

Makros zur Auswertung klinischer Studien (MAKS)

C. Engel (POSITIVE-NET)
Institut für medizinische Biometrie
Universitätsklinikum Tübingen

Standardisierte Auswertung von Studiendaten

MAKS - Makros zur Auswertung klinischer Studien

2003-2007: TMF-Projekt des KKS-Mainz
Erstellung einer Makrobibliothek zur standardisierten Tabellierung
von Daten aus klinischen Studien

Mai 2008: MAKS V3 wird als validierte Endversion zur Verfügung
gestellt

Verfügbar für alle TMF-Mitglieder

Basiert auf der SDTM-Struktur des
Clinical Data Interchange Standards Consortiums (CDISC)

SDTM - Study Data Tabulation Model

Idee: Datenmodell zur Weitergabe von Studiendaten

➔ Daten im SDTM-Format werden von der FDA für die elektronische Einreichung von Zulassungsstudien akzeptiert

Prinzip: Daten werden inhaltlich in sogenannten Domänen zusammengefasst

Beispiele für die SDTM-Datenstruktur

Domäne DM (Auszug):

Studyid	domain	usubjid	rfstdtc	rfendtc	brthdtc	arm	sex
XY	DM	1	01.01.08	31.03.08	20.02.20	A	F

Domäne VS (Auszug):

Studyid	domain	usubjid	vsseq	vstest	vsorres	vsorresu	visit
XY	VS	1	1	Puls	65	b/min	1
XY	VS	1	2	Gewicht	60	kg	1

Analysis Set = ITT Population (N=193)



Variable	Therapy A N=98	Therapy B N=95
Sex		
Male	12 (13%)	18 (19%)
Female	83 (87%)	77 (81%)
Missing	3	0
Weight (kg)		
N	97	95
Median	68.0	70.0
Q1	60.0	59.0
Q3	78.0	80.0
Min	49	43
Max	181	135
Missing	1	0

MAKS - Beispieltabellen

Analysis Set = Safety Population (N=200)
Treatment Group = Therapy A (N=100)

Visit	Actual values						Weight (kg)					
	N	Mean	SD	Median	Min	Max	Change from Baseline					
	N	Mean	SD	Median	Min	Max	N	Mean	SD	Median	Min	Max
Baseline	99	71.0	19.4	68.0	49	181						
Visit 1	99	72.0	19.4	69.0	50	182	99	1.0	0.0	1.0	1	1
Visit 2	99	71.0	19.4	68.0	49	181	99	0.0	0.0	0.0	0	0
Visit 3	99	73.0	19.4	70.0	51	183	99	2.0	0.0	2.0	2	2
End of Study	99	72.0	19.4	69.0	50	182	99	1.0	0.0	1.0	1	1

MAKS - Beispieltabellen

Analysis Set = Safety Population (N=200)

System Organ Class / Preferred Term	Number (%) of Subjects	
	Therapy A N=100	Therapy B N=100
Subjects with any AE	90 (90)	93 (93)
Infections and infestations	11 (11)	2 (2)
Abscess	0 (0)	1 (1)
Candiduria	1 (1)	0 (0)
Fungal infection	1 (1)	0 (0)
Helicobacter gastritis	2 (2)	0 (0)
Herpes simplex	1 (1)	0 (0)
Herpes zoster	4 (4)	0 (0)
Influenza	2 (2)	1 (1)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (1)	1 (1)
Infected epidermal cyst	1 (1)	1 (1)
Immune system disorders	2 (2)	0 (0)
Dermatitis allergic	2 (2)	0 (0)
...		

MAKS - Beispieltabellen

Analysis Set = Safety Population (N=200)

Subjects with	Number (%) of Subjects	
	Therapy A N=100	Therapy B N=100
Any AE	90 (90)	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)
Related AE Resulting in Death	0 (0)	0 (0)
AE Causing Action on Study Drug:		
NONE	88 (88)	90 (90)
DISCONTINUED	9 (9)	5 (5)
INTERRUPTED	24 (24)	13 (13)
DECREASED	0 (0)	0 (0)
INCREASED	0 (0)	0 (0)
Related AE Causing Action on Study Drug:		
NONE	45 (45)	63 (63)
DISCONTINUED	8 (8)	4 (4)
INTERRUPTED	15 (15)	12 (12)
DECREASED	0 (0)	0 (0)
INCREASED	0 (0)	0 (0)

Aufruf der Maks-Makros

```

%TBASE(tabnum=2.2,
T1=%NRBQUOTE(Demographic characteristics),
T2=,
T3=,
T4=,
T5=,
F1=%NRBQUOTE(vs.weight is selected when VSBLFL='Y'),
F2=,
F3=%NRBQUOTE(This output was produced with MAK),
F4=%NRBQUOTE(MAKS is a library of SAS Macros),
F5=,
pop=ITT,
sascode=,
pageby=,
colvar=dm.armcd,
varlist=dm.sex vs.weight,
total=N);

```

5 Überschriften

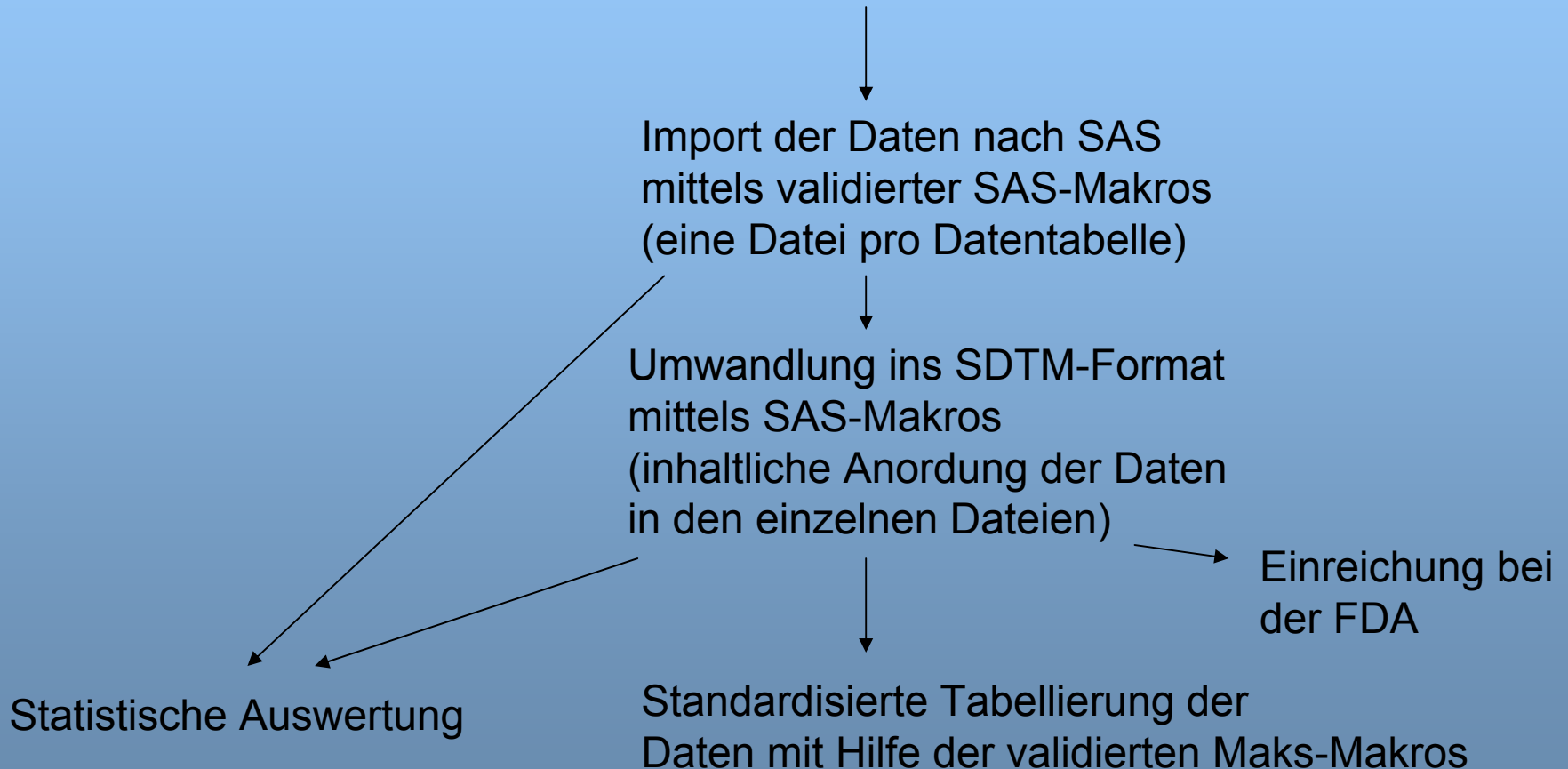
5 Fußzeilen

Auswertungspopulation

Stratifizierungsvariable

Zu tabellierende Variablen

Koordinat



Probleme bei der Verwendung von MaksV3

1. Angepaßt an die englische SAS-Version

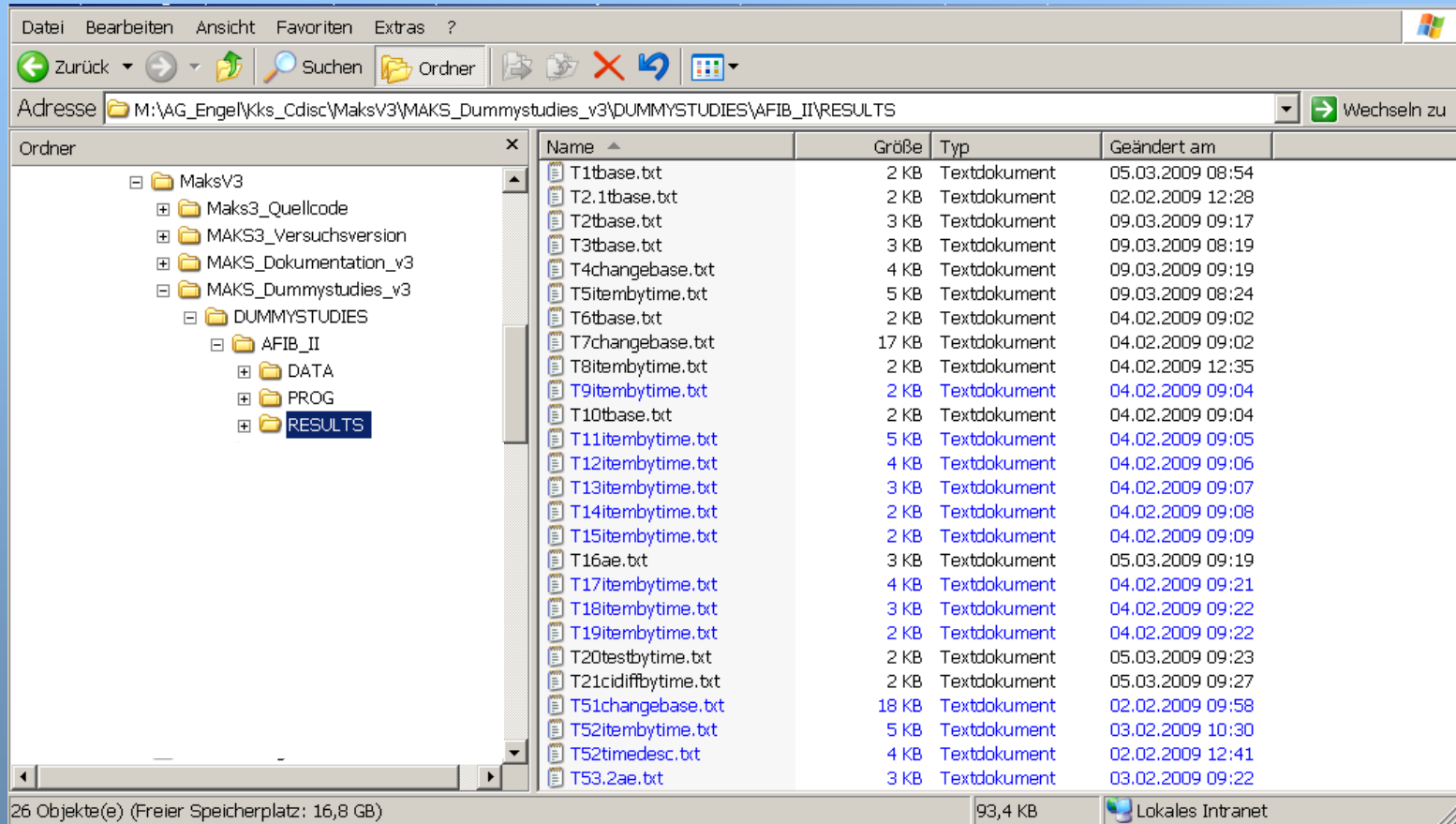
↔ Tübingen verwendet die deutsche SAS-Version

Folge: fehlerhafte Tabellen, Notwendigkeit, die Makros auf die deutsche SAS-Version anzupassen

Probleme bei der Verwendung von MaksV3

2. Ausgabe der Tabellen erfolgt in Textdateien, keine Ausgabe auf dem Bildschirm

↔ sehr unpraktisches Hin-und-Her zwischen zwei Programmen



Änderung: Tabellen erscheinen direkt im SAS-Ausgabefenster

Probleme bei der Verwendung von MaksV3

3. Layout

Table 2.2: Demographic characteristics
Analysis Set = ITT Population (N=193)

09MAR2007

Variable	Medisan 20 mg N=98	Novomed 100 mg N=95

Sex		
Male	12 (13%)	18 (19%)
Female	83 (87%)	77 (81%)
Missing	3	0
Weight (kg)		
N	97	95
Median	68.0	70.0
Q1	60.0	59.0
Q3	78.0	80.0
Min	49	43
Max	181	135
Missing	1	0

%**TBASE**(tabnum=2.2 nodisplay,

...)

vs.weight is selected when VSBLFL='Y'

This output was produced with MAKS
MAKS is a library of SAS Macros

Source: T:\DMST\Studien\DUMMYSTUDY\PROG\TLF\T02_TBASE_2.sas

Page 1/1

Probleme bei der Verwendung von MaksV3

4. Makro mit Chi-Quadratetest berechnete falsche p-Werte
5. Makros für die Auswertung der Studienmedikation und von Begleitmedikationen tabellieren nicht die eingenommene Menge
↔ entspricht nicht unseren Anforderungen und muss geändert werden
6. Konfidenzintervalle werden durch ":" getrennt
↔ entspricht nicht unserem Standard und wurde geändert in Angabe "- bis -" in deutschen und "- to -" in englischen Tabellen

Schlussfolgerung

1. Jedes Studienzentrum besitzt bestimmte Vorgaben für das Layout von Berichten
2. Datentabellierung entspricht für manche Domänen möglicherweise nicht den Bedürfnissen des jeweiligen Studienzentrums



Ohne den Quellcode der Maks-Makros müssen die Vorgaben hinsichtlich Layout und Inhalt der Tabellen akzeptiert werden.

3. Das Projekt "Maks-Makros" ist abgeschlossen



Seine Basis ist der sich ständig ändernde SDTM-Standard
Folge: es gibt bereits jetzt Domänen, für welche keine Makros existieren