

종양학 팀이 EDC 시스템에 대해 고려해야 하는 점

대부분의 종양학 팀은 환자에게 의약품을 빠르고 안전하게 제공하기 위해 노력하지만, 업무 과정에서 마주하는 수많은 비효율성이 이를 저해하곤 합니다. 종양학의 발전은 임상시험을 지원하는 임상 시스템의 발전과 함께 이루어질 필요가 있습니다.

면역요법은 전통적인 항암화학요법보다 많은 장점을 가지고 있습니다. 면역요법은 독성이 약하고, 치료가 어려운 암을 치료할 수 있으며, 일부 경우에는 치료가 끝난 후에도 그 효능이 수년간 지속됩니다.¹ 또한 그 효능이 다양한 설정, 조합 및 치료선에 따라 달라지기 때문에 연구하기가 복잡합니다.

치료의 효능을 극대화하기 위한 연구에서는 여러 바이오마커(biomarker)에 걸친 다양한 약물 조합과 용량을 테스트해야 합니다. 결과적으로 연구 설계는 점점 더 복잡해지고 있으며 이러한 추세는 계속될 것입니다.

◆◆ 특히 임상 초기 단계 및 투여량을 증가하는 임상 시험의 경우 더욱 정교한 시험 설계가 필요하며, 적응형 시험 원칙을 기반으로 해야 하는 경우가 많습니다.² ◆◆

– Pavel Tyan, *Advanced Clinical*

용량찾기(dose-finding), 바이오마커 적응형(biomarker-adaptive), 그리고 교차치료 디자인(Treatment switching design)과 같은 적응형 (Adaptive) 시험 설계가 새로운 것은 아니지만, 이렇게 보다 효율적인 연구 설계를 채택하는데 있어서 여전히 실행 계획 및 프로그래밍상의 문제가 존재합니다.

수년 동안 EDC 기술은 임상 설계의 혁신에 발맞추어 발전해오지 못했습니다. 기존의 EDC 시스템은 기업이 원하는 모든 요구 사항을 지원할 수 없기 때문에 복잡하고 오류가 발생하기 쉬운 프로그래밍 과정을 통해 요구사항에 대응할 수밖에 없었습니다.

본 기술백서에서는 종양학 연구를 위한 데이터베이스를 구축할 때 겪게 되는 일반적인 문제와 최신 EDC 시스템을 통해 기술의 제약 없이 원하는 연구를 구축할 수 있는 방법에 대해 설명합니다.

¹ Advanced Clinical, Trends in immune-oncology: Meeting clinical trial and market access challenges, 2020. <https://info.advancedclinical.com/trends-in-immunooncology-whitepaper>

² Ibid.



종양학의 당면 과제: 복잡한 연구 설계

20년 전 기존의 EDC 시스템이 설계되었을 당시에는 오늘날의 포괄적인 단일 플랫폼을 사용하여 연구를 진행하는 기업이 거의 없었습니다. 복잡하게 얽힌 연구 설계들은 기존의 EDC 시스템 내에서 지원되지 않는 브랜칭 로직(Branching Logic)과 적응형 설계 방식이 요구되므로 임상 프로그래머는 필요한 기능을 추가하기 위해 사용자 정의 함수(Custom Function: EDC 외부에서 작성된 프로그램)를 만듭니다.

사용자 정의 함수는 프로그래머가 작성한 사용자 정의 코드이며 각 함수는 작성하는 데 몇 분에서 몇 시간이 걸릴 수 있습니다. 함수를 작성한 후에는 품질을 확인해야 하는데 이는 추가 테스트 스크립트와 더 많은 UAT 가 요구됩니다. 300개 이상의 사용자 정의 함수가 필요했던 여러 종양학 연구도 존재합니다.

한 연구에서 다른 연구로 사용자 정의 함수를 복사하면 시간이 절약되지만 위험이 발생합니다. 연구가 정확하게 복사된 것이 아니므로 연구 구조(폴더, 양식, 필드 등)를 변경하면 사용자 정의 함수 자체에 영향을 줄 수 있으며 새로운 연구에 사용하기 위해서는 전체적으로 재검증을 해야 합니다.

모든 사용자 정의 함수는 EDC 에서 필요한 기능을 제공하지 못한 데서 비롯된 것입니다.

사용자 정의 함수를 90%까지 줄여

Veeva Vault CDMS 는 외부 시스템이 아닌 시스템 내에서 유연성을 제공합니다. EDC 는 간단한 규칙과 다이내믹스(Dynamics)를 통해 복잡한 브랜칭(complex branching)을 지원합니다. 스터디 디자이너는 규칙 엔진에서 사용자 정의 함수 없이 치료군에 따라 환자를 적절한 일정에 할당하기 위한 브랜칭 로직(branching logic)을 쉽게 정의할 수 있습니다. 규칙과 다이내믹스(Dynamics)로 통합 시스템의 무작위 배정 데이터 또는 사용자가 입력한 데이터를 기반으로 필드, 양식, 방문 또는 새로운 코호트를 동적으로 추가할 수 있습니다.

마찬가지로, Vault CDMS 는 한 치료 일정에서 다른 치료 일정으로의 교차 작업을 지원합니다. 규칙과 이벤트 그룹을 사용하면 연구 구축 담당자가 단일 일정 편집기를 사용하여 환자가 어떤 경로를 택할 것인지 정의하고 확인할 수 있습니다. 반면 기존의 EDC 시스템 구축업체는 서로 다른 일정을 관리하기 위해 다른 매트릭스를 필요로 했습니다. EDC 구축 작업이 더 용이해질 뿐만 아니라, 치료군 간에 환자가 배정되거나 재배정되는 경우에도 시험기관에서 적합한 환자를 연구할 수 있도록 지원합니다.

또한 Vault EDC 의 규칙 엔진은 복잡한 에딧 체크(edit check), 크로스 폼 에딧 체크(cross-form edit check), 양식 연동, 이메일 알림 및 작업 명령문(트리거 질문)을 사용자 정의 함수 없이 모두 제공합니다.

그 결과, Veeva 는 사용자 정의 함수의 사용을 90% 이상 줄였습니다. 2020년, Veeva 를 통해 구축된 연구는 연구당 평균 2.5개의 사용자 정의 함수를 가지고 있었으며, 많은 연구는 사용자 정의 함수를 전혀 필요로 하지 않았습니다. 그 결과, 프로그래머가 더 많은 연구 및 연구 팀을 구축하여 환자 참여와 같은 중요한 영역에 집중할 수 있게 되었습니다.

Veeva 는 또한 일반적인 규칙 작성의 필요성을 최소화하기 위해 노력하고 있습니다. 예를 들어, 날짜 비교를 위한 설정 도구를 도입했습니다. 날짜 및 매개 변수를 선택하고 범위 값을 추가하기만 하면 됩니다. 연구 구축 담당자가 코드를 한 줄도 작성하지 않아도 시스템에서 날짜를 비교하기 위해 에딧 체크(edit check)가 만들어집니다. 마찬가지로, 유니베리이트 에딧 체크(univariate edit checks, 필수 필드, 범위 검사 등)는 프로그래밍이 필요하지 않습니다. 이는 단순히 필드 속성의 일부이며 확인란을 선택하거나 범위를 제공하기만 하면 됩니다.

Veeva 는 사용자 정의 함수를 제거하고 규칙 작성을 최소화하여 연구 구축의 복잡성을 낮추고 복잡한 연구 설계를 보다 효과적으로 지원할 수 있는 유연성을 높이고 있습니다.

예: 사용자 정의 함수 90% 이상 감소

Veeva 는 한 고객의 기존 종양학 연구에 대한 심층 분석을 수행하고 대부분의 사용자 정의 함수를 간단한 규칙 및 다이내믹스(Dynamics)로 교체하는 방법을 제공했습니다.

기존 EDC 내의 사용자 정의 함수 303개를 3개로 줄일 수 있습니다	
50%	규칙 엔진 내의 스탠다드 룰(Standard rules)
17%	간단한 규칙으로 설정 가능한 다이내믹스(Dynamics)
16%	설정된 폼 링크(form-links)
4%	이메일 알림 규칙
13%	Vault EDC 를 사용하여 단 3개의 Java 사용자 정의 함수로 대체할 수 있었음



종양학의 당면 과제: 치료 주기

각각의 고유 치료 주기에 맞춘 방문을 사전에 구축해야 하므로 다른 시스템에서 치료 주기를 구축하는 것은 시간이 오래 걸릴 수 있습니다. 약물 투여 경로와 일정이 모두 두 가지로 나누어진 경우, 총 네 가지 조합에 계획된 주기 횟수를 곱하게 됩니다. 한 연구에 200회의 치료 주기를 구축하는 것은 드문 일이 아니며 각각의 연구에는 광범위한 QC 및 UAT 가 필요합니다.

새 시스템을 채택하는 것은 여러분의 표준을 재평가하기에 좋은 기회입니다. 새로운 시스템으로 새로운 기능 또는 보다 효율적인 작업 방식을 도입할 수 있습니다. 표준은 여러분을 오래된 프로세스에 얽매이도록 만들기 때문에 여러분은 효율성 향상을 포기하고 싶지 않을 것입니다.

다이내믹 사이클(Dynamic Cycle), 방문, 양식 및 필드 소개

Veeva 의 CDMS 에서는 다이내믹 트리트먼트 사이클(dynamic treatment cycle)을 생성하는데, 이 주기는 위의 예시에서 언급된 투여 경로 및 두 가지 투여 일정과 같은 다양한 옵션을 포함할 수 있습니다. 그런 다음 규칙을 사용하여 환자 별 기준으로 표시할 변수의 조합을 지정합니다. 각 코호트의 환자는 치료 프로토콜에 대한 관련 방문, 양식 및 필드를 받게 되며, 연구 설계자는 한 번의 동적 치료 주기와 몇 가지 규칙만 작성하면 됩니다. 다음과 같은 세 가지 지원 기능이 있습니다.

- 라벨 오버라이드(Label Over-rides) 기능을 사용하면 각 주기 인스턴스 이름을 지정할 수 있습니다. 고유한 이름을 부여하기 위해 완전히 새로운 주기를 생성할 필요가 없습니다.
- 규칙을 사용하면 주기 번호에 따라 다이내믹스(Dynamics)를 추가할 수 있습니다. 예를 들어 주기 2, 4, 6에서만 양식 A와 B를 추가합니다.
- 주기의 총 개수를 변경할 수 있기 때문에 그저 반복 횟수를 늘리면 주기 수를 늘릴 수 있습니다. 미래의 주기를 미리 또는 수정해 가면서 구축할 필요가 없습니다.

일반적인 종양학 연구의 경우 프로그래머는 기존의 EDC 에서처럼 100회 이상의 치료 주기를 구축하는 대신 Vault EDC 에서 1~3회 주기로 진행할 수 있습니다. 다이내믹스(Dynamics)를 사용하면 UAT 부담이 크게 줄어들고 첫 대상자 등록(First Patient In, FPI) 목표를 충족할 가능성이 높아집니다.

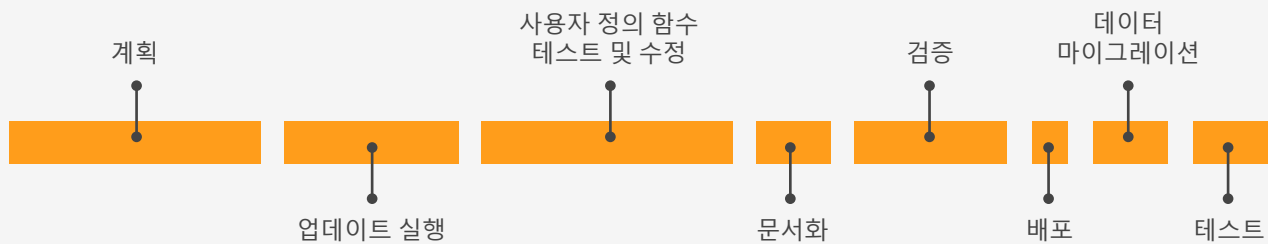


종양학의 당면 과제: 빈번한 수정 및 운영환경 단계에서의 변경

복잡한 연구는 연구 기간 중에 수많은 프로토콜 수정을 거칠 수 있으며, 각각의 수정을 위해서는 일반적으로 새 데이터베이스를 구축하고 데이터를 마이그레이션해야 합니다. 기존 EDC 시스템은 연속적인 선형 방식으로 데이터를 저장합니다. 끝부분을 제외하고 해당 행의 아무 곳이나 새 데이터 요소(필드, 양식, 방문)를 삽입할 수 없는데 이는 효율적이지 않습니다. 이 딜레마를 해결하는 유일한 방법은 새 요소가 포함된 새 연구를 구축하고 본래의 연구에서 새 연구로 데이터를 마이그레이션하는 것입니다.

데이터 마이그레이션 중에 EDC 는 오프라인으로 전환되므로 해당 기간 동안 시험기관에서는 데이터를 입력할 수 없습니다. 계획된 것이라 해도 다운타임이나 마찬가지로인 상태입니다. 아래 도표에서 알 수 있듯이, 기존 시스템에서 수정 작업을 수행하는 데 걸리는 기간이 종종 8주가 넘는 이유에는 여러 요인이 있습니다.

기존 EDC 시스템의 일반적인 수정 과정



푸시 버튼식 배포를 통한 다운타임과 데이터 마이그레이션이 필요 없는 수정

Vault EDC 는 데이터 마이그레이션과 시험기관의 다운타임 없이, 심지어 계획된 다운타임도 없이 프로토콜 변경을 구현할 수 있습니다. 데이터는 유연성을 제공하고 데이터 관리자가 시험기관을 방해하지 않으면서 업무 지장 없이 작업을 완료할 수 있도록 저장됩니다.

또한 Vault EDC 의 아키텍처는 기업이 언제든지 여러 버전의 케이스북(casebook)을 관리할 수 있도록 해 줍니다. 따라서 각 시험기관은 가장 최근에 IRB 에서 승인한 버전으로 작업하게 됩니다. 이를 통해 통계와 의료 팀이 가능한 가장 정확한 최신 데이터로 작업할 수 있습니다. 마지막으로, Vault 는 푸시 버튼식 배포 기능을 갖추고 있습니다. 임상시험 스폰서와 CRO 는 벤더가 업데이트하기를 기다리는 대신 단 몇 분 만에 사이트에 업데이트를 배포할 수 있습니다.

기능 작동 방식 전문가와 비전문가 독자를 위한 간략한 본 [기술백서](#)에서는 Vault EDC 가 다운타임이나 데이터 마이그레이션 없이 여러 개의 케이스북(casebook) 버전과 변경 사항을 지원하는 방법에 대해 설명합니다.



종양학의 당면 과제: 현지 실험실 검사

한 연구에서 정상 범위를 얻고 관리하는 데 어려움을 겪는 것은 당연하는 문제의 절반에 불과하며, 결과와 단위를 정규화할 때 추가적인 문제가 발생합니다. 업계에서 수년에 걸쳐 발전을 거듭해 오면서 대부분의 데이터 관리자와 CRA는 이 과정에서 다듬어야 할 부분이 있다고 동의합니다.

- 한 검사에 대해 정상 범위를 덮어 쓰기 기능이 제한적
- 시험기관이 업데이트된 범위를 제공하는 것을 잊었을 경우 영향을 받는 임상 실험실 검사를 식별하기 위한 수동 프로세스
 - » 만료된 범위 값을 사용하는 연구에 대한 변경 및 영향을 받는 기록을 재설정하는 기능이 제한적
- 향후 연구를 위해 임상 실험실 정보를 저장하고 다시 사용할 수 있는 기능이 제한적
- 데이터 추출 시 결과 및 단위를 규격화하는 기능이 제한적

현지 임상 실험실의 통합 관리

Veeva는 위치, 정상 범위, 검사항목, 단위 변환을 비롯한 현지 임상 실험실 데이터를 중앙에서 쉽게 관리할 수 있는 방법을 개발했습니다. 모든 연구에 대해 단일 마스터 목록을 사용하면 마스터 목록을 한 번 업데이트하는 것으로 모든 연구를 최신 상태로 유지할 수 있습니다. 참조 범위가 변경되고 업데이트 전에 지연이 발생할 경우, Vault는 **영향을 받는 임상 실험실 결과를 식별**하고 해당 실험실을 사용하는 각 연구에 대해 해당 기록을 재설정할 수 있습니다.

시험기관용 인터페이스는 예상 범위를 자동으로 채우고 범위를 벗어난 데이터를 강조 표시하여 데이터 캡처를 간소화합니다. 그리고 발췌된 내용의 실험 결과와 단위를 자동으로 규격화하기 위해 별도의 단위 변환 목록을 사용합니다.

복잡한 시험을 지원하는 데 필요한 혁신 제공

새로운 암 치료법을 개발하기 위한 방법은 지난 몇 년 동안 완전히 달라졌습니다. 경제적인 게놈 시퀀싱(genomic sequencing)의 등장으로 새로운 고도로 표적화된 치료법이 정밀 종양학의 분야를 열었습니다. 그 결과 여러 치료법을 개별적으로, 그리고 함께, 그리고 종종 작은 환자 집단을 검사해야 하기 때문에 마스터 프로토콜 연구 설계를 채택하게 되었습니다.³

이러한 복잡한 연구 설계는 적은 수의 환자를 대상으로 더 많은 치료법을 효과적으로 테스트할 수 있으므로 환자에게 더 신속하게 새로운 치료법을 제공할 수 있습니다.

Vault CDMS로 작업하면 EDC 연구 빌드 과정의 복잡성과 위험을 줄이고 FPI 마감일과 연구 수정에서 수반되는 리스크를 줄일 수 있습니다. 효율성 향상, 비용 절감 그리고 Veeva가 여러분의 다음 임상시험을 도울 수 있는 방법에 대해 자세한 내용을 알고 싶으시면 **Veeva에게 문의해 주십시오.**

³ Seminars in Oncology, The Master Protocol Concept, 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4681517/>