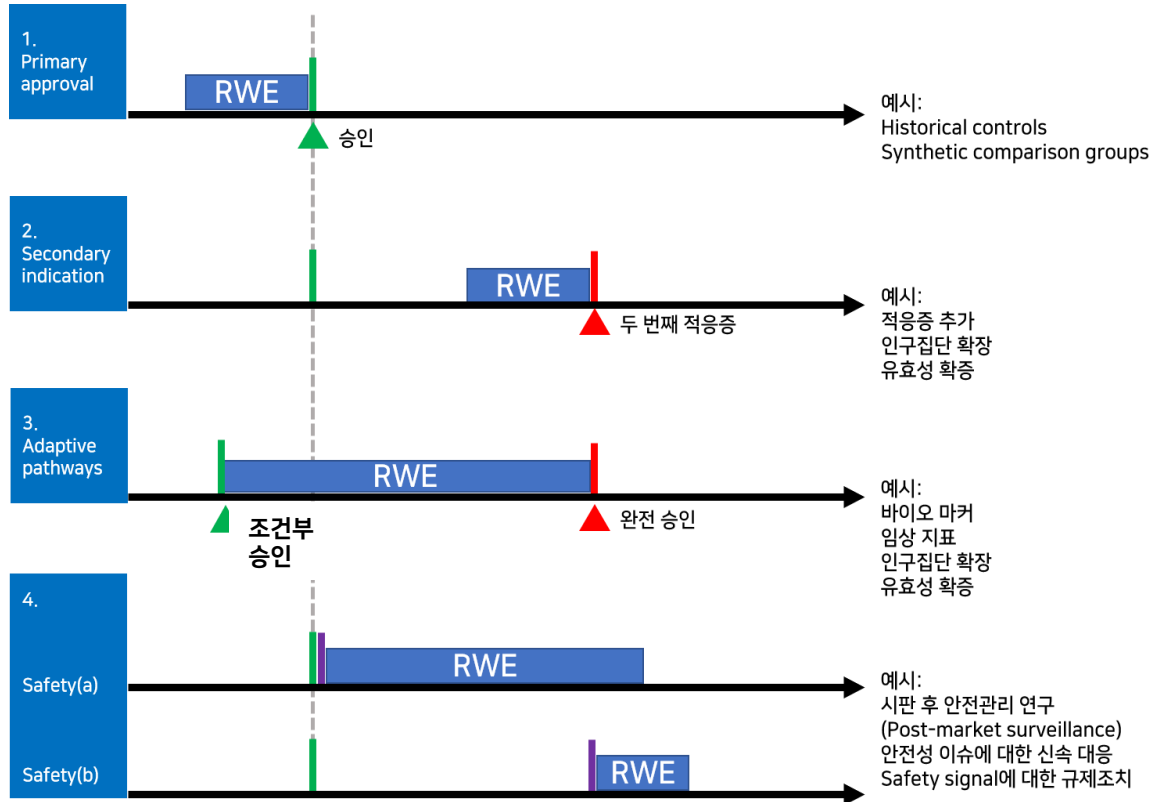


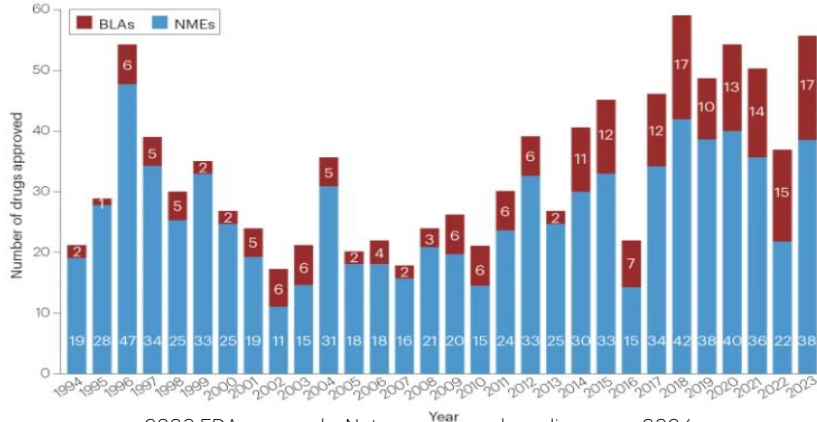
# 허가관점에서 RWD 국내외 활용 사례

성균관대학교 약학대학  
신주영

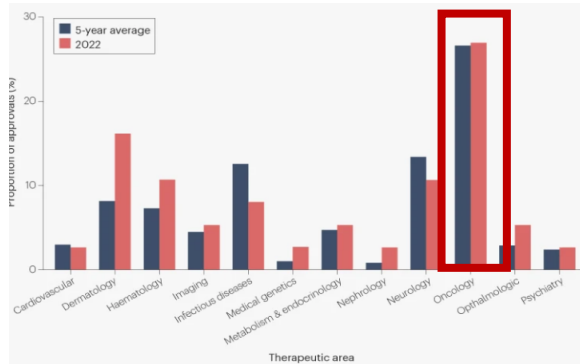
# RWD/RWE 의약품안전관리 활용유형



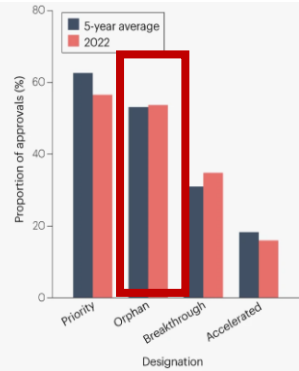
# 왜 임상시험 대체/보완이 필요한가? 희귀의약품, 항암제 등 신약 개발 증가



2023 FDA approvals, Nature reviews drug discovery, 2024.



2022 FDA approvals, Nature reviews drug discovery, 2023.

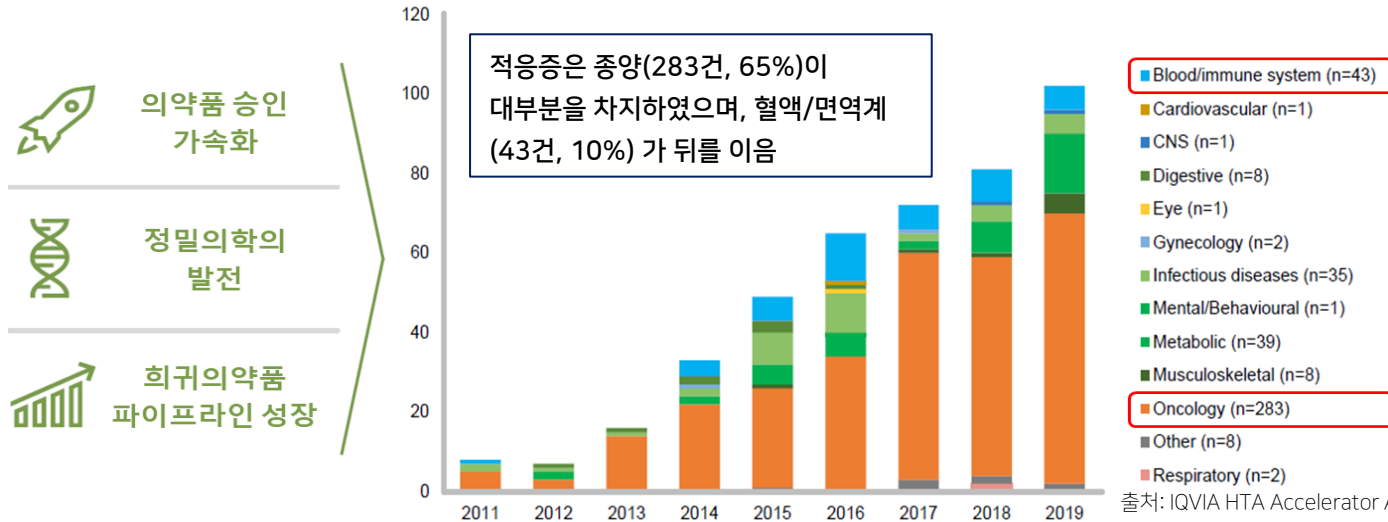


- 1993-2023년 동안 FDA 승인 신약 중, 바이오의약품이 차지하는 비율이 증가하였음.
- 2023년 FDA 허가 신약 총 55개 중, 바이오의약품은 17건으로 약 31%를 차지함.

- 치료 영역별로는 항암제가 계속해서 승인 목록에서 가장 많은 비중을 차지함.
- 2022년 전체 FDA 의약품 승인 건수 중 54%가 미국에서 20만 명 미만의 사람들에게 영향을 미치는 적응증을 대상으로 하는 희귀의약품의 영역에서 승인됨.

## 단일군 임상시험(Single arm trial) 제출의 증가

- 최근 희귀의약품, 항암제 등 작은 인구집단을 대상으로 하는 신약 개발이 증가하면서, 임상 2상이나 3상에서 무작위 배정이 적용 불가능한 사례가 늘고 있음.
  - ✓ 샘플사이즈 확보, 적합한 비교군 부재, 윤리적 문제 발생 등
- 2011년부터 2019년까지 단일군 임상시험 건수는 총 433건이었으며, 매년 증가하여 9년간 약 10배 증가를 보임.



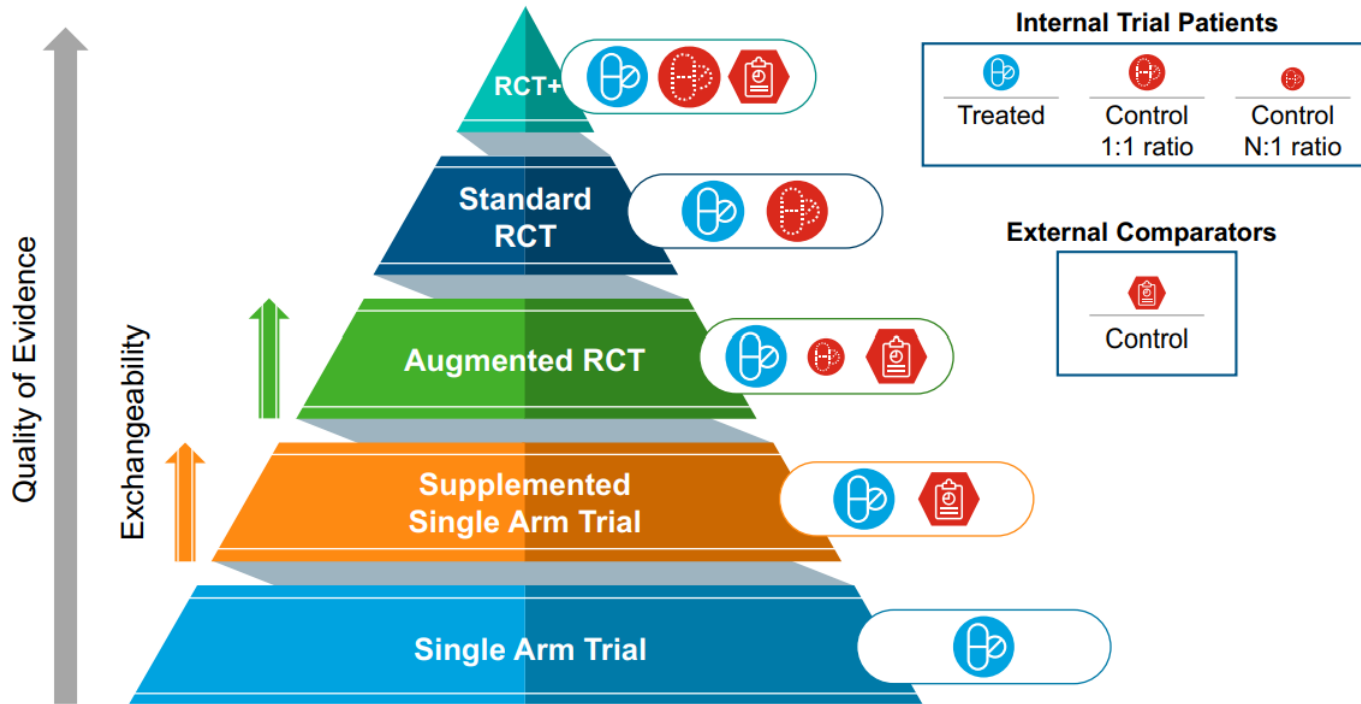
의약품 승인 가속화

정밀의학의 발전

희귀의약품 파이프라인 성장

단일군 임상시험의 한계점: 1) 치료효과, 위약효과 및 자연사 효과를 구별할 수 없음  
2) 비교군 없이 치료 반응 및 효과를 해석하기 어려움

# Evidence Pyramid



Gray CM, et al. A Framework for Methodological Choice and Evidence Assessment for Studies Using External Comparators from Real-World Data. *Drug Saf.* 2020 Jul;43(7):623-633.

# 임상시험 대체 및 보완을 위한 RWD·RWE 관련 국내외 제도 및 규정 현황

## 미국

- 임상시험 관련 규정 7건 발표
- 임상시험 데이터 제출 방법 및 외부대조군 관련 가이드 존재

2020

**[희귀질환, 자연사 연구에서 외부대조군 활용 가이드]**  
Rare Diseases : Natural History Studies for Drug Development Guidance for Industry

2021

**[주로 시판 후 안전관리 영역에서 청구데이터와 병원 데이터 활용 가이드]**  
Real-World Data : Assessing Electronic Health Records and Medical Claims Data to support Regulatory Decision  
**[규제적 의사결정 위한 레지스트리 가이드]**  
Real-World Data : Assessing Registries to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products Guidance for Industry  
**[규제적 의사결정 시 RWD활용 고려사항]**  
Considerations for the Use of Real-World Data and Real-World Evidence to Support Regulatory Decision

2022

**[제약사와 미국 FDA의 협업]**  
Advancing Real-World Evidence Program  
**[제약사에서 RWD 제출시 필요 서류 관련 가이드]**  
-Submitting Documents Using RWD and RWE to FDA for Drug and Biological Products Guidance for Industry

2023

**[외부대조군 활용 가이드]**  
Considerations for the Design and Conduct of Externally Controlled Trials for Drug and Biological Products

## 유럽

- 임상시험 관련 규정 3건 발표
- 메타데이터 등 데이터 관련 가이드

HMA-EMA Joint Big Data Taskforce

**[레지스트리 기반 연구 가이드]**  
Guideline on registry-based studies

European Medicines Regulatory Network Data Standardisation

**[메타데이터 카탈로그 가이드]**  
List of metadata for Real World Data Catalogue

Good Practice Guide for the use of Metadata Catalogue of RWD Sources

## 일본

- 임상시험 관련 규정 2건 발표
- 의약품 승인 신청 시 활용가능한 레지스트리 관련 가이드 존재

**[허가 신청 과정에 따른 레지스트리 관련 가이드]**  
Basic Principles on Utilization of Registry for Applications

**[허가 신청 중 레지스트리 신뢰성 확보 가이드]**  
Points to Consider for Ensuring the Reliability in Utilization for Registry Data for Application

연구자를 대상으로 레지스트리 활용 상담 13건 진행

일반적 의약품 임상시험 상담 RWD 관련 논의 34건 진행

## 한국

의료기기, 시판 후 안전관리, 코로나19 백신 시판 후 데이터베이스 등에 관한 가이드라인 7건

의료정보 데이터베이스 연구 가이드

- 국내 의료 빅데이터 활용을 위한 고려사항

- 코로나19 백신 시판 후 데이터베이스 제공 절차 안내서

의료기기의 실사용증거 (RWE) 적용에 대한 가이드라인

# FDA, RWD를 활용한 외부 대조 임상시험 설계 및 수행 시 고려사항에 대한 가이드라인 발표 (2023.02)

## 「Considerations for the Design and Conduct of Externally Controlled Trials for Drug and Biological Products」

Contains Nonbinding Recommendations  
Draft -- Not for Implementation

TABLE OF CONTENTS

I.	INTRODUCTION	1
II.	BACKGROUND	2
III.	DESIGN AND ANALYSIS OF EXTERNALLY CONTROLLED TRIALS	4
A.	Design Considerations	4
1.	Overview	4
2.	Characteristics of Study Populations	4
3.	Attributes of Treatment	4
4.	Designation of Index Date (Time Zero)	4
5.	Assessment of Outcomes	4
B.	Data Considerations for the External Control Arm	11
1.	Data from Clinical Trials	11
2.	Data from RWD Sources	11
3.	Considerations for Assessing Comparability of Data Across Trial Arms	11
C.	Analysis Considerations	12
1.	General Considerations	12
2.	Missing Data	14
3.	Misclassification of Available Data	12
4.	Additional Analyses	14
IV.	CONSIDERATIONS TO SUPPORT REGULATORY REVIEW	16
A.	Communication with FDA	16
B.	Access to Data and Documents	16
GLOSSARY		17

### A. 외부대조 임상 연구 설계 시 고려사항

- **임상시험 시작 전에 다음 요소를 포함하는 임상시험 계획서를 확정해야 함.**
- 적절한 연구 데이터 소스, 기저 특성, 노출 정의 및 기간, 평가변수, 일관된 분석 계획, 누락 데이터 및 편향 원인 최소화 접근법
- 치료군과 비교 가능한 집단을 확보하기 위한 선정, 제외 기준(eligibility criteria)을 외부 대조군에 잘 적용해야 함.
- 치료군과 외부 대조군 간 잠재적 치료 불균형 고려해야 함.
- **관찰 기간의 시작점인 기준 시점(Time zero)를 설정해야 함.**

### B. 외부대조군 데이터 고려사항

- 임상시험군 간 데이터 비교 가능성 평가 시 다음 요소를 고려해야 함.
- 기간, 지리적 위치, 진단, 예후, 치료, 다른 치료 관련 고려 사항, 사후 관리 기간, 동시 발생 상황, 결과, 누락된 데이터

### C. 외부대조 임상 연구 분석 시 고려사항

- 별방성 사건(Intercurrent event) 혹은 다양한 원인으로 발생하는 데이터 누락에 대한 분석 전략을 수립해야 함.
- 하위 분석 측정값이 잘못된 범주에 할당될 때 데이터 오분류가 발생할 수 있으며, 편향된 평가를 줄이기 위해 분석 모델링 방법을 사용해 오분류의 잠재적 영향 평가할 수 있음.
- 민감도 분석을 통해 시험 결과 취약성을 테스트할 수 있음.

### IV. 규제 검토를 위한 고려사항

- FDA 규정에 따라 허가신청자료에 시험군 및 외부대조군 모두에 대한 환자수준 데이터 (Patient-level data)를 포함시켜야 함.

# External Comparator Cohort studies - clarification of terminology

Gerd Rippin<sup>1\*</sup>, Joan Largent<sup>2</sup>,  
Wilhelmina Elisabeth Hoogendoorn<sup>3</sup>, Héctor Sanz<sup>4</sup>,  
Jaclyn Bosco<sup>5</sup> and Christina Mack<sup>6</sup>

<sup>1</sup>IQVIA, Biostatistics, Frankfurt, Germany, <sup>2</sup>IQVIA, Epidemiology, Boston, CA, United States, <sup>3</sup>IQVIA, Epidemiology, Amsterdam, Netherlands, <sup>4</sup>IQVIA, Biostatistics, Barcelona, Spain, <sup>5</sup>IQVIA, Epidemiology, Boston, MA, United States, <sup>6</sup>IQVIA, Epidemiology, Research Triangle Park, NC, United States

Though there is only one term for the gold standard of Randomized Controlled Trials the terminology used for controlled research involving external data is diverse. Common terms include External Comparator/Control Arm study, Externally Controlled Trial, Synthetic Control study and Historical Control study. The term Externally Controlled Trial was recently selected by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) and is in line with the use case of a pivotal trial. It entails pre-specification of the external dataset and its analysis in the trial protocol, which produces the highest amount of transparency, which is an important aspect for maximum credibility. If this pre-specification did not occur, we advocate the term External Comparator Cohort study (or short External Comparator study), which is derived by scrutinizing the paired terms study/trial, control/comparator and arm/cohort. Furthermore, we propose an overall framework of nomenclature, which is generally applicable for research projects involving external data. Only a precise and consistent use of terminology will most effectively safeguard from unintended implications, inaccurate perceptions, and misguided mindsets.

## KEYWORDS

External Comparator studies, External Comparator Cohort studies, External Comparator Arm studies, Externally Controlled Trials, Historical Control studies, Synthetic Control studies, terminology, nomenclature

TABLE 1 Terms and clarifications.

Term	clarification
Trial	Clinical trial, involving treatment interventions
Study	Observational study, no treatment interventions
Control	Control treatment/patients. Alignment to clinical trials possible, but not implemented in important guidelines
Comparator	Comparator treatment/patients. Alignment to observational studies possible, but not implemented in important guidelines
Treatment Arm	Clinical trial terminology denoting the treatment group
Treatment Cohort	Observational study terminology denoting the treatment group
Externally Controlled Trial (ECT)	Single-arm trial (SAT) utilizing external data for comparison purposes. In line with the use case of a pivotal trial, which requires pre-specification before starting the SAT for maximum credibility
External Comparator (Cohort) Study (EC Study)	As ECT, but no pre-specification. Involves a separate study protocol
Concurrent/Contemporaneous	Similar data temporality across cohorts
Historical/Non-concurrent/Non-contemporary	Differential data temporality across cohorts
Historical Control Studies	Term describing comparisons with non-concurrent external patient data
Synthetic Control Studies	The original term describes a specific statistical method relevant for aggregated data. Sometimes used for ECTs/EC studies (discouraged)
Benchmarking using aggregated data	Comparison based on simple descriptive statistics (no sophisticated bias control)
Studies using individual patient-level data	Allows for sophisticated bias control by using complex statistical approaches



# 용어의 정의

- **외부 대조군 임상시험 (Externally Controlled Trial)**
  - 비교를 위한 목적으로 외부 데이터를 사용한 단일군 임상시험
  - 허가를 위한 임상시험 목적이므로, 최대한의 신뢰성 확보를 목적으로 하여 세부사항이 사전에 계획되어야 한다.
- **외부 대조군 혹은 비교군 (External Comparator)**
  - 외부대조군을 활용하기는 했으나, 사전에 세부사항을 계획한 데이터가 아므로, 별도의 연구 프로토콜을 요구함.
- **합성 대조군 (Synthetic Control Studies)**
  - 집단 데이터에 적절한 통계적 방법 (가중치(weighting) 부여, 혹은 시뮬레이션한 가상의 데이터)을 사용한 데이터



ScienceDirect

Content lists available at sciencedirect.com  
journal homepage: www.elsevier.com/locate/jrnl

Health Policy Analysis

### Use of Real-World Evidence to Support FDA Approval of Oncology Drugs

Bruce A. Feinberg, DO,\* Ajjeet Gajra, MBBS, MD, Marjorie E. Zettler, PhD, MPH, Todd D. Phillips, PharmD, Eli C. Phillips Jr, PharmD, JD, Jonathan K. Kich, PhD, MPH

#### ABSTRACT

**Objectives:** Real-world evidence (RWE) has gained increased attention in recent years as a complement to traditional clinical trials. The use of RWE to establish the efficacy of oncology drugs for Food and Drug Administration (FDA) approval has not been described. In this paper, we review 5 recent examples where RWE was submitted in support of the FDA approvals of original or supplementary indications for oncology drugs.

**Methods:** To identify cases where RWE was used, we reviewed drug approval packages available at Drugs@FDA for oncology drugs approved between 2017 and 2019. Five cases were selected to present a broad overview of different types of RWE, different circumstances under which RWE has been used for regulatory approvals, and how FDA evaluated the data in each case. The type of RWE submitted, the indication, limitations identified by FDA reviewers, and the outcome of the submission are discussed.

**Results:** RWE, particularly historical controls for rare or orphan indications, has been used to support both original and supplementary oncology drug approvals. Types of RWE included data from electronic health records, claims, post-marketing safety reports, retrospective medical record reviews, and expanded access studies. Small sample sizes, data quality, and methodological issues were among concerns cited by FDA reviewers.

**Conclusion:** By bridging the gap between the constraints of the trial setting and the realities of clinical practice, RWE can add value to a regulatory submission. These early examples provide insight into how regulators evaluated RWE submitted as evidence of efficacy for oncology drugs.

**Keywords:** Food and Drug Administration, oncology drug approval, real-world data, real-world evidence.

VALUE HEALTH, 2020; 15(5):1158-1165

#### Introduction

In December 2016, the 21st Century Cures Act ("Cures Act") was signed into United States (US) law.<sup>1</sup> The Cures Act, designed to improve the efficiency and speed of new medical product development and regulatory approval, mandated that the Food and Drug Administration (FDA) establish a program to evaluate the potential use of real-world evidence (RWE) to support the approval of new indications for drugs, and to satisfy post-approval study requirements. The Framework for the FDA's Real-World Evidence Program ("Framework") was published in December 2018.<sup>2</sup> In this document, the FDA defines real-world data (RWD) as data related to patient health status or the delivery of healthcare that is routinely collected from a variety of sources, such as electronic health records (EHRs), claims and billing reports, and registries, in addition to other sources such as mobile devices. RWE, derived from analysis of RWD, provides

clinical insights with respect to the usage, benefits, or risks of a medical product.<sup>3</sup>

Historically, the FDA has primarily used RWE to inform regulatory decisions related to drug safety in the post-marketing setting. Through the Sentinel System, the FDA actively monitors post-market safety signals from multiple data sources covering over 100 million patient lives.<sup>4</sup> Label changes resulting from safety signals identified through post-marketing surveillance occur routinely. The use of RWE for regulatory decisions related to drug efficacy has occurred much less frequently.

Although draft guidance will not be issued until 2021,<sup>5</sup> with the passing of the Cures Act and the development of the Framework, it is expected that the number of regulatory approvals incorporating RWE will increase. A review of recent drug approvals that included RWE in their submission could provide insight into regulators' thinking as they evaluated the data. In this paper, we describe examples from 2017 to 2019 where RWE was included in New

\* Address correspondence to: Bruce A. Feinberg DO, Vice President & Chief Medical Officer, Cardinal Health Specialty Solutions, 7000 Cardinal Place, Dublin, OH 43017 USA. Email: bruce.feinberg@cardinalhealth.com

1098-3015/\$36.00 - see from matter Copyright © 2020, ISPOR-The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research. Published by Elsevier Inc.

## 허가 및 적응증 확대 사례에 대한 FDA review

①

Avelumab

과거 대조군의 작은 표본 크기와 선택 바이어스의 한계가 있지만, 데이터가 화학요법 치료제의 맥락에서 위험-편익을 추가로 특성화하기 위해 검토  
✓ 2017년 3월 23일, 시판 후 요구사항(확증적 임상시험 실시)을 조건으로 승인

②

Lutetium Lu177 Dotatate

ERASMUS를 NETTER-1와 비교 결과 기준 차이 및 연구설계 평가 부족에 대해 지적했으나, ERASMUS에서 나타난 안전성, 유효성 데이터를 참조  
✓ 2018년 1월 26일, SSTR 양성 GEP-NETs의 적응증(NETTER-1 단독보다 광범위)

③

Blinatumomab

HSCT의 교란요인과 time-dependent 효과, 성향점수 분석에 문제가 있지만, Blinatumomab의 BLAST study 참조  
✓ 2018년 3월 29일, 시판 후 요구사항(확증적 무작위 임상시험)을 조건으로 승인

④

Palbociclib

화이자의 안전성 데이터베이스에서 362명의 안전성이 보고되었지만, EMR의 작은 표본과 질병 연령 또는 단계에 따라 균형이 맞지 않음을 우려, 그러나 2019년 4월 4일, 적응증 추가(Palbociclib에 대한 safety profile 동일 인정)

⑤

Selinexor

EHR의 주요 방법론적 문제 우려와 규제 의사결정에 불충분하고, 데이터 자체 분석 수행에서 표본 크기가 매우 제한적이고 예측이 불안정함  
✓ 생성된 증거는 STORM 환자에서 OS와 비교할 수 없어, 거절

Accepted

Accepted

Accepted

Accepted

Rejected

## 해외 RWD·RWE를 활용한 의약품의 허가심사 사례조사 (~2023)

조사 결과, 해외 규제기관(FDA, EMA, NMPA)에서 RWD·RWE를 활용해

① 신약 허가(10) 승인 또는 ②적응증 추가(6), ③적응증 확대(5) 승인된 사례 총 21건을 확인하였음.

(\*본 연구에서 조사한 2021년 5월 이후 허가 심사 된 의약품은 파란색으로 표시)

### 미국(FDA)-17건

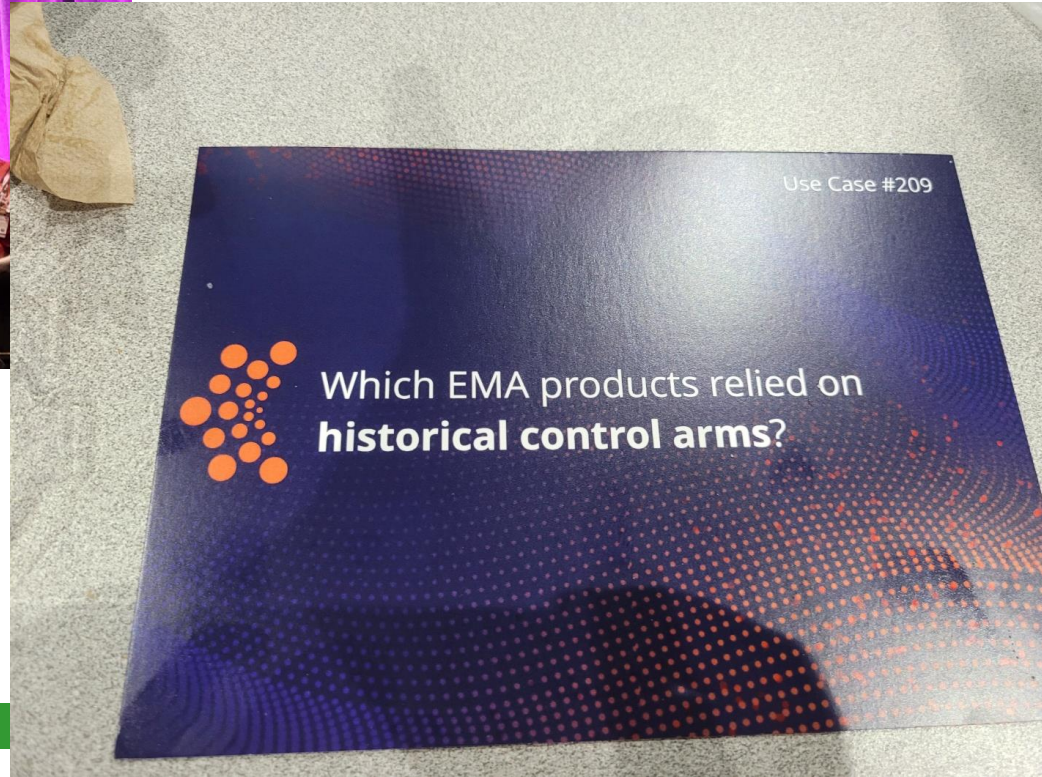
- **신약 최초 허가(9건):** 브리뉴라(설리포나제 α), 바벤시오(아벨루맵), 예스카타(악시캅타진 실로류셀), 졸겐스마(오나셈노진 아베파보벡), 에브리스디(리스디플람), 비스토가드(유리딘 트리아세테이트), 카바글루(카르글롬산), 루타테라(루테롬 옥소도트레오타이드), **넬리브리(포스데놈테린)**
- **적응증 추가(4건):** 블린사이토(블리나투모맵), 테파디나(티오테파), **오렌시아(아바타셉트)**, **비조이스(알페리십)**
- **적응증 확대(4건):** 루미자임 (알글루코시다아제 α), 이브란스(팔보시클립), **케드랍(광견병면역글로불린[인간])**, **프로그램(타크로리무스)**

### 유럽(EMA)-9건

- **신약 최초 허가(7건):** 브리뉴라(설리포나제 α), 바벤시오(아벨루맵), 예스카타(악시캅타진 실로류셀), 졸겐스마(오나셈노진 아베파보벡), 에브리스디(리스디플람), **넬리브리(포스데놈테린)**, **아베크마(이데캅타젠 비클류셀)**
- **적응증 추가(1건):** 킴리아(티사젠렉류셀)
- **적응증 확대(1건):** 솔라리스(에쿨리주맵)

### 중국(NMPA)-1건

- **적응증 확대(1건):** 아바스틴(베바시주맵)



> **10 products from 17 references identified in under 1 min**

1. Defitelio (defibrotide):

- The DSMB recommended that the steering committee confirm the criteria used to select historical controls and the practical application of those criteria to guarantee that the historical patients match the patients in the prospective study arm.

2. Blenrep (belantamab mafodotin):

- The ORR rate of 15% (statistical design) of the study was selected based on the previous study showing a 15% in participants at fourth relapse based on historical control data.

3. Onasemnogene abeparvovec:

- Open-label, historical controlled studies were conducted to assess the efficacy, safety, and pharmacokinetics of a single intravenous dose of AVXS-101 administered intravenously in children younger than 6 months of age with spinal muscular atrophy Type 1 with One or Two SMN2 Copies.

4. Asfotase alfa:

- Open-label, dose-ranging, historical control study was conducted to evaluate the safety, activity, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of asfotase alfa subcutaneous injection in paediatric hypophosphatasia patients.

**See it in Action  
Booth 1740**



**cedience**

[www.cedience.com](http://www.cedience.com)

[info@cedience.com](mailto:info@cedience.com)

# 적응증 추가- 입랜스(1)

## • 입랜스 (팔보시클립)

RWD를 기반으로 하여 희귀 질환자에 대한 추가적인 데이터를 수집하여 적응증을 추가한 사례

*"With this approval, Ibrance is the first and only CDK 4/6 inhibitor in the U.S. indicated in combination with an aromatase inhibitor for the first-line treatment of men living with HR+, HER2- metastatic breast cancer, further reinforcing Pfizer's deep commitment to putting patients first and meeting unmet treatment needs with our innovative medicines."*

Pfizer

### 배경

- In 2017, FDA approved marketing of **HR+, HER2- advanced breast cancer treatment, Ibrance**, based on phase 3 trial(PALOMA-2; international, randomized, double-blind, placebo-controlled)
- Ibrance is a kinase inhibitor, approved in combination with an aromatase inhibitor as the 1L treatment.
- Breast cancer is rare in males, with only 2,670 cases of male breast cancer estimated in 2019 **-less than 1% of all cases of breast cancer**
- Some breast cancer treatments don't distinguish indication by gender but for Ibrance, **further efficacy and safety results on male patients were needed**

### RWD를 활용한 챌린지

- To expand indication of Ibrance, to male breast cancer patients, data from post-marketing reports and EHR were used.
- Specifically, FDA's decision was based on IQVIA insurance database, Flatiron Health breast cancer database, and Pfizer global safety database
- Real world tumor response and safety data were used to construct safety profile for men treated with Ibrance

# 적응증 추가- 입랜스(2)

## • 입랜스 (팔보시클립)

RWD를 기반으로 하여 희귀 질환자에 대한 추가적인 데이터를 수집하여 적응증을 추가한 사례

### Construction of safety profile for men treated with Ibrance<sup>1</sup>

Grounds for use of RWD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Legal/regulatory reasons under 21<sup>st</sup> century cures act RWE use were encouraged</li> <li>• Rarity of cohorts not feasible to conduct prospective clinical trial</li> </ul>
Database	<p>postmarketing surveillance (PMS) data, electronic health records (EHR) data, and registries database</p>
Endpoint	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Real world tumor response                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Physical exam, symptom improvement, and pathology reports</li> <li>- Data on use and durations of prescription</li> </ul> </li> <li>• A detailed analysis results to be presented at an upcoming medical meeting</li> </ul>
FDA's role	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Guide appropriate endpoints and the amount of data needed prior to the submission</li> </ul>

1. How RWE was used to support approval of Ibrance for male breast cancer. (2019)

### FDA's decision and take-away message

*We were able to use the extensive substantial evidence of safety and effectiveness that Ibrance had previously demonstrated in women and supporting RWD in order to extend the indication to men.*

FDA

- ❖ What can oncology learn about what it takes to generate regulatory-grade RWE?
- The 21<sup>st</sup> century cures act places additional focus on the use of RWD to support regulatory decision making. (Pfizer)
- The FDA's acceptance of RWE as part of this submission is consistent with implementing the draft framework that the agency outlined in December 2018. (Fatrion)
- As part of RWE program, FDA will evaluate the potential role of observational studies for making regulatory decisions. (FDA)

# 해외 RWD·RWE를 활용한 의약품의 허가심사 사례조사 - 신규 허가 (EMA, 2021.08)

## 아베크마 (이데캡타젠 비클류셀)

단일군 임상시험을 근거로 희귀질환치료제 신규허가시 RWD 기반 외부대조군과 간접 비교한 사례

- 다발성 골수종(MM)은 **희귀 혈액암**으로, 기존 치료제(면역 조절제, 프로테아좀 저해제, 항CD38 항체 치료제)에 모두 불응성인 **재발성 및 불응성 다발성 골수종(RRMM) 환자의 경우 표준 요법이 없었음.**
- 아베크마**는 BCMA(B cell maturation antigen)을 타겟으로 한 **CAR-T 세포치료제로 면역항암제(면역세포치료제)에 속함.**
- 단일군 임상2상에서 얻어진 아베크마의 치료효과가 임상적으로 유용한지 판단하고자 **북미, 유럽의 RWD(임상 현장에서 수집된 eCRF, Connect® MM Registry, 외부 연구 데이터베이스)로부터 얻은 외부대조군 결과 지표와 단일군 임상2상 결과 지표 간의 간접 비교를 시도함.**

### RWD를 활용한 후향적 관찰연구 방법

자료원	-Connect® MM Registry -Research Database (M2Gen, Flatiron, COTA) -eCRF from Clinical sites(North America, Europe)
환자군	(1) Immunomodulatory agent, Proteasome inhibitor, Anti-CD38 monoclonal antibody를 포함한 최소 3가지 이상의 항골수종 치료를 받음 (2) 마지막 regimen에 불응성을 보임 (3) 혈청/소변의 M-protein 및/또는 혈청 FLC assay로 측정 가능한 질병이 있음 (4) 불응성 상태 또는 사망 후 1회 이상의 질병 평가 문서가 존재 위 조건들을 만족하는 <b>재발성 또는 불응성 다발성 골수종(RRMM) 환자 (Eligible RRMM cohort; n=190)</b>
환자 등록	2015.11.16~2018.12.31
중재약물	면역조절제, Proteasome Inhibitor (PI), 항-CD38 항체치료제를 포함한 3가지 이상의 항골수종치료제
결과 지표	ORR, ≥VGPR, OS, PFS
통계 분석	-Poisson 희귀 분석 (ORR, ≥VGPR) -Kaplan-Meier 생존 분석(OS, PFS)

### 임상시험과 RWD 기반 결과지표 비교

	단일군 임상시험 KarMMa cohort (n=128)	외부대조군 Eligible RRMM cohort (n=190)
ORR (Overall Response Rate)	76.4%	32.2%
≥VGPR (≥Very Good Partial Response)	57.9%	13.7%
OS (Overall Survival) 중간값	20.2개월	14.7개월
PFS (Progressive-Free Survival) 중간값	11.6개월	3.5개월



# 해외 RWD·RWE를 활용한 의약품의 허가심사 사례조사 - 적응증 추가(FDA, 2021.12)

## 오렌시아 (아바타셉트)

단일군 임상시험 및 RWD 기반 후향적 관찰연구 결과를 토대로 적응증 추가 근거를 도출한 사례

- 급성 이식편대숙주병(aGVHD)은 동종 조혈모세포 이식환자에서 공여자 세포가 수혜자 장기를 공격하는 면역질환으로, 이전에 승인 받은 치료제가 없었음.
- 오렌시아**는 T세포 활성을 억제하는 면역조절제로, 기존에 류마티스 관절염, 건선 관절염, 소아 특발성 관절염 등의 자가면역질환 치료제로 FDA 허가되었음. 이후 aGVHD 예방에 관한 적응증 추가를 위해 임상 2상을 진행함.
- HLA 1개 대립 유전자 불일치(7/8) 환자군의 경우 환자를 대조군에 배정하는데 윤리적인 문제가 있어 임상 2상이 **단일군 임상시험**으로 진행됨.
- 추가적인 증거를 확보하고자 **미국 CIBMTR 레지스트리를 활용한 후향적 관찰연구**를 통해 HLA 1개 대립 유전자 불일치(7/8) 환자군에서 오렌시아의 임상적 유효성을 평가함.

### RWD를 활용한 후향적 관찰연구 방법

자료원	Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)
환자군	-HLA(Human leukocyte antigen) 1개 대립유전자 불일치(7/8) 비혈연 공여자로부터 조혈모세포 이식 (HSCT)을 받은 6세 이상 환자 -이 중 오렌시아 투여 이력이 없고 CNI+MTX*를 병용투여 받은 환자군  (n=216)
환자 등록	2011.1.1~2018.12.31
중재약물	오렌시아 복용군: Abatacept+CNI+MTX(n=54) 비교군: CNI+MTX(n=162)
결과 지표	OS(Overall Survival): 조혈모세포 이식 후 180일 생존율
통계 분석	Kaplan-Meier 생존 분석(OS)

\*CNI: calcineurin inhibitor, MTX: methotrexate  
GVHD 예방을 위한 표준 치료요법으로, 일반적으로 병용 투여함.

### RWD 기반 적응증 추가 연구 결과

	오렌시아 복용군 (Abatacept+CNI+MTX) (n=54)	비교군 (CNI+MTX) (n=162)
OS (Overall Survival) :이식(HSCT)후 180일 생존율	98%	75%

# Summary: Eflornithine (DFMO)

*Received Regular Approval Dec 13, 2023*



- Indication** To reduce the risk of relapse in adult and pediatric patients with high-risk neuroblastoma who have demonstrated at least a partial response to prior multiagent, multimodality therapy including anti-GD2 immunotherapy.
- Context** High unmet need in a rare, life-threatening disease
- Clinical Evidence** Single-arm clinical trial with external control derived from clinical trial data  
Investigational Arm: single-arm trial (Study 3(b), Stratum 1) of 90 treated patients most of whom were previously enrolled on ANBL0032  
External Control Arm: National Cancer Institute/Children's Oncology Group-sponsored clinical trial (Study ANBL0032) of 270 patients propensity-score matched to DFMO-treated patients on 11 demographic and clinical characteristics  
Strong nonclinical mechanistic data
- Outcome** Event-Free Survival: Hazard Ratio=0.48 (95% Confidence Interval: 0.27-0.85)  
Overall Survival: Hazard Ratio=0.32 (95% Confidence Interval: 0.15-0.70)

# DFMO Regulatory Context

- 1<sup>st</sup> oncology approval relying on an **externally controlled trial** as primary clinical data to support substantial evidence of effectiveness

## Clinical Context

Rare, life-threatening cancer with high unmet need

Feasibility concerns regarding successfully conducting new RCT

## Evidentiary package unique and each component was essential for approval

High-quality external control arm in a comparable population (matched on >10 clinical characteristics)

Consistent estimation of the treatment effect through numerous sensitivity and supportive analyses

Manageable safety profile for oncology product

Strong nonclinical mechanistic data

- **RCTs remain strongly preferred** development approach to demonstrate effect on a time-to-event endpoint, even in rare cancers

# 유한양행 '렉라자(레이저티닙)' 조건부 허가 삭제 완료

2차 치료 적응증 허가 조건 모두 이행, 정규 품목변경허가 마무리

2023-12-11 06:49:11



임채규 기자 kpa3415@naver.com



유한양행은 렉라자의 2차 치료제 허가 조건 이행을 위해 LASER301 연구 가운데 교차치료군 자료와 시판후조사에서 수집된 사례를 LASER201 자료와 통합해 동일 기간에 백금 기반 항암화학요법을 받은 외부대조군 대비 렉라자의 2차 치료제로서 효능을 평가한 추가분석자료를 통해 통계적으로 의미 있는 개선을 입증했다. 이에 따라 지난 8월 조건부 허가를 정규 허가로 전환하는 품목변경허가 신청서를 제출했다. 이로써 렉라자는 EGFR 변이 양성 비소세포폐암의 1, 2차 치료에 대한 정규 품목 허가를 완료하게 됐다.

김열홍 유한양행 R&D 총괄 사장은 "이번 추가 분석자료는 실제 진료 현장에서 수집된 데이터에서 추출한 후향적 데이터를 성향 점수 기법을 활용해 효과성을 평가한 결과를 허가 자료로 활용한 사례"라며 "렉라자의 EGFR 변이 양성 비소세포폐암 환자의 치료 효과에 대한 전문가들의 객관적이고 과학적인 판단에 의해 이뤄진 결과라는 점에서 고무적"이라고 언급했다.

# 국내 보건의료 데이터 활용 전망 및 방안

## • 국내 허가 심사에서의 RWD·RWE 활용 가능성 : 렉라자(레이저티닙/유한양행)

- **렉라자(레이저티닙)**은 EGFR T790M 변이 양성 비소세포폐암 2차 치료제로 2021년 1월 국내 조건부 승인됨
- 정식 허가 조건으로 임상 3상 진행 시 항암 치료군을 대조군으로 설정하는 것에 대한 윤리적 문제가 예상되었음.
- 따라서, 2차 치료 **기존 단일군 임상시험과 외부대조군(RWD) 비교**를 통해 2차 치료 환자에 대한 임상 3상을 갈음하겠다는 계획을 식약처에 제출했고, 중앙약사심의위원회의 심의가 이루어짐.

< 2021.12.10 중앙약사심의위원회 회의록 >

안건	렉라자 조건부 허가 이행을 위한 임상 시험 설계(대상 환자 등)의 타당성
회의주요내용	<p>✓ 외부대조군 내 시판 후 조사 대상자 포함 여부 검토</p> <p>[심의위원] 선별 비뚤림을 방지하고 환자 균질성 확보를 위해 시판 후 조사 대상자는 제외하는 것이 타당함.</p> <p>[유한양행]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 상대적으로 나쁜 상황의 시판 후 조사 대상자가 포함되는 것은 시험약에 유리하지 않을 수 있음. 성향 분석을 통해 가급적 유사한 환자를 모집하고자 함.</li> <li>▪ 선별 비뚤림을 줄이기 위해 단일기관에서 연속적으로 획득한 환자임을 입증하는 자료를 제출할 계획임.</li> </ul>
	<p>✓ 외부 대조군 환자 수 적절성 검토</p> <p>[심의위원]성향 점수 매칭을 시도하고 통계적 유의성을 확보하기에 제시된 170명의 환자 수는 적다고 생각함</p> <p>[유한양행]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 외부대조군도 후향적 수집을 통한 환자군이 포함되어 있으므로 환자의 매칭이 가능하다고 생각함.</li> <li>▪ 상대적으로 적은 환자 수는 시험약이 대조군보다 큰 효과가 기대되기 때문에 통계적 유의성을 입증하기에는 부족하지 않을 것으로 판단됨(세포독성 항암제를 대조군으로 한 3상 대조 임상시험 시뮬레이션 결과, 필요한 환자는 군당 50명 정도로 나타남)</li> </ul>

# 국내 보건의료 데이터 활용 전망 및 방안


## 렉라자 외부대조군 연구 자료원- 삼성서울병원 Clinical Data Warehouse (CDW)

<p>자료원 설명</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CDW는 진료목적의 <u>전자의무기록(EMR) 데이터를 연구목적으로 비식별화 및 구조화한 데이터베이스</u></li> <li>삼성서울병원은 비소세포폐암 특화 데이터베이스를 기구축한 경험을 보유하고 있어 타기관 CDW에 비해 <b>암 질환과 관련된 변수(예: ECOG, Progression 등)의 데이터 가용성</b>이 높음.</li> <li>활용 예정인 변수에 대해 예비 타당성 평가를 진행하여 외부 대조군의 근거 수준을 높임.</li> </ul>
<p>데이터 규모</p>	<p>2008년부터 2022년까지 지속적으로 업데이트되며, 약 500만명 이상의 데이터를 포함.</p>
<p>데이터 구축 과정</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>삼성서울병원 소속 연구진이 삼성서울병원 CDW 시스템인 <b>DARWIN을 통해 데이터를 추출</b>하여, IQVIA에서 제공한 Database Specification 문서에서 정의한 변수 정의 및 형태에 따라 재가공.</li> <li>추출 Dataset은 IQVIA의 표준 데이터 관리 절차에 따라 데이터의 <b>적합성(conformance), 완전성(completeness), 및 타당성(plausibility)</b>을 검증하고, 결과에 따라 중복 및 불완전한 데이터 제거, 이상치 식별 및 품질 관리 등에 대한 조치 시행.</li> <li>데이터는 삼성서울병원 <b>가명처리 적정성 평가 절차에 따라 삼성서울병원 연구데이터심의위원회 비식별적정성 평가 심의</b> 후 연구데이터 수령기관인 성균관대학교로 반출.</li> <li>데이터에 대한 완전성 및 원본과의 일관성 확인을 위해 승인된 연구자에 의해 CDW 내 익명 차트리뷰 기능 등을 활용한 소스 데이터 검증 절차를 시행하며, 데이터 품질관리를 위해 분석의 범위에 맞게 수집되었는지 검증 및 기록</li> </ol>

### 데이터 추출 및 변환

- ✓ **CDW상 구조화되어 있는 정형 데이터** (예: 성별, 나이, 흡연여부 등)는 **CDW 시스템에서 직접 추출**
- ✓ **일부 free-text 형태의 비정형 데이터** (예: 병리검사 결과지, 바이오마커 검사결과지 등)는 **추가 전처리 작업을 통해 구조화된 형태로 변환 후 활용**

# Lazertinib versus Platinum-Based Chemotherapy with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer after Failing EGFR-Tyrosine Kinase Inhibitor: A Real-World External Comparator Study

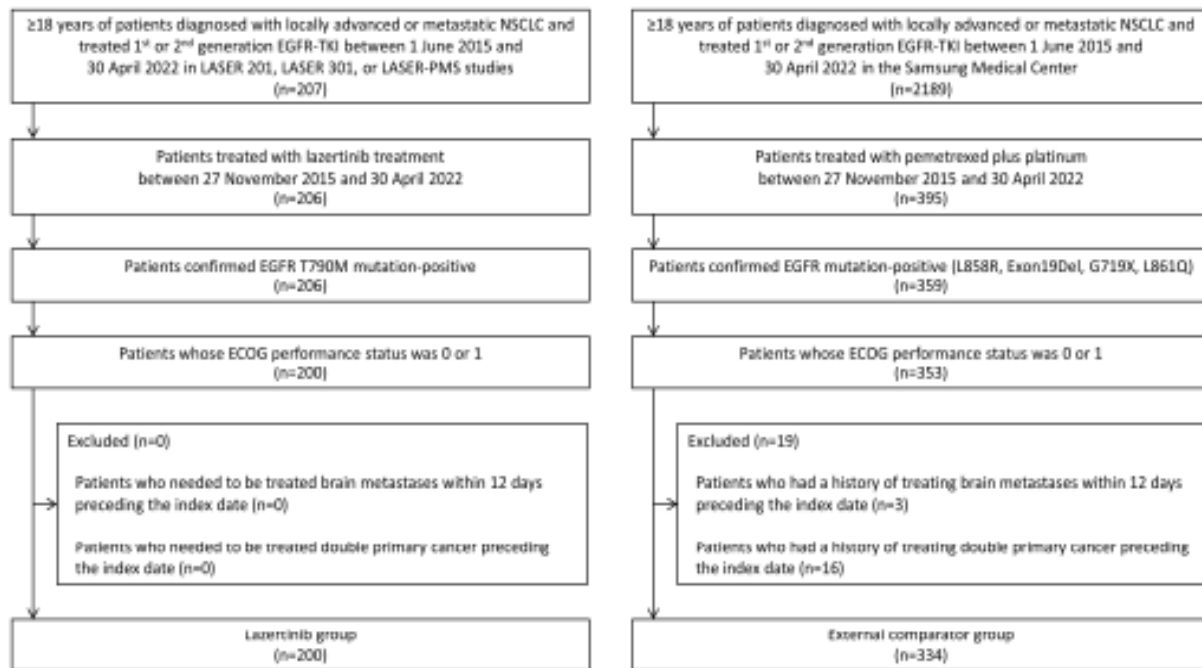
Junho Lee <sup>1,†</sup>, Hyesung Lee <sup>2,3,†</sup>, Dongwon Yoon <sup>2,3</sup>, Eun-Young Choi <sup>2</sup>, Jieun Woo <sup>3</sup> , Bobae Jo <sup>4</sup>, Sohee Kim <sup>4</sup>, Ju-Young Shin <sup>2,3,5,\*</sup> and Hyun Ae Jung <sup>1,\*</sup>

- <sup>1</sup> Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul 06351, Republic of Korea; kla0403@naver.com
- <sup>2</sup> School of Pharmacy, Sungkyunkwan University, Suwon 16419, Republic of Korea; gul2@skku.edu (H.L.); dwyoon09@gmail.com (D.Y.); eychoi301@g.skku.edu (E.-Y.C.)
- <sup>3</sup> Department of Biohealth Regulatory Science, Sungkyunkwan University, Suwon 16419, Republic of Korea; jejjy04222@g.skku.edu
- <sup>4</sup> Yuhan Corporation, Seoul 06927, Republic of Korea; bbjo@yuhan.co.kr (B.J.); sohee.kim@yuhan.co.kr (S.K.)
- <sup>5</sup> Department of Clinical Research Design & Evaluation, Samsung Advanced Institute for Health Sciences and Technology (SAIHST), Sungkyunkwan University, Seoul 06351, Republic of Korea
- \* Correspondence: shin.jy@skku.edu (J.-Y.S.); hyunae.jung@samsung.com (H.A.J.); Tel.: +82-31-290-7702 (J.-Y.S.); +82-2-3410-3459 (H.A.J.)
- † These authors contributed equally to this work.



**Citation:** Lee, J.; Lee, H.; Yoon, D.; Choi, E.-Y.; Woo, J.; Jo, B.; Kim, S.; Shin, J.-Y.; Jung, H.A. Lazertinib versus Platinum-Based Chemotherapy with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer after Failing EGFR-Tyrosine Kinase Inhibitor: A Real-World External Comparator Study. *Cancers* **2024**, *16*, 2169. <https://doi.org/10.3390/cancers16122169>

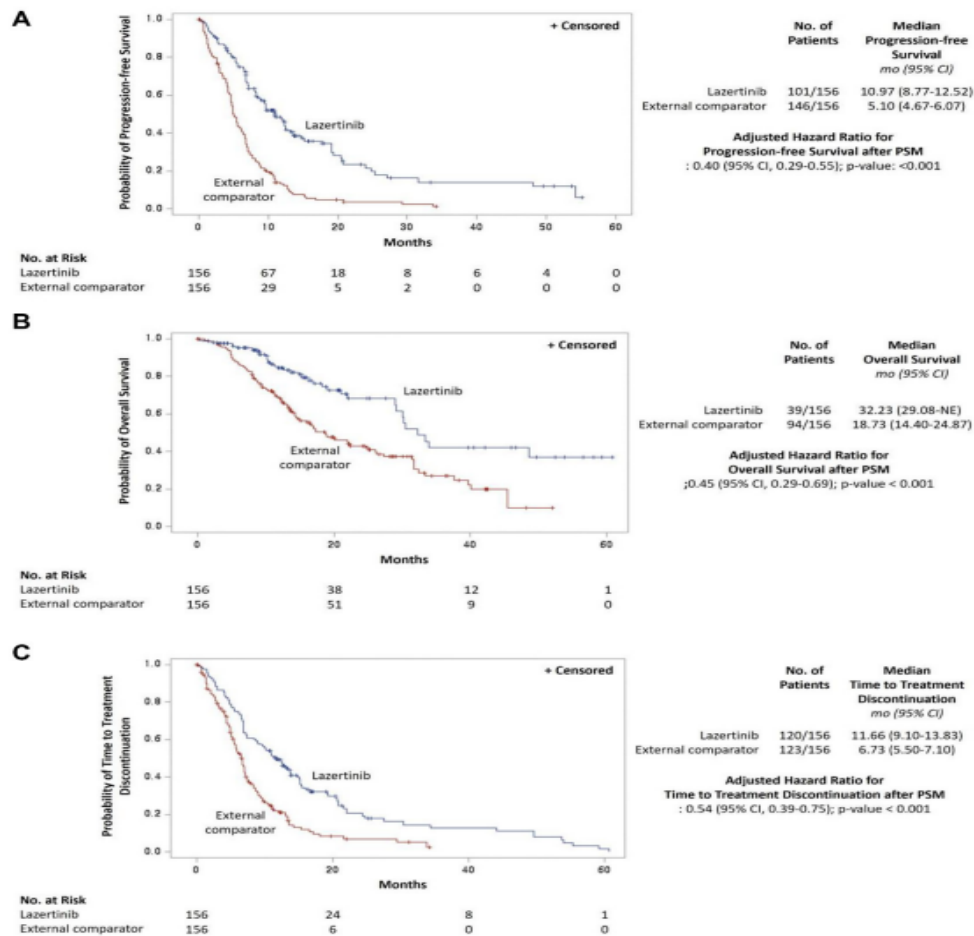
**Simple Summary:** Lazertinib, a third-generation EGFR-TKI, selectively inhibits both the common EGFR mutation and the T790M mutation in NSCLC patients. No previous studies have compared lazertinib with platinum-based chemotherapy. In this external control retrospective study, we have compared the efficacy of lazertinib and platinum-based chemotherapy in patients who had previously received EGFR-TKI treatment. This study included 200 patients from the LASER 201, LASER 301, and LASER-PMS studies, and 334 patients who received platinum-based chemotherapy after prior EGFR-TKI treatment for SMC. After propensity score matching, we selected 156 patients from each group. The PFS was significantly longer in those patients treated with lazertinib than in those treated with platinum-based chemotherapy (10.97 months vs. 5.10 months) after PSM. Lazertinib also demonstrated superior OS, ORR, and TTD compared to platinum-based chemotherapy. Based on this retrospective, external control study, lazertinib demonstrated significantly superior efficacy compared to platinum-based chemotherapy. The external controls provide important context to evaluate efficacy in single-arm studies.



**Figure 1.** Selection of the study population.



analyses (Table 2).



**Figure 2.** (A) Progression-free survival after propensity score matching. (B) Overall survival after propensity score matching. (C) Time to treatment discontinuation after propensity score matching PS, propensity score.

# RWD/RWE 활용방안 및 추후 필요 분야

## 1. 산업적 /규제적

- **희귀질환/바이오의약품 등 개발 증가 및 국내 바이오 벤처의 수요 높음**
  - 식약처 의 허용 여부, 심사하는 절차 등의 가이드라인 부재
- **심사 절차, 가이드라인 생성 후 존재할 수 있는 이슈**
  - 어떤 데이터가 어디에 존재하는 지 등의 데이터 접근성의 이슈 존재
  - 연구에 적합한 데이터 선택 시, 데이터 소스 식별, 적합성 평가와 관련하여 데이터의 선택 근거 부족의 이슈 존재

## 2. 임상적/규제적

- 사전승인 형태로 사용하고 있는 오프라벨 약물의 적응증 추가/확대를 위한 RWD 활용 필요
- 연구자 주도 임상을 식약처 허가로 연결시키는 이슈
- 특허가 완료된 의약품에 대한 사후 관리 등 이슈

## 1. 산업적/규제적 - 메타데이터 필요

### ■ Meta data = data of data, 레지스트리의 레지스트리가 필요함

- 개별 임상학회에서 운영하고 있는 여러가지 레지스트리의 위치, 레지스트리가 포함하고 있는 데이터 리스트, 특성 등을 포함해야 함.
- 의약품 개발에 필요한 추가적으로 필요한 변수에 대해서는 추가적으로 조사하여 업데이트
- 이를 공개된 플랫폼 형태로 구축하여 연구자 혹은 의약품 개발사들이 활용 할 수 있는 형태로 제공해야 함.

### ■ Meta data 플랫폼 제공 시 얻을 수 있는 효과

- 연구자가 연구 질문을 해결하기 위한 적합한 연구 및 데이터 소스를 식별가능
- 관찰 연구의 투명성 향상
- 관찰 연구와 RWD 소스로부터 얻어진 근거를 평가하기 위한 이해관계자의 능력 향상

## 2. 임상적/규제적 - 식약처와의 협의를 통한 RWD/RWE 활용을 위한 가이드라인 개발

### ■ RWD/RWE 활용 임상시험에 대한 절차 및 데이터에 관한 가이드라인 개발 필요

- 미국 Advanced Framework(제약사와 미국 FDA 협업 방식), Submitting Documents Using RWD and RWE to FDA for Drug and Biological Products Guidance for Industry(제약사 RWD 제출시 제출서류)와 같은 RWD/RWE 활용 임상시험 관련 절차, 제출서류의 가이드라인 필요
- 유럽 Guideline on registry-based studies(레지스트리 기반 연구 가이드라인), 의약품 데이터 표준화 전략 가이드라인 및 메타데이터 관련 가이드라인과 같은 데이터 표준화, 메타데이터 관련 가이드라인 필요

## 3. 방법론적/기술적 개발 필요

- 레지스트리에서 progression-free survival, Overall survival 측정 원칙, 도구 등을 임상시험과 관찰연구를 대신해서 RWE 활용연구에서 사용할 수 있도록 하는 방법 기술 개발 필요
- RWE 활용 임상시험에서 블라인딩 도입 기법 개발 필요
- 무작위배정을 대체하는 target-trial framework 및 clone censor weight 기법 개발 필요

# 요약 정리

- **RWD를 허가를 위한 규제에 활용하고 싶어하는 수요**
  - (산업계) 단일군 임상시험 형태로 진행할 수 밖에 없는 초희귀질환 제품
  - (임상현장/산업계) 사전승인 형태로 약을 쓰는 허가초과 의약품
- **해결해야 하는 3가지 Hurdle**
  - 식약처가 받아 줄 것인가? RWD 특화된 사전상담-허가 연계 프로세스 필요
    - 미국 Advanced RWD Framework 참고 필요 (MAH-USA FDA간의 미팅, 의사결정 절차)
    - 외부대조군, 적응증추가, 데이터 표준화 가이드라인 필요
  - 데이터접근성과 데이터 퀄리티 이슈
  - 연구설계(study design)와 통계분석 계획(SAP) 및 검증(Validation)

“

# 경청해주셔서 감사합니다

”

