



Werkzeuge im CDISC-Umfeld

**TMF Workshop
CDISC in der vernetzten medizinischen Forschung**

Dr. Philippe Verplancke, XClinical GmbH
1. Juli 2005, Berlin



- XClinical GmbH wurde November 2002 als Spin-off des Instituts für Klinisch-Kardiovaskuläre Forschung in München gegründet
- XClinical ist ein Software-Anbieter mit Büros in München, Paris und Washington, DC und seit 2003 aktives Mitglied der CDISC-Organisation.
- Wir entwickeln, vermarkten und betreiben XTrial, ein integriertes, online EDC, CDM und CTM System, das als eines der ersten am Markt vollständig auf den CDISC Standards aufgebaut ist.
- Das Kompetenznetz Vorhofflimmern (AFNET) setzt XTrial seit 2003 als zentrales Studiendatenerfassungssystem ein und hat die XClinical GmbH damit beauftragt, die Aufgaben des CIOs zu übernehmen.



- Werkzeuge, die mit CDISC umgehen können, sind unerlässlich um den Nutzen aus den CDISC-Standards zu generieren:
 - Zeit- und Kostenersparnis sowie Qualitätssteigerung bei Datenumwandlung und –übertragung, z.B.
 - zwischen Labor und CRO
 - zwischen Patiententagebuch- und EDC/CDM-System
 - zwischen CRO und Pharmafirma/Medizinproduktehersteller
 - zwischen Datenmanagement- und Statistikabteilung
 - zwischen Pharmafirma/Med.prod.hersteller und Behörden
 - Einheitliche inhaltliche Interpretation der Daten verschiedener Firmen
 - Unabhängigkeit von IT-Systemen
 - Sichere Datenarchivierung

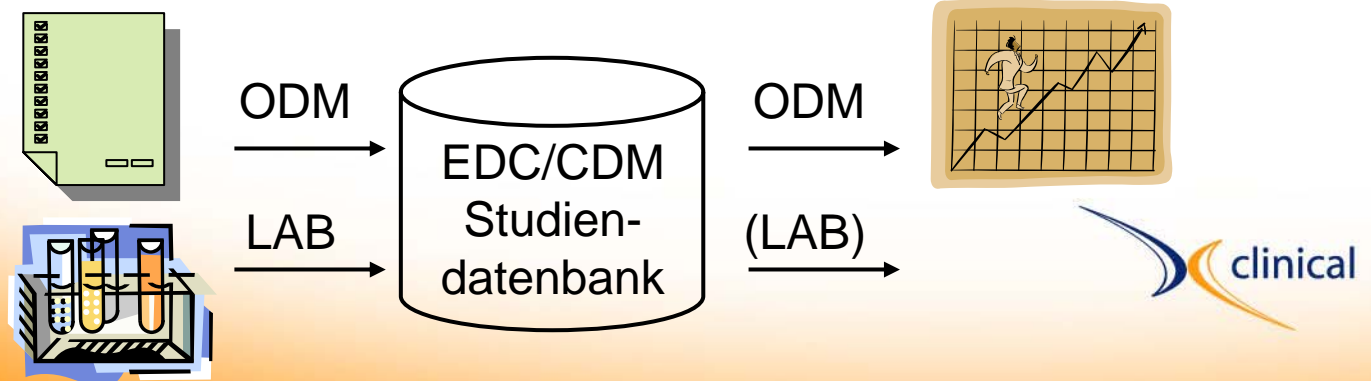
Übersicht der Werkzeugarten

- EDC/CDM-Systeme, Patiententagebuchsysteme, Laborsysteme
- Analyse-Systeme / SAS
- Datenbank/ETL-Werkzeuge
- Generische XML-Werkzeuge
- ODM-spezifische Werkzeuge
- TMF-Werkzeuge:
 - CDISC-Schnittstelle zum PID-Server
 - Standard SAS-Makros auf SDTM
 - ODM→SDTM “Wandler”



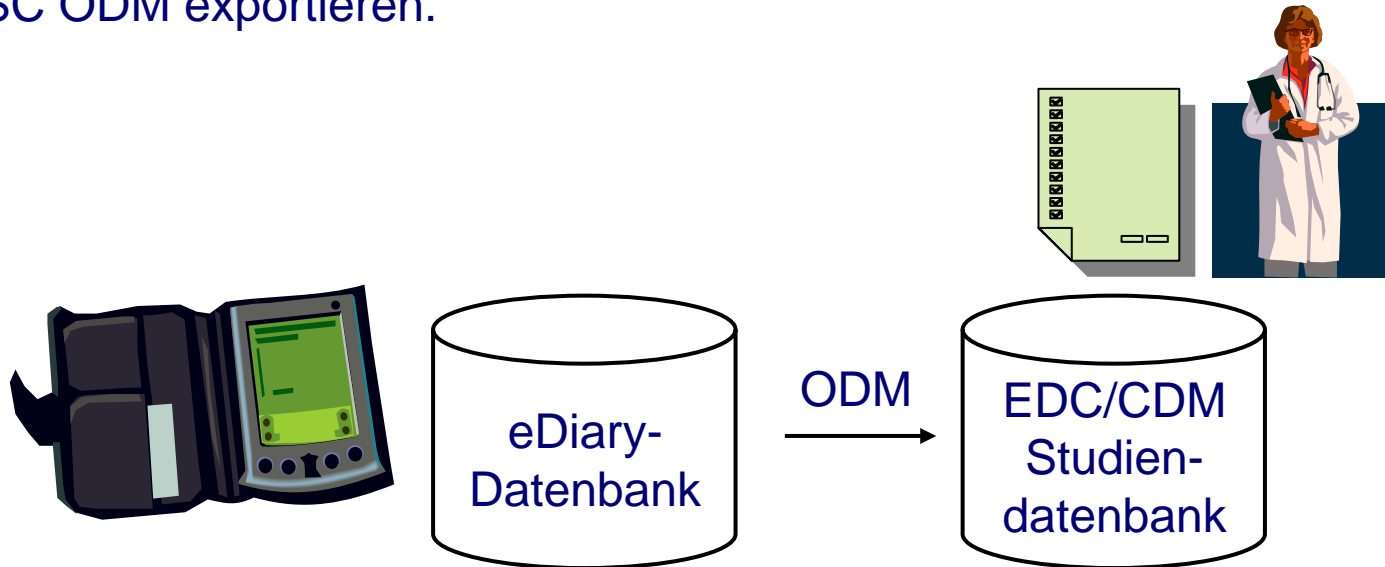
EDC/CDM- und Labor-Systeme

- Einige Anbieter “beherrschen” bereits CDISC ODM-, bzw. LAB-Export; von den 3 Marktführern, PhaseForward, Oracle Clinical, und Datatrak bisher “out-of-the-box” nur Datatrak (*Kenntnisstand des Sprechers*)
- ODM-(Meta)datenimport wird bisher nur von 2 EDC-Vendors angeboten
 - automatische, d.h. schnelle und fehlerfreie Erstellung der DB und der e-CRF Formulare (ODM als elektronisches Studienprotokoll !)
 - Speicherung der Daten und des Audit-Trails im ODM-Format
 - Migration einer Studie aus einem anderen EDC/CDM-System
- Mehrere Zentrallabore können Daten im CDISC LAB-Format liefern, aber erst wenige EDC/CDM-Systeme beherrschen den Import out-of-the-box



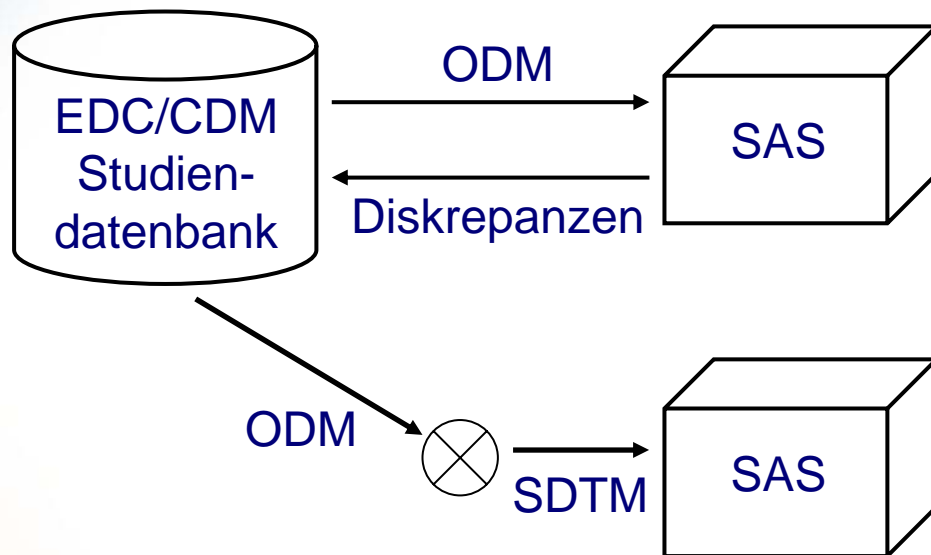
Patiententagebuch-Systeme

- Die 3 Marktführer, PHT, CRF Inc. und Invivodata, können Daten in das CDISC ODM exportieren.



- Bisher nur selten Studien, wobei Diary-Daten “live” in ein EDC-System geladen werden um sie für Ärzte und Monitore sichtbar zu machen
- Keine Anbieter von integrierten eDiary-EDC-Systemen (!)

Analyse-Systeme / SAS und CDISC (1/2)



- für Analyse & Cleaning der CRF-Daten während der Studie (überflüssig wenn dies bereits innerhalb des EDC/CDM-Systems durchgeführt wird).
- für statistische Analyse der Ergebnisse einer Studie auf Basis von tabellierten, sauberen Daten im SDTM-Format (“clean data after database lock”)

Analyse-Systeme / SAS und CDISC (2/2)

- CDISC ODM Import/Export bei SAS:
 - Ab SAS 8.2: PROC CDISC (siehe <http://support.sas.com/rnd/base/topics/sxle82/TW8774.pdf>)
 - XMLMAP: Import beliebiger XML-Daten unter Umgehung des „DATA Step“
 - “Canonical Document approach“: XML Import im DATA step (Tekoa Toolkit v Zurich Biostatistics, Inc., siehe <http://www.zbi.net/>)
- CDISC SDTM v3.1 Datasets können seit neuestem auch mit PROC CDISC automatisch validiert werden



Datenbank / ETL-Werkzeuge (1/2)

- Die meisten Datenbanksysteme (Oracle, DB2, MS SQL, MySQL, Sybase, ...) stellen ein XML-SQL-Werkzeug für Import und Export zur Verfügung
- Solche DB-Export/Import-Files haben meist eine einfache XML-Struktur, z.B.

```
<Row Number="4711">  
  <Column Name="Product">Apples</Column>  
  <Column Name="Price">3,50</Column>  
</Row>
```

- XSLT Transformation von/nach CDISC ODM notwendig
- Es existieren auch "native" XML-Datenbanken, die Daten in XML-Files statt in relationalen Tabellen abspeichern. Die Kosten sind vergleichbar mit RDBs. Eventuell Performance-Probleme für komplexe Queries.

Datenbank / ETL-Werkzeuge (2/2)

- Statt über den Zwischenschritt des generischen DB Import/Export-Files, kann die CDISC ODM XML-Struktur durch ein Softwaresystem auch direkt in relationale Datenbanktabellen geschrieben werden.
- Beispiel: für jedes XML-Metadatenelement eine Tabelle und für jedes XML-Datenelement eine Tabelle
 - “Treppenförmige” Referenzen von Items auf ItemGroups, von ItemGroups auf Forms, usw.
 - ODM als vollständig normalisiertes relationales Datenmodell !
 - sehr gute Leistungsfähigkeit für insert und update Transaktionen
 - für jede Studie kann dieselbe Tabellenstruktur verwendet werden!



Generische XML-Werkzeuge (1/2)

- Liste der XML-Technologien:
http://www.w3schools.com/xml/xml_technologies.asp
- Allgemein (frei oder kommerziell) verfügbare Werkzeuge; keine eigene Programmierung notwendig
- XML-Editoren (z.B. XMLSpy, OXygen, Xerlin, etc., siehe <http://www.xml-dev.com/xml/editors.html>)
 - automatische Prüfung von Syntax und “Grammatik” gegenüber einer sogenannten DTD (“Document Type Definition”) oder einem XML-Schema
 - Hilfe beim Editieren (Hints, automatische Vervollständigung, etc.)
 - Keine inhaltliche Prüfung (z.B. ob Datumsformate und Codelist-Referenzen stimmen)
- XML-Parsers (z.B. Saxon, Xalan) zerlegen XML-Dateien in ihre Bestandteile

Generische XML-Werkzeuge (2/2)

- XSLT-Transformationswerkzeuge (standardmäßig in den Java APIs verfügbar) um anhand eines sogenannten Stylesheets eine XML-Datei (z.B. ODM) in eine Datei mit einer anderen Struktur (z.B. define.xml/SDTM) umzuwandeln
- XPath und XQuery sind Navigations- und Abfragesprachen für XML-Daten, analog SQL für relationale Datenbanken.
- XForms-Technologie:
Automatische Generierung von Formularen (z.B. HTML/Javascript-basierte Formulare) aus einer XML-Struktur (z.B. ODM)
 - Möglicher Baustein eines e-CRF-Systems, allerdings noch ohne Logik zwischen den Formularen und Visiten und mit dem Nachteil, dass JavaScript clientseitig getestet werden muss.
- XML-Signatur zum elektronischen Signieren von XML-Dateien (im CDISC ODM Standard vorgesehen).

ODM-spezifische Werkzeuge

- Verfügbar als Download von der CDISC Website oder von Trainern der CDISC Seminare
 - ODM Viewer (von PHT): stellt sowohl Metadaten als auch Daten grafisch und tabellarisch aufbereitet am Bildschirm dar.
 - ODM Checker (von XML4Pharma, Jozef Aerts): prüft sowohl syntaktische als auch inhaltliche Fehlerfreiheit eines ODM-Files
 - Tekoa Toolkit (von Zurich Biostatistics): lädt ODM XML in SAS (siehe oben)
- Kommerzielle Werkzeuge zur graphischen/tabellarischen Erstellung von ODM-Files (über die Funktionen von XMLSpy hinaus).
- Caveat: manche Beispiel-ODM-Dateien (z.B. von PHT) enthalten teilweise denormalisierte Datensätze, die in der Form nicht in einem CRF vorkommen würden (z.B. Wiederholung der Study-ID in jeder ItemGroup).

- CDISC-Schnittstelle zum PID-Server (fertig)
 - Entgegennahme von personenidentifizierenden Daten im CDISC ODM-Format (per SOAP = XML über HTTP) mit fest vorgegebenen Variablennamen, konform dem Datenschutz
 - Rückantwort des Servers mit einer PID
- Standard SAS-Makros mit CDISC SDTM als Datengrundlage (in Arbeit)
 - Zeit- und Kostenersparnis für alle Verbände durch Verwendung von Standardanalysen auf Standarddatensätzen
- ODM → SDTM “Wandler” (in Arbeit)
 - Werkzeug zur Erleichterung des Weges zwischen einer beliebigen Studiendatenbank und den SDTM-Datensätzen für die Auswertung mit SAS (siehe oben)
 - Zwischenschritt über ODM um eine einheitliche XSL-Transformation zu gewähren und weil ODM das natürlichere Exportformat für Studiendatenbanken ist.

Dr. Philippe Verplancke
CIO Kompetenznetz Vorhofflimmern (AFNET)

c/o XClinical GmbH
Bayerstraße 21
80335 München

Tel: +49 (0)89 / 45 22 77 – 58 10
Fax: +49 (0)89 / 45 22 77 – 58 90

Web: www.xclinical.com
Mail: philippe.verplancke@xclinical.com

