat; SET def1.savestudyvat; RUN;
DATA sdtm.dm; SET sdtm.savedm; RUN;
```

## Block1\_1.sas → STUDYVAT

Obs	vname	tlabel	tvalue	domain	vmode	orvalue	torder	twidth
1	wurz	Gewürz	Oregano	DM	CAT	A	1	.
2	wurz	Gewürz	Basilikum	DM	CAT	B	2	.
3	Farbe	Lieblingsfarbe	Rot	DM	CAT	1	1	14
4	Farbe	Lieblingsfarbe	Gelb	DM	CAT	2	2	14

## Block1\_1.sas → Resultat

Table Block1\_1: Summary of baseline characteristics  
Analysis Set = Safety Population (N=200)

// 16OCT2007

Variable	AAA N=200
-----	
Gewürz	
Oregano	200 (100%)
Missing	0
Lieblingsfarbe	
Rot	100 ( 50%)
Gelb	100 ( 50%)
Missing	0
-----	

Protocol: N12345 (Sponsor: Schmidt & CO KG)

Source: C:\Meinert\Studien\DUMMYSTUDY1\PROG\Uebungen\Block1\_1.sas // Page 1/1

## Autoexec.sas

```
%LET _STUDYROOT = Pfadangabe;
```

```
LIBNAME maks ...;
```

```
LIBNAME globvat ...;
```



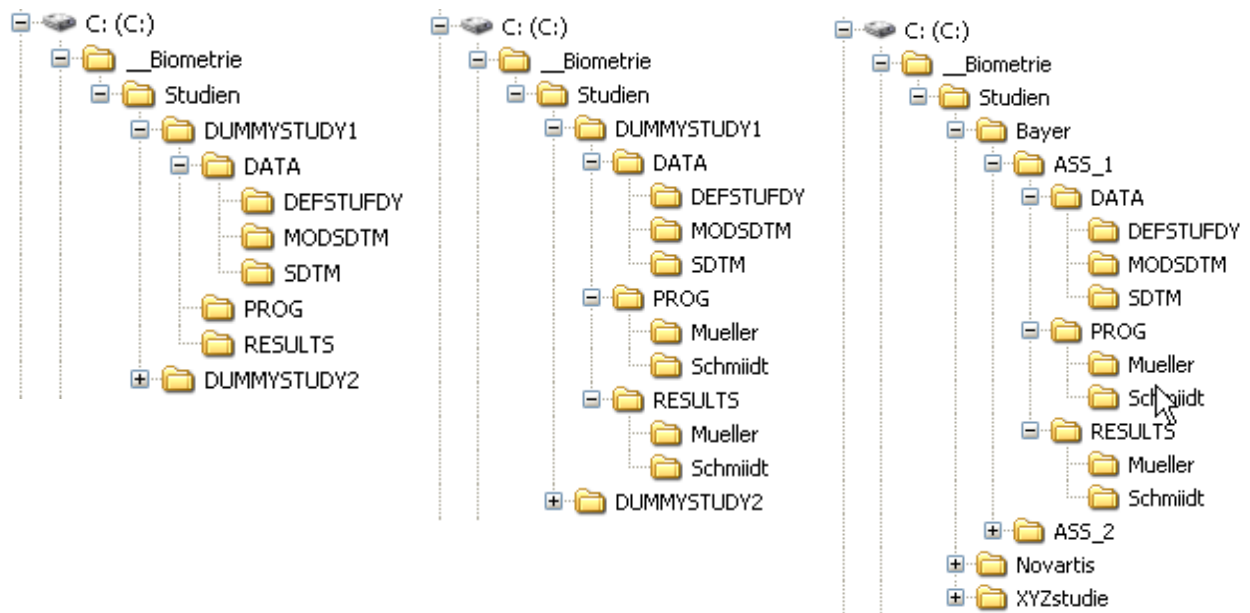
```
OPTIONS LS=151 MAUTOSOURCE MSTORED
```

```
  SASMSTORE = MAKS
```

```
  SASAUTOS = "C:/Programme/SAS/SAS 9.1/core/sasmacro";
```

# Standardisierte Verzeichnisstruktur

`%LET _STUDYROOT = C:\__Biometrie\Studien;`



## Einführung

## > 80 Module → Programm Ablauf Plan (PAP)

### Initialization of Program

%CLEANUP

%CHKPARM

%LIBNAMES

%CHKOPTIONS

%CHKVARS

### Preparation of data

%MERGEVAT

%MERGEDMSC

%MERGESUPP

%POP

## Berechnungen

### Polishing

%HEADFOOT

%TABLESPACE

%...REPORT

%PAGEBRK

### Post processing

%APPOUT

%PAGEKOFN

%ERRLOG

%CLEANUP

## Die wichtigsten Makro Parameter

- &TABNUM            obligatorisch
  - &T1, ..., &T5
  - &F1, ..., &F5
  - &SASCODE            quotieren !
  - &POP                 Default: SAFETY
  - &PAGEBY             Listings: ARMCD
  - &COLVAR             Default: ARMCD = treatment
  - &COLBY              weitere Stratifikation
  - &AGGVAR             Aggregation Level (MedDRA, ATC)
  - &VARLIST            Liste auszuwertender Variablen
  - &TOTAL               Spalte mit Summe aller Gruppen
- Alle Makros**
- aus  
DM  
SC**

# Beispiel

%AEOVER(TABNUM = 51.1);

Table 51.1: Overall summary of adverse events  
Analysis Set = Safety Population (N=200)

28APR2006

Subjects with	Number (%) of Subjects	
	Medisan 20 mg N=100	Novomed 100 mg N=100
Any AE	91 ( 91)	93 ( 93)
Related AE	58 ( 58)	69 ( 69)
Serious AE	7 ( 7)	12 ( 12)
Serious Related AE	2 ( 2)	4 ( 4)
AE Resulting in Death	1 ( 1)	0 ( 0)
AE Causing Action on Study Drug:		
DECREASED	0 ( 0)	0 ( 0)
DISCONTINUED	9 ( 9)	5 ( 5)
INCREASED	0 ( 0)	0 ( 0)
INTERRUPTED	24 ( 24)	13 ( 13)
NONE	89 ( 89)	90 ( 90)
Related AE Causing Action on Study Drug:		
DECREASED	0 ( 0)	0 ( 0)
DISCONTINUED	8 ( 8)	4 ( 4)
INCREASED	0 ( 0)	0 ( 0)
INTERRUPTED	15 ( 15)	12 ( 12)
NONE	45 ( 45)	63 ( 63)



## Obligatorische SDTM Variablen

- USUBJID
- VISIT
- VISITNUM,
- DM.SEX
- DM.AGE
- DM.ARMCD (auch in 1 armigen Studien)
- DM.RFSTDTC
- DM.RFENDTC
- SAFETY (ITT, PPROT, ... COMPLT)

## Speziell berücksichtigte Terminologie

Variable	Ausprägungen
SAFETY	Y
AEOUT	DEATH (in GLOBVAT definiert)
AERELYN	Y
DSDECOD	RANDOM* und/oder INFORMED CONSENT OBTAINED COMPLETED
DSSCAT	END OF STUDY.
LBCSF	Y (für 'Clinically significant findings')
LBNRIND	NORMAL, ABNORMAL oder NORMAL, HIGH, LOW
VSTESTCD{...}	WEIGHT mit VS.VSBLFL="Y"
PEORDER	1, 2, ...

## Schlussbemerkung

- Je länger ein Programm läuft, desto später ist der Fehler aufgetreten
- Auch WINDOWS und SAS haben zunächst Bugs



- Das Testen aller Szenarios ist unmöglich  
→ "User Acceptance Tests".
- Probleme können über das TMF Online Forum kommuniziert werden, auf diese Weise können auch andere Anwender davon profitieren.

## Fragen an die Anwender

- AERELYN & PEORDER → VAT (?)
- GLOBVAT in das MAKES Verzeichnis (?)
- Option: Unterdrückung des Pfadnamens des erzeugenden Programms im Output (?)
- Soll MAKES die Linesize selbst auf 151 setzen (?)

