

2022.02.12 동계 분자폐암 연구회 임상연구 워크숍
Session II . Korea EGFR Registry

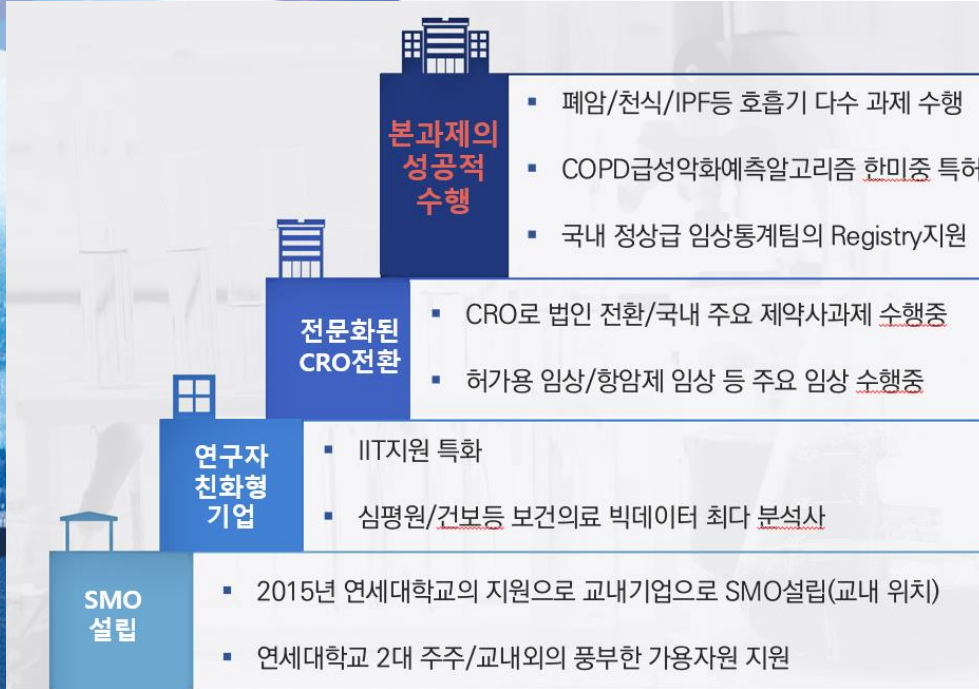


폐암 레지스트리 운영 경험을 통한 제언

-Registry 구축과정에서 예상되는 문제와 해결방법-

CC&I Research 박재은(BD/CRS팀)

CC&I Research Overview





Contents

I. INTRODUCTION

1. 환자등록체계(Registry)의 정의
2. Registry study vs Cohort study?
3. Registry를 통해 진행할 수 있는 연구의 종류

II. CC&I 폐암 레지스트리 경험 소개

III. 폐암 레지스트리 구축에 대한 제언

1. 레지스트리 연구의 문제점 & 해결책
2. Issue 별 고려사항 – PV, Sample size 등

동계 분자폐암 연구회 임상연구 워크숍

Introduction

1. 환자등록체계(Registry)의 정의
2. Registry study vs Cohort study?
3. Registry를 통해 진행할 수 있는 연구의 종류

1. 환자등록체계(Registry)의 정의

WHO(1974)

사전에 계획된 목적을 위해 일정한 형태의 개인 또는 건강관련 정보를 체계적이고 포괄적인 방법으로 모은 기록

NECA(2010)

질환 또는 상태, 노출에 의해 정의되는 집단에서 명시된 결과를 평가하기 위해 관찰연구방법을 사용하여 균일한 자료를 수집하고, 하나 이상의 미리 정해진 과학적 또는 임상적, 정책적 목적에 사용되는 체계

EMA(2020)

an organised system that collects data and information on a group of people defined by a particular disease or condition, and that serves a pre-determined scientific, clinical and/or public health (policy) purpose.”

FDA(2021)

An organized system that collects clinical and other data in a standardized format for a population defined by a particular disease, condition, or exposure.

식약처(2021)

어느 특정 정보의 수집을 목적으로 작성되는 것, 수집하는 정보에 따라 다양한 종류의 레지스트리가 있음.

1. 환자등록체계(Registry)의 정의

합의된 정의는 없으나, 다양한 정의들의 공통점 및 주요 내용 요약 시, 다음과 같이 이해할 수 있다.

- 1) 사전에 정해진 목적에 따라
(pre-determined purpose)
- 2) 특정 집단의 건강관련 정보를
(group of people defined by a particular disease, condition or exposure)
- 3) 표준화된 등록/기록을 통해
(standardized format, registry)
- 4) 수집하는 조직화된 체계
(organized system that collects clinical and other data)



RWD, Real World Data

OS, Observational Study

1. Introduction

2. Registry Study VS Cohort Study?

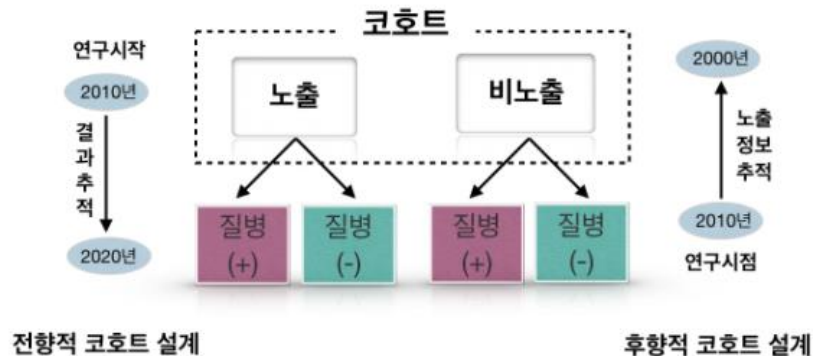


전통적인 Registry 연구

신환 대상자의 특정 질병의 통계를 산출할 목적으로 운영되는 질병등록사업(DR, disease registry)

전통적인 코호트(TC, Traditional cohort) 연구

특정 질병 발생의 위험을 가진 건강인을 대상으로 노출(exposure) 여부에 따라 질병발생의 인과성을 밝히기 위한 연구



1. Introduction

2. Registry Study VS Cohort Study?

TC : 건강인이 대상
PC : 환자가 대상

전통적인 코호트(TC, Traditional cohort) 연구

와

환자군 코호트(PC, Patients cohort) 연구

비교

	Traditional cohort	Patients cohort
Inclusion	Healthy population	Diagnosed patients
Aims	Disease prevention	Prognosis improvement
Exposure	Modifiable lifestyle	Healthcare services
Outcome	Occur	Cure, Recur, Death
Statistics	Incidence	Survival time
Summary index	Relative risk	Survival rate
Evaluation	Risk factors	Prognostic factors
Confounders	Environmental factors	Disease severity

1. Introduction

2. Registry Study VS Cohort Study?

TC : 생활 습관 등
PC : 의약품 및 의료서비스

전통적인 코호트(TC, Traditional cohort) 연구

와

환자군 코호트(PC, Patients cohort) 연구

비교

	Traditional cohort	Patients cohort
Inclusion	Healthy population	Diagnosed patients
Aims	Disease prevention	Prognosis improvement
Exposure	Modifiable lifestyle	Healthcare services
Outcome	Occur	Cure, Recur, Death
Statistics	Incidence	Survival time
Summary index	Relative risk	Survival rate
Evaluation	Risk factors	Prognostic factors
Confounders	Environmental factors	Disease severity

1. Introduction

2. Registry Study VS Cohort Study?

TC : 질병 발생 여부
PC : 생존 기간 등 다양

전통적인 코호트(TC, Traditional cohort) 연구

와

환자군 코호트(PC, Patients cohort) 연구

비교

	Traditional cohort	Patients cohort
Inclusion	Healthy population	Diagnosed patients
Aims	Disease prevention	Prognosis improvement
Exposure	Modifiable lifestyle	Healthcare services
Outcome	Occur	Cure, Recur, Death
Statistics	Incidence	Survival time
Summary index	Relative risk	Survival rate
Evaluation	Risk factors	Prognostic factors
Confounders	Environmental factors	Disease severity

1. Introduction

Korea EGFR 레지스트리!

CC&I RESEARCH

2. Registry Study VS Cohort Study?


환자군 코호트 연구란?

특정 질환 환자를 대상으로 코호트를 구성한 다음, 예후 인자 규명 등을 위해 추적 관찰을 하는 연구

전통적인 코호트(TC, Traditional cohort) 연구

와

환자군 코호트(PC, Patients cohort) 연구 비교

	Traditional cohort		Patients cohort
Inclusion	Healthy population		Diagnosed patients
Aims	Disease prevention		Prognosis improvement
Exposure	Modifiable lifestyle		Healthcare services
Outcome	Occur		Cure, Recur, Death
Statistics	Incidence		Survival time
Summary index	Relative risk		Survival rate
Evaluation	Risk factors		Prognostic factors
Confounders	Environmental factors		Disease severity

1. Introduction

2. Registry Study VS Cohort Study?

전통적인 Registry 연구

와

최신 Registry 연구

및

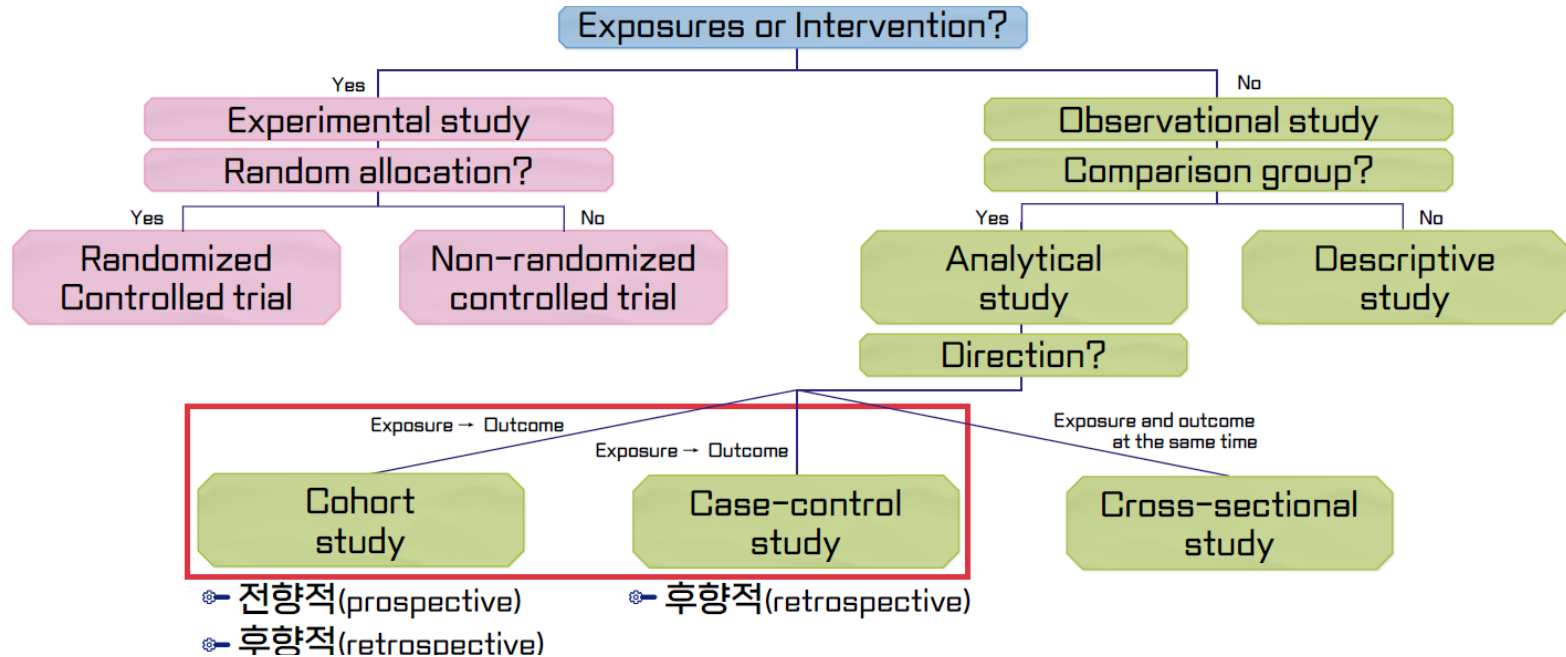
환자군 코호트(PC, Patients cohort) 연구

비교

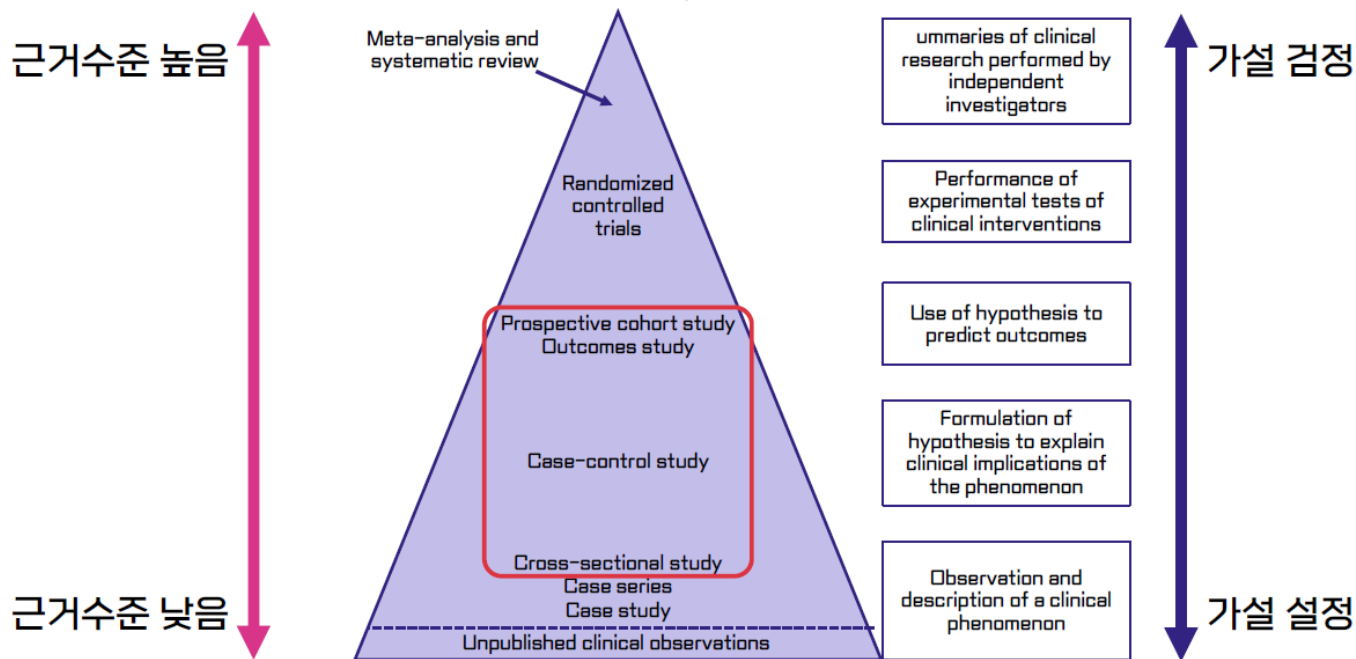
	Disease registry	Recent registry	Patients cohort
Aims	Calculation of statistics	Epidemiology, clinical ,	Prognosis improvement
Statistics	Incidence, Mortality, Prevalence	survival, description, OR	Survival time
Follow-up	Passive	Passive or Active	Active
Inclusion	Newly diagnosed incidents	Diagnosis, exposure, etc	Diagnostic criteria
Variables	Fewer, more simple	Simple or detail	Bulky, more detail
Clinical intervention	No	Yes or No	Yes
Interesting process	Diagnostic process	Diagnostic & therapeutic	Therapeutic process

경계가 모호해짐

3. Registry를 통해 진행할 수 있는 연구의 종류

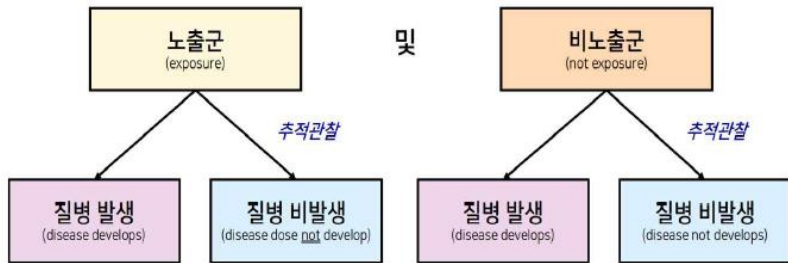


3. Registry를 통해 진행할 수 있는 연구의 종류



3. Registry를 통해 진행할 수 있는 연구의 종류

① 코호트(cohort) 연구



- 상대위험도(Relative Risk; RR) / 기여위험도(Attributable Risk;AR)

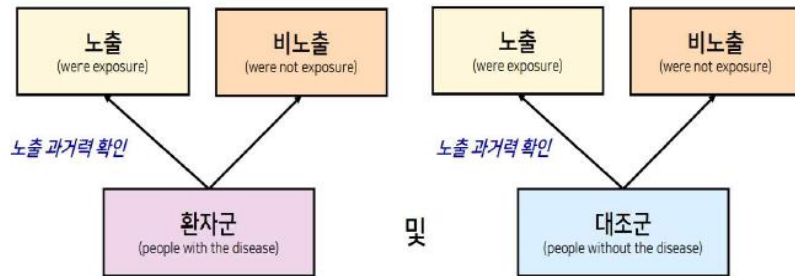
→ $RR = \frac{\text{노출군 발생률}}{\text{비노출군 발생률}}$

→ $AR = \frac{\text{노출군 발생률} - \text{비노출군 발생률}}{\text{노출군 발생률}} * 100$

- 희귀질환 연구 적용 어려움

- 한가지 노출에서 여러 outcome 확인 가능

② 환자-대조군(case-control) 연구



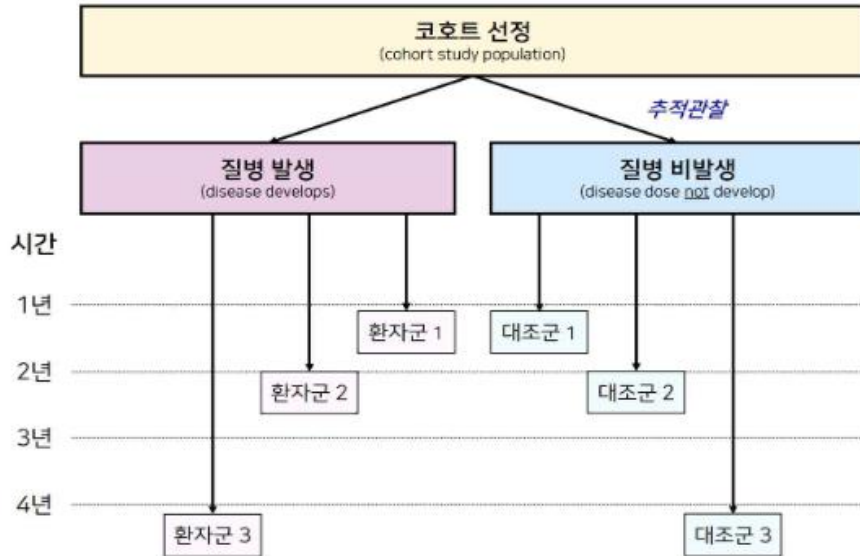
- 보통 교란요인을 기준으로 짝짓기(matching)로 대조군을 선정 (1:1, 1:2, ..., 1:k로 설정, 1:5 이상은 검정력 증가 정도가 미미함.)

- 후향적 연구, 한가지 outcome에서 여러 위험 요인을 동시에 확인 가능

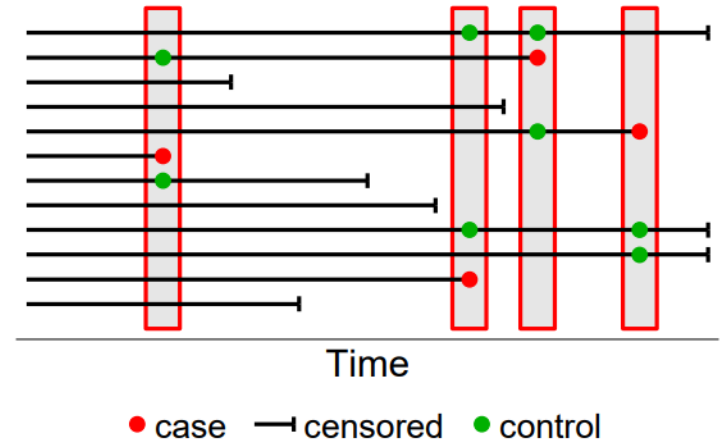
- 오즈비(Odds ratio, OR) = 환자군에서 노출에 대한 오즈/대조군에서 노출에 대한 오즈

3. Registry를 통해 진행할 수 있는 연구의 종류

③ 코호트 내 환자-대조군 연구 (nested case-control study)



- 코호트 연구에 환자-대조군 설계를 결합한 것
- 코호트를 추적하다가 환자가 발생하면 그 시기에 발생하지 않은 대상자 중에서 적절히 대조군을 선정하여 환자-대조군 연구 진행
- 노출 정보 수집과정에서의 bias를 줄일 수 있음

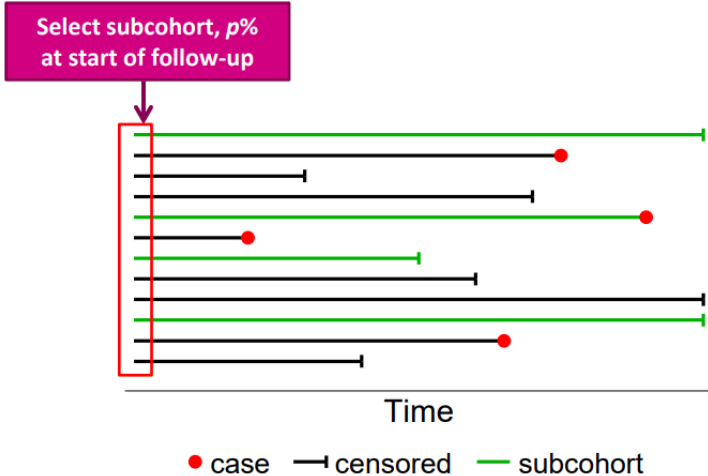


3. Registry를 통해 진행할 수 있는 연구의 종류

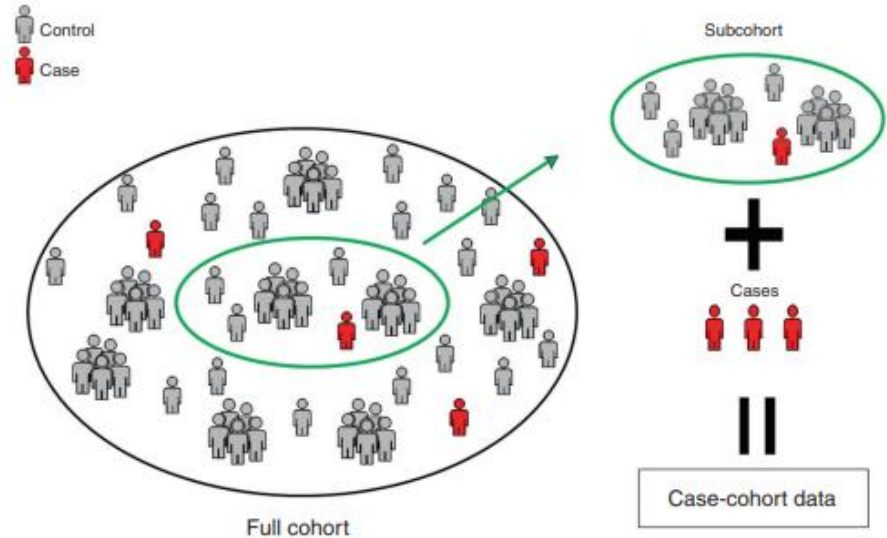
④ 환자-코호트 연구 (case-control study)

- 연구 시작 시점에 전체 코호트에서 질병발생여부와 무관하게 무작위추출로 sub-cohort를 구성해 대조군으로 삼고, 환자군과 결합하여 연구 대상 데이터셋을 구성함.

-> Full-cohort와 대비되는 용어로, case-cohort라고 불리는 이유



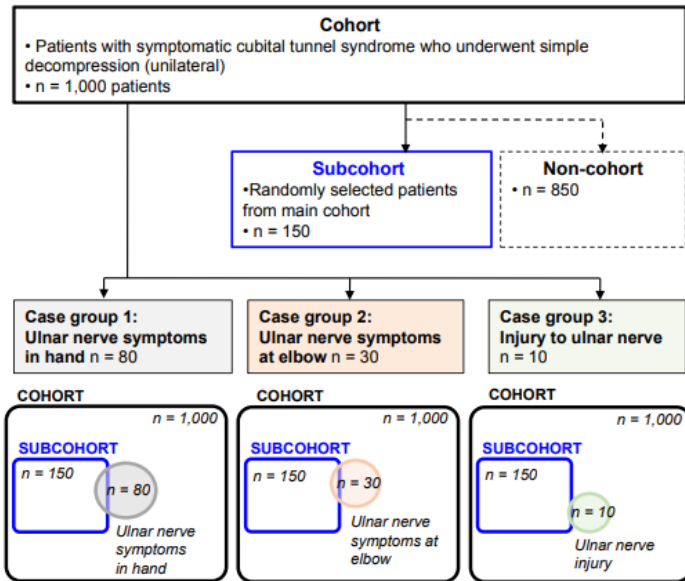
Subcohort is not time-matched to cases.
I.e. controls can be used for many outcomes.



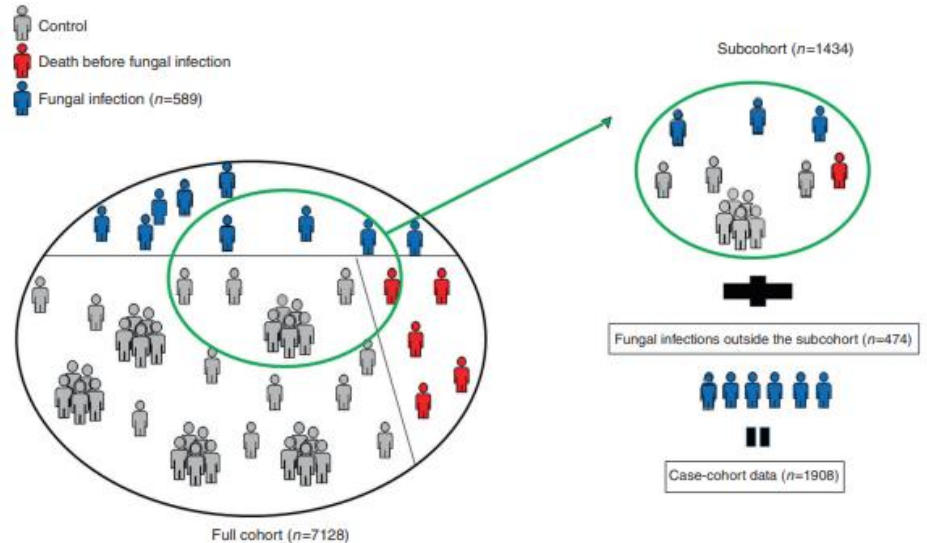
1. Introduction

3. Registry를 통해 진행할 수 있는 연구의 종류

④ 환자-코호트 연구 (case-cohort study)

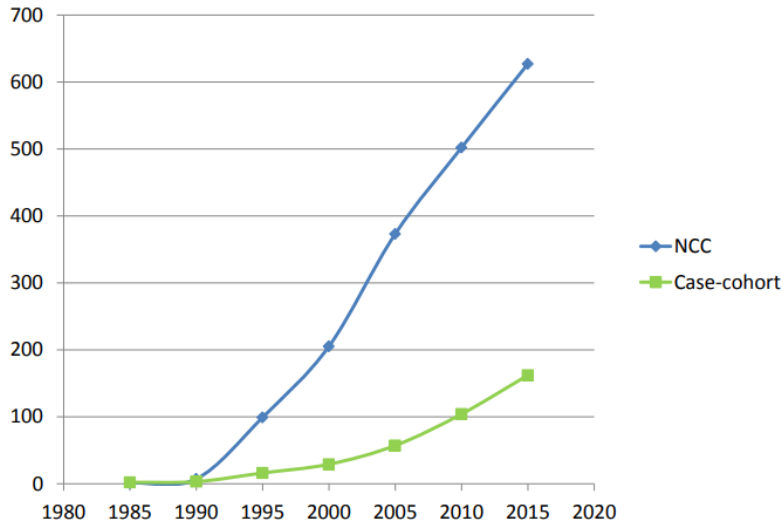


- 대조군을 먼저 구성 & 여러 outcome에 대해 사용 가능
- 가중치를 이용한 분석방법 사용: Weighted Cox proportional hazards regression model / Flexible Parametric Model 등



3. Registry를 통해 진행할 수 있는 연구의 종류

References to **nested case-control** and **case-cohort** in Web of Science



- Cohort 연구와 case-control 연구의 혼합형 연구 방법으로, NCC가 많이 연구되었으나, 최근 NCC의 단점을 보완한 Case-cohort도 늘고 있는 추세

동계 분자폐암 연구회 임상연구 워크숍



CC&I 폐암 레지스트리 경험 소개

1. 레지스트리 개요
2. Protocol & CRF(EDC) 예시
3. 운영 관련 세부 사항

1. Registry 개요

레지스트리 명칭

폐암환자 또는 악성이 의심되는 폐결절 환자 등록 사업

(Registry for patients with lung cancer or pulmonary nodule suspicious for malignancy)

레지스트리 목적

흉부 영상에서 악성이 의심되는 폐결절이 있는 환자 혹은 조직학적 또는 세포학적으로 폐암을 진단받은 환자의 기본 임상양상과 임상지표에 관한 항목을 기록하고, 치료반응 및 질병의 예후를 예측할 수 있는 임상 병리학적인 인자들을 분석

- ❖ **Primary outcome: 5년 OS(overall survival, 전체 생존기간)**
- ❖ **secondary outcome:**
 - 근치적 치료를 받은 환자들의 경우 DFS(disease free-survival, 무병 생존기간)
 - 특정 치료를 받은 환자들의 경우 PFS(progression free-survival, 무진행 생존기간)

II . CC&I 폐암 레지스트리 경험 소개

1. Registry 개요

레지스트리 수집 기간 등록 10년, 추적관찰(F.U) 5년

레지스트리 대상자 악성이 의심되는 폐결절이 있는 환자 혹은 폐암을 진단받은 환자

참여 기관 수 7개 기관

목표 대상자 수 최소 3,000명(현재 등록: 2,116명)

선정 제외 기준

연구대상자는 흉부 영상에서 악성이 의심되는 폐결절이 있는 환자 혹은 조직학적 또는 세포학적으로 폐암을 진단받은 환자로 구체적인 선정기준과 제외기준은 다음과 같다.

선정기준

- 1) 흉부 영상에서 악성이 의심되는 폐결절이 있는 환자 혹은 조직학적 또는 세포학적으로 폐암을 진단받은 환자
- 2) 만 19 세 이상 성인
- 3) 본인 또는 법적 대리인이 서면 동의한 환자

제외기준

- 1) 선정기준에 부합되지 않는 환자
- 2) 연구에 동의하지 않는 환자

2. Protocol & CRF(EDC) 예시

Protocol – 수집 방법 및 항목

연구대상자로 선정된 경우, 대상자의 의무기록(EMR) 및 설문조사, Worksheet를 통해 정보를 수집하여 증례기록지(e-CRF)에 입력한다. 이 때 증례기록지에 입력되는 모든 정보에 대한 근거문서는 의무기록(EMR) 및 설문지(폐암증상설문지, 삶의 질 척도/EORTC QLQ-C30 (3판), EORTC QLQ-LC13)를, 폐암 병기의 근거문서로는 Staging worksheet를 활용할 것이며 다음의 절차를 증례기록지에 입력 후 보관 관리한다. 또한 Paper CRF에 기록된 자료를 새로 개발한 e-CRF에 이동시켜 수집된 모든 데이터를 e-CRF에서 관리하도록 한다.

등록 시 수집 항목

기저시점(등록방문)에 시행해야 하는 절차는 다음과 같다.

- 1) 선정기준, 제외기준 확인
- 2) 연구대상자 서면 동의서 취득
- 3) 인구사회학적 특성 및 기본정보조사 (성별, 나이, 생년월일, 병원명, 분야, 등록일/동의서서명일)
- 4) 설문조사 실시 (폐암증상설문지, 삶의 질 척도 (EORTC QLQ-C30 (3판), EORTC QLQ-LC13))
- 5) 병리학적 진단 검사 시행여부 및 결과 수집
- 6) 폐암 병기조사 실시, ECOG Performance Status 수집 (조직학적 또는 세포학적으로 폐암을 진단받은 대상자만 해당됨)
- 7) 폐기능 검사 결과 수집

2. Protocol & CRF(EDC) 예시

Protocol – 수집 방법 및 항목

Follow-up 시 수집항목

등록방문 이후부터 연구종료시점까지의 수집 항목은 다음과 같다.

1) 치료(수술, 항암치료, 방사선 치료 등) 과정 수집

(조직학적 또는 세포학적으로 폐암을 진단받은 대상자만 해당됨)

2) 생존여부 조사 (조직학적 또는 세포학적으로 폐암을 진단받은 대상자만 해당됨)

3) 연구종료일 수집

- 연구대상자의 등록 이후 추가적으로 진행되는 치료 및 생존유무에 대한 데이터 수집을 연구종료시점까지 진행한다.

- 연구종료시점에 대한 기준은 다음과 같다.

- 사망

- 생존 시 폐암 진단일 이후 5년까지

- 조직학적 또는 세포학적으로 폐암이 아닌 경우 최종 진단일을 기준으로 종료한다.

단, 흉부영상에서 폐결절이 확인된 환자 중 폐암이 아닌 것으로 확인된 대상자는 연구가 종료되나, 폐결절을 추적하는 과정에서 크기가 증가하여 악성 가능성이 높은 경우 재검하여 폐암이 확진된 경우는 재등록이 가능하다.

2. Protocol & CRF(EDC) 예시

자체 개발 e-CRF(EDC)

- 특성에 따라 Sorting하여 대상자 리스트를
확인

등록	
Subject No	<input type="text"/>
성별	남 <input type="checkbox"/> 여 <input checked="" type="checkbox"/>
나이	51-60세 <input type="checkbox"/> 61-70세 <input type="checkbox"/> 71-80세 <input type="checkbox"/> 81세이상 <input type="checkbox"/> 나이 범위: <input type="text"/> ~ <input type="text"/>
흡연력	Never smoker <input checked="" type="checkbox"/> Ex-smoker <input type="checkbox"/> Current smoker <input type="checkbox"/>
병리학적 결과	양성 <input type="checkbox"/> 악성 <input type="checkbox"/> 원발성 폐암이 아닌 전이성폐암으로 밝혀진 경우 <input type="checkbox"/>
병리적병기	Adenocarcinoma <input checked="" type="checkbox"/> Squamous-cell carcinoma <input checked="" type="checkbox"/> Adenosquamous carcinoma <input checked="" type="checkbox"/> Large-cell carcinoma <input type="checkbox"/> Small-cell carcinoma <input type="checkbox"/> Large-cell neuroendocrine carcinoma <input type="checkbox"/> NSCLC, NOS <input type="checkbox"/> Malignant mesothelioma <input type="checkbox"/> Lymphoma <input type="checkbox"/> 기타 <input type="checkbox"/>
조직검사	Bronchoscopy <input type="checkbox"/> Intervention <input type="checkbox"/> EBUS <input type="checkbox"/> Mediastinoscopy <input type="checkbox"/> PCNAB <input type="checkbox"/> Thoracoscopy <input type="checkbox"/> Pleural Fluid Analysis <input type="checkbox"/>
유전자검사	EGFR 양성 <input checked="" type="checkbox"/> ALK 양성 <input type="checkbox"/> ROS1 양성 <input type="checkbox"/> PD-L1 양성 (22C3 or SP263 or SP142) <input type="checkbox"/> 22C3 양성 <input type="checkbox"/> Type <input type="text"/> ~ <input type="text"/> % SP263 양성 <input type="checkbox"/> Type <input type="text"/> ~ <input type="text"/> % SP142 양성 <input type="checkbox"/> TC Type <input type="text"/> ~ <input type="text"/> % IC Type <input type="text"/> ~ <input type="text"/> %
임상적병기	T Stage [-선택-] N Stage [-선택-] M Stage [-선택-] <input type="text"/> <input type="checkbox"/> "Small cell lung cancer인 경우" <input type="checkbox"/> Limited <input type="checkbox"/> Extensive
병리적병기	T Stage [-선택-] N Stage [-선택-] M Stage [-선택-] <input type="text"/> <input type="checkbox"/> "Small cell lung cancer인 경우" <input type="checkbox"/> Limited <input type="checkbox"/> Extensive
치료	Chemotherapy <input checked="" type="checkbox"/> Surgery <input type="checkbox"/> CCRT <input type="checkbox"/> RT alone <input type="checkbox"/>
환자 상태	생존 <input checked="" type="checkbox"/> 추적불가 <input checked="" type="checkbox"/> 사망 <input checked="" type="checkbox"/>

II . CC&I 폐암 레지스트리 경험 소개

2. Protocol & CRF(EDC) 예시

총 27건이 검색되었습니다.

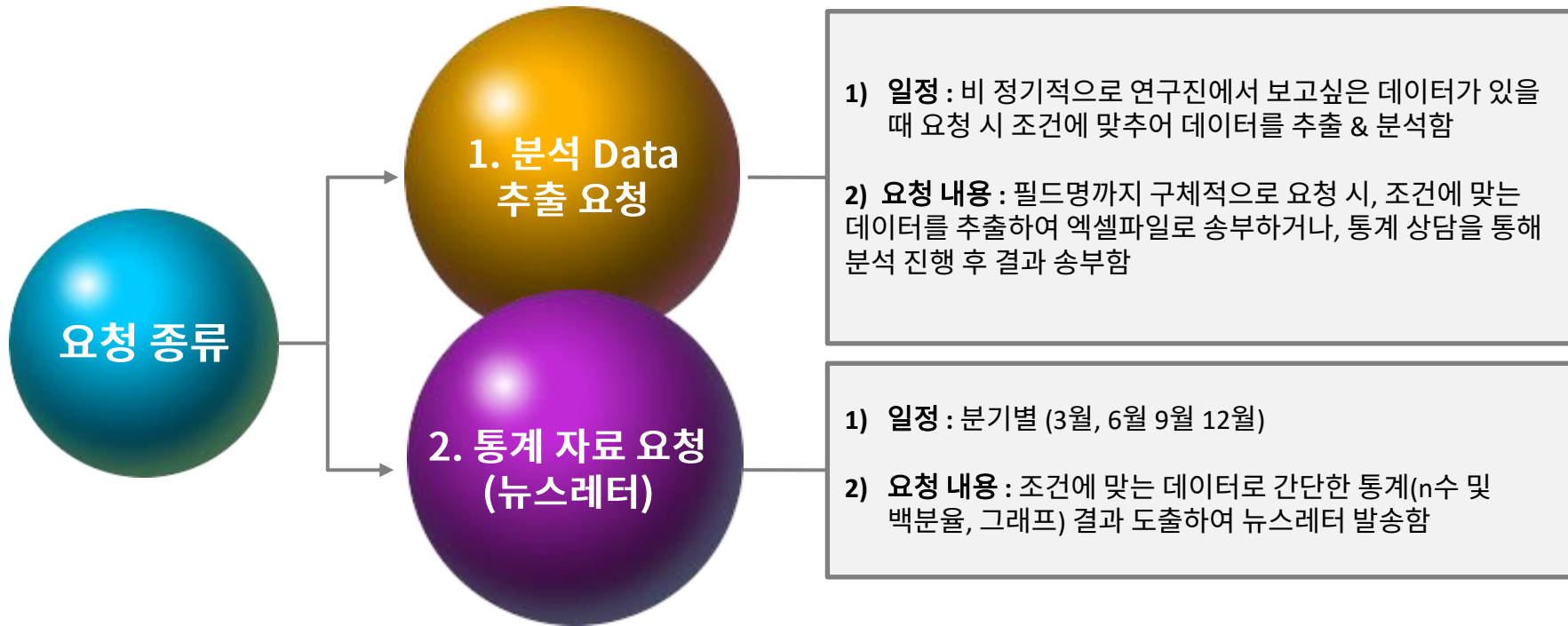
전체 엑셀 다운로드

Serial No.	Subject No.	성별	나이	타입	조직형	C병기	P병기	동의서 서명일	진단일	PFT 까지 입력완 료 여부	대상자 상태	최근 입 력일	관리
425	PP00463	여	77	악성	Adenocarcinoma	T4N2M1b(IVA)	T4NXMX(스테이징불가)	2021-11-15	2021-11-11	미완료	생존	2021-12-09	입력 수정 삭제 엑셀
420	PP00458	여	63	악성	Adenocarcinoma	T4N3M0(IIIC)	해당없음	2021-10-25	2021-10-27	미완료	생존	2021-11-25	입력 수정 삭제 엑셀
346	SS00250	여	52	악성	Adenocarcinoma	T1cN0M0(IA3)	T1bN0M0(IA2)	2021-08-27	2021-09-07	미완료	생존	2021-11-01	입력 수정 삭제 엑셀
343	SS00247	여	68	악성	Adenocarcinoma	T4N0M1a(IVA)	해당없음	2021-08-17	2021-08-21	미완료	생존	2021-10-22	입력 수정 삭제 엑셀
335	PP00440	여	56	악성	Adenocarcinoma	T1bN0M1c(IVB)	해당없음	2021-09-01	2021-08-31	완료	생존	2021-12-13	입력 수정 삭제 엑셀
334	PP00439	여	66	악성	Adenocarcinoma	T1cN3M1c(IVB)	해당없음	2021-09-01	2021-09-02	완료	생존	2021-12-13	입력 수정 삭제 엑셀
327	PP00437	여	78	악성	Adenocarcinoma	T1cN3M1a(IVA)	해당없음	2021-08-30	2021-08-31	완료	생존	2021-11-22	입력 수정 삭제 엑셀

3. 운영 관련 세부사항

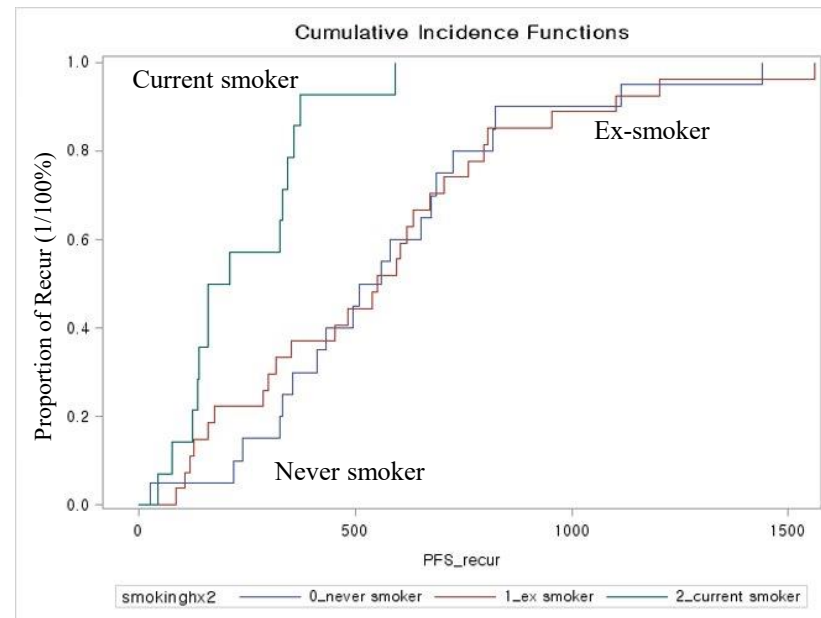
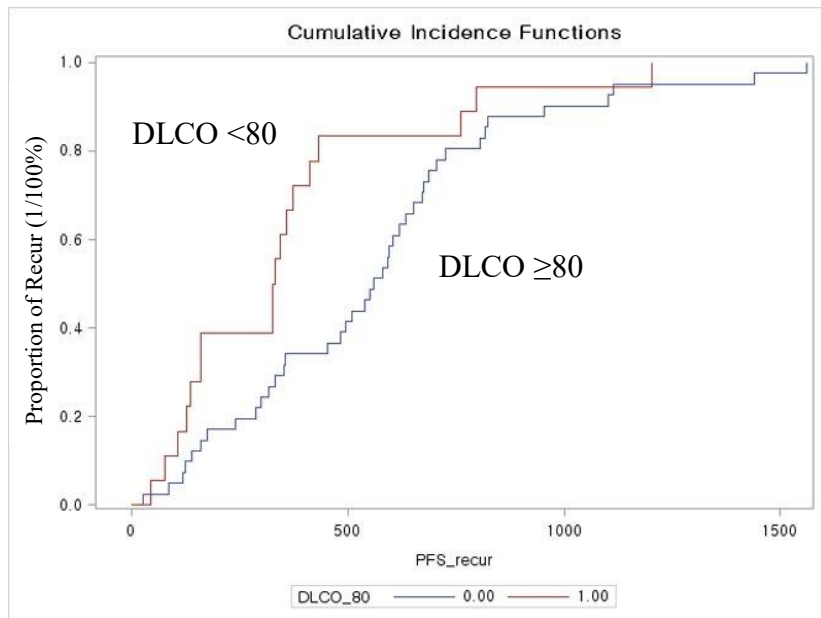


3. 운영 관련 세부사항 - 통계분석 진행 방법



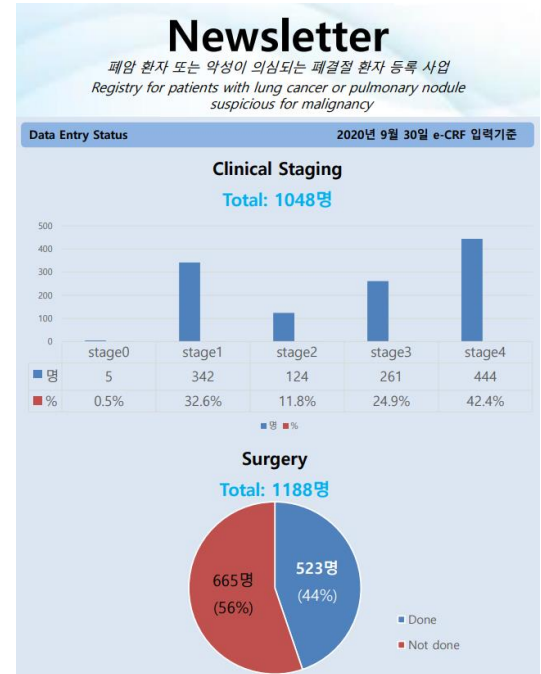
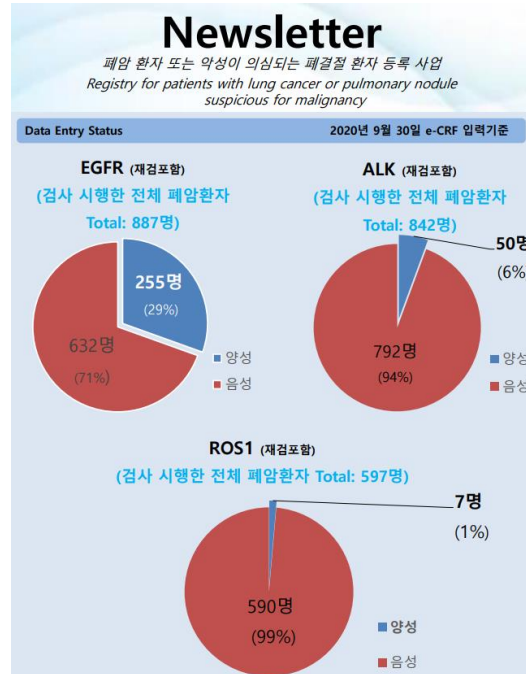
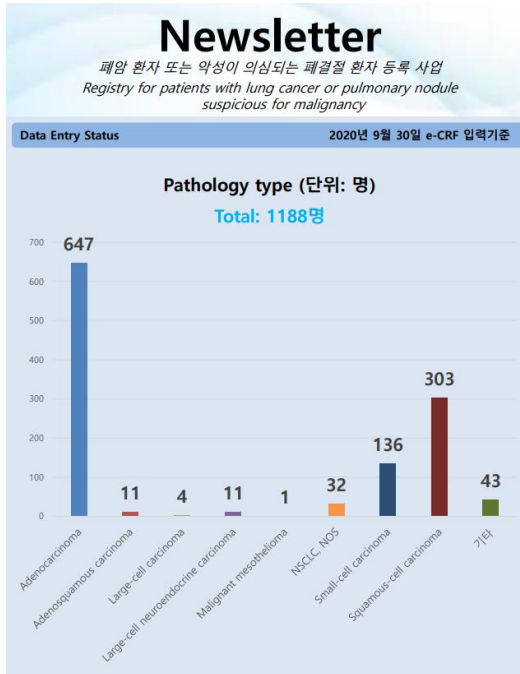
II . CC&I 폐암 레지스트리 경험 소개

3. 운영 관련 세부사항 - 통계분석 진행 방법



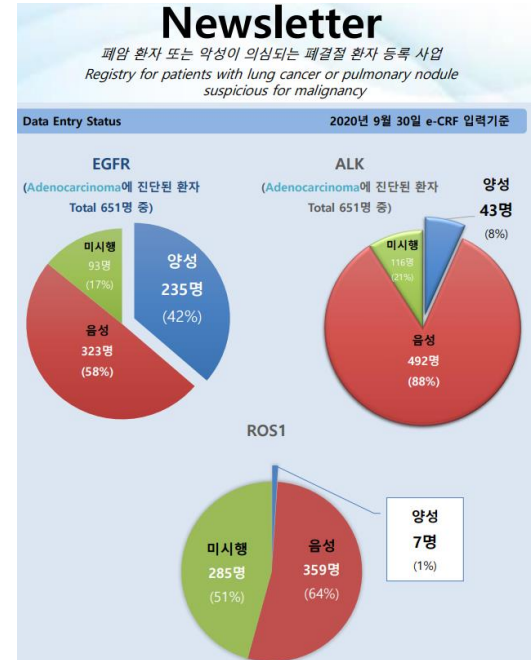
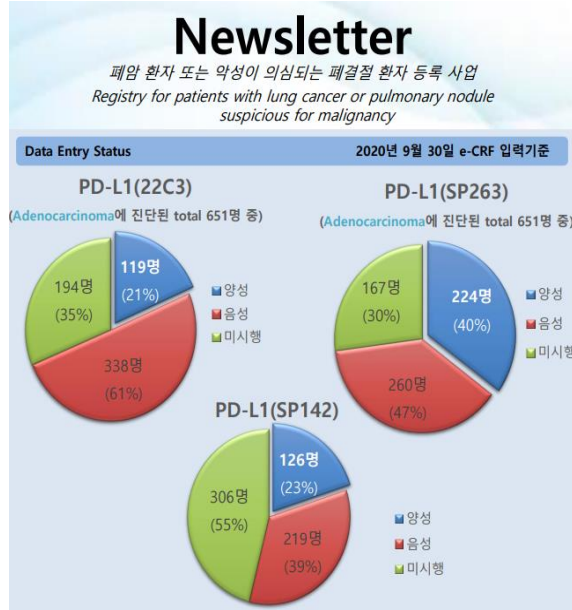
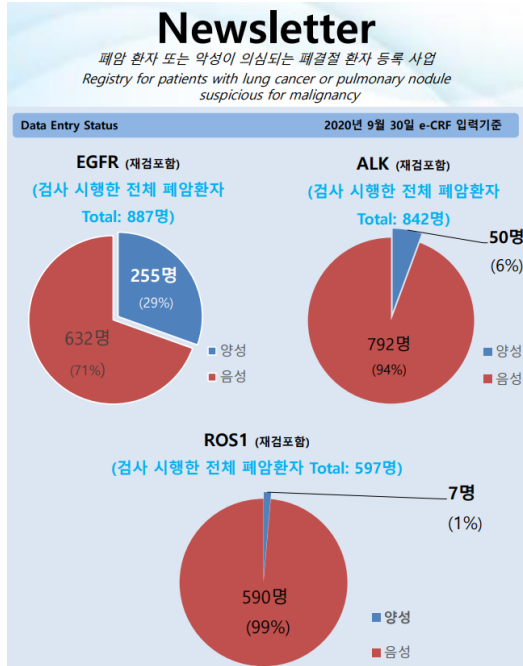
II. CC&I 폐암 레지스트리 경험 소개

3. 운영 관련 세부사항 - 통계분석 진행 방법



II . CC&I 폐암 레지스트리 경험 소개

3. 운영 관련 세부사항 - 통계분석 진행 방법



동계 분자폐암 연구회 임상연구 워크숍



폐암 레지스트리 구축에 대한 제언

1. 레지스트리 연구의 문제점 & 해결책
2. Issue 별 고려사항 – PV, Sample size 등

III. 폐암 레지스트리 구축에 대한 제언

1. 주요 고려 사항



III. 폐암 레지스트리 구축에 대한 제언

2. 예상되는 문제점 및 해결 방안 - 연구 디자인 측면

PROBLEM

1) 연구 목표 및 레지스트리 목적의 불명확성

2) 보고자 하는 노출 혹은 결과 데이터(변수)의 수집 누락 or 분석 불가능한 형태로 수집



SOLUTION

1) 연구 시작 전 관련자들과 레지스트리의 목적을 분명하게 확인

2) 각 논의 내용을 문서화, 체크리스트 등을 개발해 목적에 따라 필요한 데이터가 Protocol & CRF에서 일관되게 수집되고 있는지 점검

3) 특히 DD(Data dictionary) 개발단계에서 수집하고자 하는 변수의 형태가 적절한지 실제 데이터를 분석할 통계전문가의 검토

III. 폐암 레지스트리 구축에 대한 제언

2. 예상되는 문제점 및 해결 방안 - Site Staff 측면

PROBLEM

1) 연구자들에게 일반 임상 연구에 비해 우선순위가 밀리는 문제

2) 입력 지연 및 communication의 어려움

3) 항암 연구에 대한 지식 부족 (종양평가)



SOLUTION

1) 주기적인 뉴스레터/연락을 통해 등록 & 입력 독려 (In-house monitoring 역량 중요)

2) 연구진(CRC) 변경 시 지체 없이 재교육

3) CRF(EDC) Completion Guideline을 가능한 자세히 구성하는 것 필요

4) 위 사항들을 표준화된 업무 절차(SOP)화 하고, 항암연구에 대한 양질의 교육 프로그램을 기관에 제공

III. 폐암 레지스트리 구축에 대한 제언

2. 예상되는 문제점 및 해결 방안 - Sponsor 측면

PROBLEM

- 1) 예산 제약
- 2) 과도한 행정 & communication 업무(계약, IRB)
- 3) SDV(Source document verification) 인력 등으로 인한 Data quality management 의 어려움 => Data의 신뢰성과 직결

SOLUTION

- 1) 레지스트리 목적에 맞는 필요한 데이터들만 선택적으로 수집
- 2) 혹은 예산에 맞추어 SDV 비율을 조정 후, Quality 관리를 위해 in-house monitoring 및 비대면 소통을 최대한으로 활용
- 3) 이를 위한 연구진의 적절한 분업 또는 전문대행업체 외주를 이용하는 것이 비용-효율적인 대안

III. 폐암 레지스트리 구축에 대한 제언

2. 예상되는 문제점 및 해결 방안 - Technical 측면

PROBLEM

- 1) 많은 데이터가 축적 -> 서버 및 기능 느려짐
- 2) 연구진이 보고자 하는 데이터를 정확하게/ 빠르게 확인 불가능
- 3) 새롭고 다양한 연구 주제에 따른 복잡한 통계 분석 방법 필요
- 4) 중첩되는 분석 요청, 동시 다발적 분석 요청으로 인한 비효율 초래, 촉박한 Timeline



SOLUTION

- 1) 초기 EDC 개발 시 충분한 사양으로 개발 (목표 대상자수를 넉넉히 cover하도록)
- 2) 연구진에서 빠르게 데이터를 확인 및 간단한 분석을 할 수 있도록 다양한 Sorting 기능을 구현
- 3) 연구진/sponsor/분석 전문가들과의 소통의 자리를 주기적으로 마련하여 분석 아이디어가 겹치지 않고 잘 develop 될 수 있도록 조정

III. 폐암 레지스트리 구축에 대한 제언

2. 예상되는 문제점 및 해결 방안 - 연구 윤리 및 자료 소유권 측면

PROBLEM

1) 인간대상 연구로서 관련 연구 윤리 규정을 지켜야 함

2) 개인정보보호와 사생활 보호 문제

3) 많은 연구자가 참여하는 연구의 경우
자료의 소유권과 저작권에 대한 논란 발생



SOLUTION

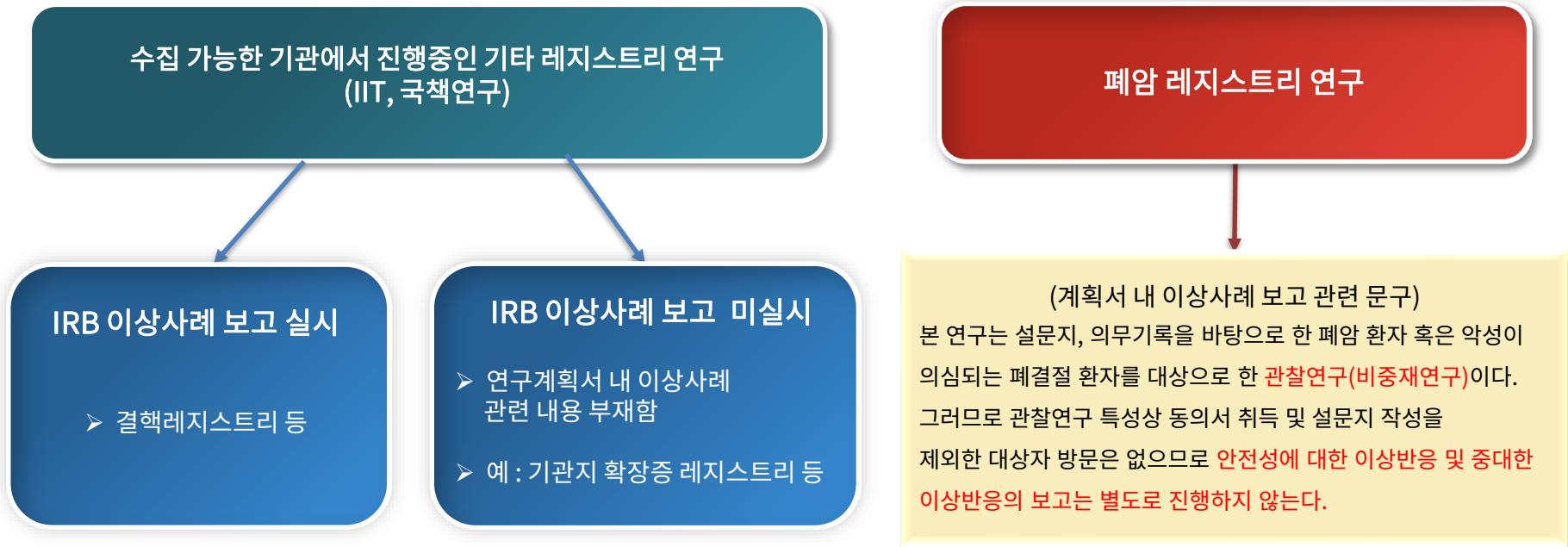
1) 구축된 환자등록자료의 비밀유지를 위한
물리적 보호/보안장치 사용 필요

2) 불필요한 개인식별정보는 수집 배제

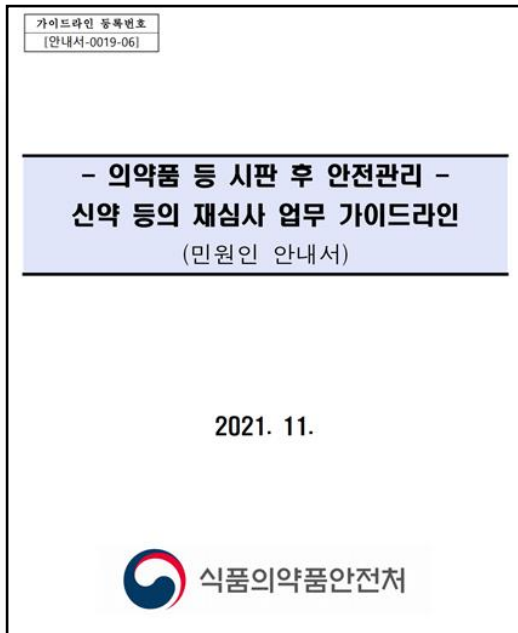
3) Authorship 관련한 기준을 사전에 합의하여
문서화

III. 폐암 레지스트리 구축에 대한 제언

3. Issue 별 고려 사항 - PV(Pharmacovigilance) 관련 이슈 : 폐사의 경험



3. Issue 별 고려 사항 - PV(Pharmacovigilance) 관련 이슈 : 시판 후 약물 감시 방향성의 변화



나. 특별조사(Special Surveillance)

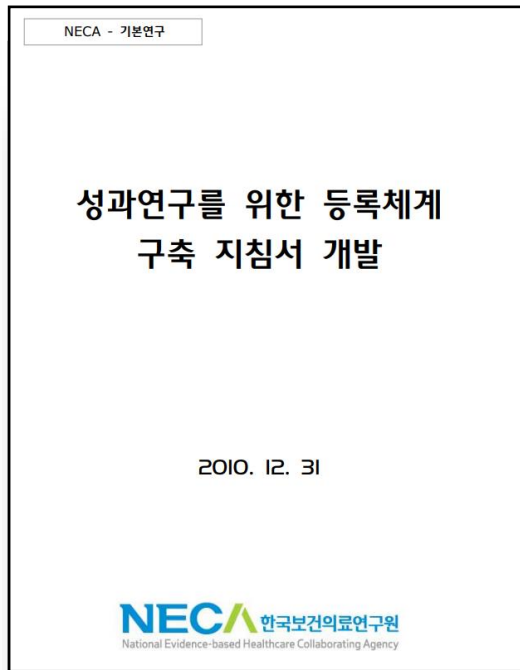
- 시판 후에 허가 시 조건 등을 기초로 하여 실시하는 조사와 시판 후 약물 감시 활동에서 얻어진 정보의 평가, 분석 결과 어떠한 문제점이 발생했을 때 추가 정보를 얻기 위하여 실시하는 조사(허가 후 추가 진행을 요하는 연구, 약물역학연구, 시판 후 데이터베이스 연구 등)를 말한다.

※ 시판 후 데이터베이스 연구(Database Study)

- 의료 정보 데이터베이스 취급자가 제공하는 의료 정보 데이터베이스를 이용하여 의약품의 이상사례에 의한 질병 등의 종류별 발현 상황 및 초래된 질병 등의 발현 상황을 신체기관별 분류하여 분석하고 제품의 품질, 유효성 및 안전성 등에 관한 정보의 검출 또는 확인을 위해 수행하는 연구방법이다.
- * 의료 정보 데이터베이스 : 일정기간 동안 수집된 환자의 의무기록, 건강보험 청구자료, 환자등록체계 기타 환자 건강 상태에 대한 데이터 등에 관한 정보를 체계적으로 진산화한 것을 말한다.

III. 폐암 레지스트리 구축에 대한 제언

3. Issue 별 고려 사항 - PV(Pharmacovigilance) 관련 이슈 : 레지스트리 연구 관련 가이드라인

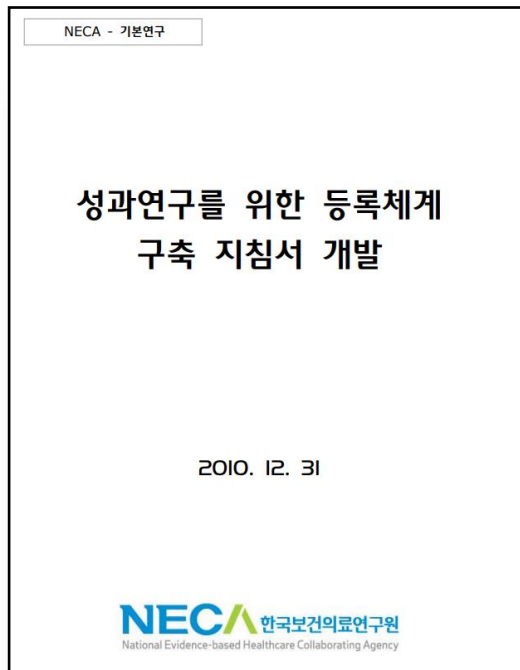


* 안전성 평가를 목적으로 구축된 환자등록자료는 계획된 유해사례를 효율적으로 모을 수 있게 설계되어야 함.

* 안전성 분석을 일차적 목적으로 하지 않는 환자등록자료를 이용하여 안전성을 연구하고자 새로운 환자를 등록하거나, 새로운 자료를 수집하는 것은 현실적으로 불가능함. 명확하고 실현 가능한 선에서 최소한의 유해사례 보고 체계를 갖추고 있어야 함.

* 제조사에서 지원하는 환자등록자료의 경우는 약물과 의료기기의 명시적인 유해사례를 보고하기 위한 원칙을 세워야 함.

3. Issue 별 고려 사항 - Sample size 관련 이슈 - 관련 가이드라인



환자등록체계 구축의 설계단계에서는 **등록환자의 규모**를 어떻게 할 것인지, **추적조사 기간**을 얼마나 길게 가져 갈 것인지를 뚜렷하게 정의하는 것이 중요하다. 이러한 결정은 환자등록체계 구축의 **목적**에 기반하며, **예산규모**에 따라 달라진다. 예를 들어 제품의 안전성이나 효율성에 대한 특정 질문들을 다룰 때, 중요한 효과의 존재를 확인하거나 배제할 수 있는 **정확도**가 명시되어야 하고, 이러한 근거를 바탕으로 정책 혹은 임상결정이 이루어져야 한다. **효과비교**가 목적이라면 자료수집을 **중단하는 시점에 대한 정의를 포함**하여야 하고, **안전성 연구**라면 연구대상자 수의 결정에 있어 **인-시간(person-time)의 개념**이 요구된다. 자료수집은 계획된 연구대상자 수에 도달했거나 예산이 지원되지 않으면 종료된다. 표본수의 계산은 반드시 **환자등록체계 구축 개발**자에 의해 이루어져야 한다.

표본크기 산정을 위해서는 연구자가 사전에 임상적으로 중요한 **효과 크기(effect size)**와 **정도(표준편차)** 그리고 **유의수준(α)**, **검정력($1-\beta$)**을 고려해야 한다. 예를 들어 환자등록체계의 일차적 목표가 일반적 시술에서의 수술 합병증 발생률과 무작위배정비교 임상시험에서의 발생률을 비교하는 것이라면, 표본크기 계산을 위해 무작위배정비교 임상시험에서의 합병증 발생률과 일반적 시술에서의 발생률 그리고 두 비율의 차에 대한 효과크기와 표준편차를 이용하여, 정해진 유의수준에서 목표검정력을 달성하기 위한 표본크기를 산정하여야 한다. 표본크기 계산에서 사전에 고려되어야 하는 이러한 값들을 결정하는 일은 아주 중요한 일이다.

요약하자면, 환자등록체계 구축의 목적과 정보의 정확성, 연구시설이 연구대상자 수와 관찰기간을 결정하게 된다. 적절하지 못한 연구대상자 수와 관찰기간은 결과적으로 연구 질문에 만족스러운 답을 제공할 수 없을 것이다.


3. Issue 별 고려 사항 - Sample size 관련 이슈 - 관련 가이드라인

가이드라인 등록번호 [안내서-1128-01]

의료정보 데이터베이스 연구에 대한 가이드라인

(민원인 안내서)

2021. 6.



식품의약품안전처

9) 표본크기

연구에 필요한 표본크기, 표본크기 산출방법 및 근거, 검정력에 대해 기재한다. 표본크기 산출은 통계적 개념을 바탕으로 하며 고려해야 하는 사항으로는 통계적 유의수준, 검정력, 효과 크기(effect size)가 있다.

연구자는 일차적으로 연구에서 설정한 가설(A 약물은 B 질환을 유발한다)이 사실이 아니라고 가정하며 이러한 가정(A 약물과 B 질환은 관련이 없다)을 귀무가설, 연구에서 설정한 가설을 대립가설이라고 한다. 이때 연구 수행 결과에 따라 귀무가설이 참임에도 이를 기각하고 대립가설을 선정하는 오류를 제1종의 오류, 귀무가설이 거짓임에도 이를 선정하는 오류를 제2종의 오류라고 한다. 제1종의 오류와 제2종의 오류는 서로 반대되는 관계이며 제1종 오류가 일어날 확률을 0%로 둘 경우, 제2종 오류가 일어날 확률은 100%가 되므로 두 오류의 조화가 중시된다. 대개 제1종의 오류를 허용하는 유의수준(α)을 0.05로 두고 '1-제2종의 오류가 일어날 확률(β)'인 검정력(power)을 80%로 두어 표본의 크기를 산출한다. 마지막으로 효과 크기는 연구에서 비교하는 두 집단 간 임상적 중요성이 있는 차이이다. 효과 크기 산출 방법은 활용하는 통계 방법마다 다르며(예: 상관분석은 상관계수(r), 독립표본 t검정은 d 활용) 효과크기를 어느 정도로 사용할 것인지는 임상적 판단을 토대로 결정한다. 단, 모집단과 표본이 일치하는 전수대상 연구인 경우 표본크기 산출 근거를 제시하지 않을 수 있다.

III. 폐암 레지스트리 구축에 대한 제언

3. Issue 별 고려 사항 - Sample size 관련 이슈 - 폐사의 경험

본 연구는 CRF의 임상 정보를 바탕으로 어떤 임상적인 인자가 환자들의 생존기간에 미치는 영향을 분석하기 위한 것으로 생존분석을 실시한다. 후향적 분석으로 임상적인 인자를 탐색적으로 분석할 예정이고, 연구대상자수 산출을 위해 후향적 분석을 한 선행 문헌을 참고로 하여 성별 인자를 바탕으로 계산하였다(박성용 외. 병리학적 병기 Ia기 비소세포폐암 환자에서 완전결제술 후 사망의 원인에 따른 위험인자 분석. 대흉외지, 2009;42:725-731). 연구대상자수 산정은 UCSF(Clinical & Translational Science Institute) 샘플수 산정 프로그램을 사용하였다. 단측 검정으로 α 는 0.025로 두고 (임상적인 인자를 가진 환자가 대조군보다 생존기간이 짧다), 검정력은 90%로 β 는 0.10, 임상적인 인자를 가진 환자의 비율(q_1)을 60%로 두고 대조군의 비율(q_0)은 40%이며 상대위험도(RH, Relative hazard)는 1.22으로 설정하였다. 필요한 사망 발생 건수(Total events needed, A/B)가 1,308건으로 계산되었다.

$$A = (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 = (2.241 + 1.282)^2 = 12.411$$

$$B = (\log(RH))^2 q_0 q_1 = 0.009$$

$$\text{Total events needed: } A/B = 12.411/0.009 = 1308$$

대조군의 사망 발생 건수(BER₀, Baseline Event Rate)는 1.53이고, 탈락율은 20%, 추적 기간은 5년으로 하였다. 그 결과 총 연구대상자수는 1,460명으로 산출되었으나 이는 선정제외기준인 '홍부 영상에서 악성이 의심되는 폐결절이 있는 환자 혹은 조직학적 또는 세포학적으로 폐암을 진단받은 환자' 중 실제로 '조직학적 또는 세포학적으로 폐암을 진단받은 환자'에 해당하는 연구대상자 수이다. 따라서 '홍부 영상에서 악성이 의심되는 폐결절이 있는 환자'의 조직학적 또는 세포학적 병리검사결과가 악성이 아닌 양성인 경우를 고려하여 목표 대상자 수는 최소 3000명 이상으로 계획하였다 (Schoenfeld DA. Sample-size formula for the proportional-hazards regression model. Biometrics 1983;39:499-503). 연구 예정 기간인 10년 동안 기관 당 약 500명의 대상자 수 등록을 목표로 하고, 각 기관의 규모와 병원에 내원하는 환자 및 병상 수를 고려하여 각 기관은 대상자를 경쟁적으로 등록하기로 정하였다.

전수조사가 아니라면, 최대한 연구 목적/ primary outcome에 따라, 적절한 검정력 / 유의수준을 고려하여 필요한 대상자 수를 계산하는 것이 필요

- Anna L.V. Johansson, The Case-Cohort design: What it is and how it can be used in register-based research, Stata Users Group Meeting, Oslo 2016. (Available from: https://www.stata.com/meeting/nordic-and-baltic16/slides/norway16_johansson.pdf, Accessed at 08FEB2022)
- European Medicines Agency, Guideline on registry-based studies, 2020.
- Kulathinal, Sangita et al. “Case-cohort design in practice - experiences from the MORGAM Project.” Epidemiologic perspectives & innovations : EP+I vol. 4 15. 4 Dec. 2007.
- Soyoung Kim, Case-Cohort Studies vs Nested Case-Control Studies, Institute for Health and Society, Medical College of Wisconsin, Vol. 22, No. 1, February/March 2016.
- U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Real-World Data: Assessing Registries to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products Guidance for Industry, 2021
- 기모란, 환자-교차 연구(Case-Crossover Design)의 이론과 활용, 한국역학회지, vol. 30, no. 1, pp. 1-11. 2008.
- 방준석, 약사를 위한 임상약학 연구와 논문 작성법: 역학 및 임상적 연구, 대한약국학회지, Vol. 5, No. 1, pp. 46-55, 2019.
- 배종면, 환자군 코호트 연구의 개념과 특징, 약물역학위해관리학회지, p. 33-36. 2013.
- 식품의약품안전서, 의료정보 데이터베이스 연구에 대한 가이드라인(민원인 안내서), 2021.
- 이동규,
- 임현선, 오현철, 장정현, 윤소라, 이재광, 박소희 외, 국민건강정보 DB 활용 빅데이터 연구의 질 향상을 위한 분석 방법 점검도구 개발 연구-국민건강정보유 활용 문헌들의 방법론 고찰, 국민건강보험 일산병원 연구소, 2020
- 한국보건 의료연구원, 성과연구를 위한 등록체계 구축 지침서 개발, 2010.



감사합니다
Thank you

CC&I RESEARCH Co., Ltd. All right reserved.

www.ccnires.com



서울특별시 서대문구 연세로50 (신촌동, 연세대학교) 공학원 248호



BD/CRS팀 박재은



02-6927-6980



info@ccnires.com