약물역학위해관리학회지 2023;15:11-22
eISSN 2982-5954
https://doi.org/10.56142/perm.23.0004

PeRM
Pharmacoepidemiology and Risk Management

Correspondence to:
Ju-Young Shin
School of Pharmacy, Sungkyunkwan University, 2066 Seobu-ro, Jangan-gu, Suwon 16419, Korea
Tel: +82-31-290-7702
Fax: +82-31-292-8800
E-mail: shin.jy@skku.edu

Received: February 24, 2023
Revised: March 13, 2023
Accepted: March 14, 2023

Comparison of Recent Trends in Study Design and Data Analysis Guidelines Using Real-World Data/Real-World Evidence in the United States, Europe, and South Korea and Implication of Development Direction in Future

MinJeong Jeon[1], MinYoung Ha[1], HiGin Sung[1], Hyesung Lee[1,2], JaeHwan Song[1] and Ju-Young Shin[1,2,3]

[1]School of Pharmacy, Sungkyunkwan University (SKKU), Suwon, Korea
[2]Department of Biohealth Regulatory Science, Sungkyunkwan University (SKKU), Suwon, Korea
[3]Department of Clinical Study Design & Evaluation, Samsung Advanced Institute for Health Sciences & Technology (SAIHST), Sungkyunkwan University (SKKU), Seoul, Korea

미국, 유럽, 한국의 실사용데이터/실사용근거를 활용한 연구설계 및 데이터분석의 최신 가이드라인 비교 및 향후 발전방향 고찰

전민정[1], 하민영[1], 성희진[1], 이혜성[1,2], 송재환[1], 신주영[1,2,3]

[1]성균관대학교 약학대학, [2]성균관대학교 바이오헬스규제과학과, [3]삼성융합의과학원 임상연구설계평가학과

Abstract

After enacting the 21st Century Cures Act of 2016, real-world data (RWD) and real-world evidence (RWE) have been increasingly used to support drug development and approval worldwide. The importance of RWD/RWE is growing for decision-making, while the reliability of RWD/RWE is still a concern regarding the quality of data, reproducibility, and transparency. Regulatory agencies have published diverse guidelines to encourage the appropriate use of RWD/RWE, but there are differences in practical information detailing methodological and analytic approaches among countries. We compared guidelines focusing on study design and data analysis for RWD/RWE in the United States, Europe, South Korea from 2017 to 2022. We summarized RWD/RWE guidelines according to the timeline and conducted a GAP analysis from the following perspectives: (1) the roadmap for the use of RWD/RWE; (2) the current guideline for study design and data analysis; (3) features of guideline. Based on our findings, we suggest a future direction for developing governance in terms of study design and data analysis to enhance the utilization of RWD/RWE in South Korea. (PeRM 2023;15:11-22)

Key Words: Real-World Data; Real-World Evidence; Guidelines; Study design; Data analysis

Copyright ⓒ Korean Society for Pharmacoepidemiology and Risk Management

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

2016년 12월 13일 미국에서 21세기 치유 법안(The 21st Century Cures Act 또는 Cures Act)이 통과되며 실사용데이터(Real-World Data, RWD)와 실사용증거(Real-World Evidence, RWE)에 대한 관심이 크게 증가하였다. 21세기 치유 법안은 의료 제품 개발의 가속화 및 의료 제품 제공의 효율 증가를 목적으로 제정되었으며, 미국 식품의약국(U.S. Food and drug administration, FDA) 승인 시 대리결과변수(surrogate endpoint)를 제출 가능하도록 하여 혁신적 치료법을 장려하는 법안이 포함되어 있다. 특히 RWE 사용 지침의 개발 및 지원, RWE의 수집 및 사용을 돕기 위한 상설 태스크포스의 구성을 명시해 두었다.[1-3)]

21세기 치유 법안 발표 이후 많은 규제기관들이 RWD/RWE를 규제적 의사 결정 과정에 적용하고자 하였다. 2018년 10월, FDA는 무작위배정임상시험연구 복제 이니셔티브(Randomized controlled trials duplicated using prospective longitudinal insurance claims: applying techniques of epidemiology initiative, RCT DUPLICATE initiative)를 무작위배정임상시험연구(Randomized Controlled Trials, RCT)의 대규모 재현을 통해 RWD의 경험적 증거 기반을 구축하는 것을 목표로 설립하였다.[4)] 2022년 7월에는 의약품규제기관국제연합(International Coalition of Medicines Regulatory Authorities, ICMRA)에서 '규제적 의사 결정에서의 실사용 증거(RWE) 사용을 가능하게 하는 국제 협력에 관한 성명(ICMRA statement on international collaboration to enable real-world evidence (RWE) for regulatory decision-making)'을 발표함으로써 ICMRA 회원기관들이 RWE의 규제적 의사 결정에서의 사용을 위한 국제적 협력을 촉구하였다.[5,6)]

RWD는 실제 임상현장을 잘 반영하며 예상하지 못했던 부작용을 발견하는데 유용하다는 장점이 있다. 또한 RCT를 윤리적 이유 등으로 수행하지 못하는 경우 이를 일부 대체할 수 있다. 하지만 RWD/RWE의 근거 수준이 RCT에 이르지 못하고, 데이터의 질 보증 단계가 아직 확립되어 있지 않아 연구의 재현성 및 투명성에 대한 우려의 목소리가 있다.[7-9)] RWD/RWE의 이러한 특성으로 인해 이를 활용한 연구 수행 과정에 쓰일 상세한 가이드라인이 필요하다. 이에 따라, 미국 FDA와 유럽의약품청(European Medicines Agency, EMA)은 이해관계자들이 참고할 수 있도록 RWD 실제 사용 시 다양한 상황(예시, 자료원 종류, 연구대상 품목 등)에서의 가이드라인과 RWE를 어떻게 활용할 것인지에 대한 프레임워크를 다수 출간하였다. 자세한 가이드라인이 있으면 의약품의 승인과 시판 후 안전관리 등 규제적 의사결정에 RWD를 더욱 활발하게 반영할 수 있을 것으로 기대되며, 이와 관련된 다양한 사례도 소개된 바 있다.[10)]

RWD와 RWE에 대한 관심과 양질의 축적된 데이터에도 불구하고 국내에서는 이를 활용한 연구와 규제적 의사결정에의 반영은 활발하지 않은 상황이다. 또한 미국, 유럽 등의 연구설계 및 데이터 분석에 대한 가이드라인과 비교하였을 때, 실제 연구를 수행할 때에 활용할 수 있는 실질적, 심층적 내용을 포괄할 수 있는 가이드라인이 부족한 실정이다. 따라서, RCT를 수행하기 어려운 상황 등에서 의약품 승인을 위한 규제적 의사결정에 RWD/RWE의 사용을 촉진하기 위해서는 보다 상세한 가이드라인의 개발과 RWE의 용이한 사용을 위한 규제적 시스템 구축이 필요하다. 본 연구에서는 미국, 유럽, 한국의 RWD/RWE를 활용한 연구설계 및 데이터 분석 방안에 관한 가이드라인을 비교함으로써 앞으로 우리나라에서 올바른 RWD 사용과 신뢰성 높은 RWE 생성을 위한 거버넌스를 구축할 때의 방향성을 제시하고자 한다.

https://doi.org/10.56142/perm.23.0004

본론

1. 미국의 RWD/RWE를 활용한 연구설계 및 데이터 분석 가이드라인 동향

2017년 9월 13일 미국의 듀크 마골리스 보건정책센터(Duke Margolis Center)에서 FDA의 지원을 받아 의약품 RWD/RWE의 규제적 사용에 대한 보고서인 '실사용증거의 규제적 활용을 위한 프레임워크(A framework for regulatory use of RWE)'를 발표하였다. 이 보고서에서는 RWD와 RWE를 정의하고 목적에 맞는 RWE 활용을 위해 고려해야하는 사항, RWE의 규제적 사용을 증진시키기 위한 개선점 등을 제시하였다. 보고서에 의하면, 연구 설계 시 중재적 연구 또는 관찰연구가 규제적, 임상적 문제 해결을 위한 증거를 생성하는데 적합한지를 우선적으로 고려해야 하며, 연구 수행 시에는 데이터 분석 시 치료군 간 차이를 통제하기 위한 상황에 맞는 적절한 분석기법을 선택하였는지를 가장 먼저 고려해야 한다.[11,12]

2018년 12월에는 미국 FDA에서 'RWE를 위한 프레임워크(Framework for FDA's real-world evidence program)'를 발표하였다. FDA에서 발표한 프레임워크에는 연구설계와 규제적 의사결정 시 RWD의 올바른 활용을 위한 연구 설계(Potential for study designs using RWD to support effectiveness) 및 규제적 고려사항(Regulatory considerations for study designs using RWD)에 대한 계획이 기술되어 있다. 연구 설계와 관련해서는 무작위 임상연구(randomized designs using RWD), 외부대조군이 있는 비무작위 단일군 임상연구(non-randomized, single arm trials with external RWD control) 및 관찰 연구(observational studies)에 사용될 가이드라인을 개발할 계획을 세웠다. 또한 규제적 고려사항과 관련하여 전자 기반 데이터 활용에 대한 가이드라인을 개정하고, 임상 연구 설계의 규제적 고려사항과 관련된 가이드라인을 추가적으로 개발할 예정임을 밝혔다.[13] 해당 프레임워크 발표 후, RWD/RWE 관련 자료 제출 가이드라인, 자료원에 따른 연구설계 가이드라인, 데이터 분석과 관련된 고려사항에 대한 추가 가이드라인 등 다양한 가이드라인이 발간되기 시작하였다.

2021년 9월과 11월에는 미국 FDA에서 RWD를 활용한 일반·바이오 의약품의 규제적 의사결정 가이드라인을 출간하였다. 2021년 9월에 발표된 '실사용 데이터: 의약품 및 바이오 의약품에 관한 규제적 의사결정을 위한 전자건강기록 및 의료 청구 데이터 접근 가이드라인(RWD: Assessing electronic health records and medical claims data to support regulatory decision-making for drug and biological products)'은 임상연구에서 전자건강기록 및 의료청구데이터 선정과 연구 설계 시 고려할 점들에 대한 지침을 제공하며, 데이터자료원 및 연구설계 관련 고려사항, 데이터 변환 단계에 따른 데이터 품질에 대한 내용도 포함한다.[14] 2021년 11월에 발표된 '실사용 데이터: 의약품 및 바이오 의약품에 관한 규제적 의사결정을 위한 레지스트리 접근 가이드라인(RWD: Assessing registries to support regulatory decision-making for drug and biological products)'에서는 임상연구에서 레지스트리를 활용할 때 데이터의 관련성 및 신뢰성, 레지스트리를 연계하거나 규제적 검토를 할 때의 고려사항 등에 대한 지침을 제공한다.[15]

2021년 12월 FDA에서 발간한 'RWD/RWE를 활용한 일반·바이오 의약품의 규제적 의사결정 시 고려사항(Considerations for the use of RWD and RWE to support regulatory decision-making for drug and biological products)'에서는 비중재적 임상연구 설계 시 규제적 의사결정을 위한 데이터를 분석할 때의 고려사항에 대한 추가적 가이드라인을 제공한다. 해당 가이드라인은 RWD를 활용한 임상연구가 FDA의 임상시험계획승인신청(Investigational New Drug Application, IND) 관련 규제인 21 CFR part 312에 적용 가능한지를 판단하는 지침이 되며, 일반적으로 비중재적 임상연구의 경우 IND 제출이 의무화되지 않음을 명시하고 있다.[16]

2022년 9월 FDA에서 '실사용데이터 및 실사용증거를 활용한 의약품 및 생물학적 제제 FDA 문서 제출

https://doi.org/10.56142/perm.23.0004

(Submitting documents using RWD and RWE to FDA for drug and biological products)'을 발간하였다. 해당 가이드라인은 FDA의 규제적 의사 결정을 도움과 동시에 문서를 제출한 곳에서 RWD/RWE의 용도를 식별하게 하는 것을 목적으로 하며, 임상시험계획승인신청, 신약승인신청(new drug applications), 생물학적제제허가신청(biologics license applications) 제출에 적용된다. 또한 RWD/RWE를 포함하는 문서 제출 시 포함해야 할 사항의 예시를 제시함으로써 규제기관에 제출할 문서 작성을 돕고자 하였다.[17]

2. 유럽의 RWD/RWE를 활용한 연구설계 및 데이터 분석 가이드라인 동향

2015년 9월 유럽 EMA에서는 의약품의 유익성-위해성(risk-benefit) 평가에 대한 표준방식을 지원하고 유럽 내 환자 레지스트리 사용을 확대하기 위해 환자 레지스트리 이니셔티브(patient registry initiative)를 설립하였다.[18] 연합 위원회 태스크포스(Cross-committee task force)는 환자 레지스트리 이니셔티브를 보조하기 위해 2017년 5월 '환자 레지스트리 이니셔티브- 연합 위원회 태스크포스의 전략과 권한(Patient registry initiative - Strategy and mandate of the cross-committee task force)'을 발행했으며, 이때부터 본격적으로 환자 레지스트리 이니셔티브가 활성화되었다.[19] 해당 문서에 의하면 EMA는 환자 레지스트리 이니셔티브를 통해 규제당국, 제약업계, 환자 레지스트리 보유기관의 레지스트리 활용을 증가시키고, 이해관계자들 간의 상호협력을 도모하며, 규제 당국과 레지스트리 보유기관 간 논의를 통해 허가 초기 단계에서부터 레지스트리 시스템을 구축하는 것을 목표로 한다.

2018년 11월 유럽 EMA에서 발행한 '규제적 목적의 레지스트리에 대한 논의(Discussion paper on registries for regulatory purpose)'에서는 앞서 환자 레지스트리 이니셔티브에서 제안한 바에 따라 구축된 레지스트리의 활용을 촉진하기 위해 환자 질환 레지스트리의 규제적 활용과 규제기관의 신뢰성을 높일 수 있는 레지스트리 데이터를 활용한 연구(레지스트리 연구, registry studies)의 방법론적 측면에서의 고려사항을 제시하고 있다. 먼저 교란요인과 비뚤림(bias), 연구의 내부적 타당성에 대한 설명을 연구 프로토콜에 포함하고, 데이터 수집 방법을 연구 설계 초기에 선택할 것을 권고하였다. 이후 데이터 분석을 수행할 때, 모든 연구에 일괄적으로 적용 가능한 단일 통계 분석법은 존재하지 않으므로 특정 관찰 코호트 분석에 앞서 새로운 데이터 분석 방법에 대한 지식을 쌓는 것은 필수적이란 사실을 강조하였다.[20]

2017년 유럽연합(EU) 의약품 규제기관 정상회의인 의료기관장 단체(Heads of Medicines Agencies, HMA)와 유럽의약품청(EMA)이 HMA-EMA 연합 빅데이터 대책위원회(HMA-EMA joint big data taskforce)를 결성하였다. 빅데이터 대책위원회는 유럽연합의 빅데이터 환경 검토 및 의약품 규제업무 개선을 목적으로 1차 보고서(Phase I report)를 발간하였고, 이해관계자들의 의견 수렴 과정을 거쳐 2차 보고서(Phase II report)를 발간하였다.

2019년 2월 발행된 1차 보고서의 요약 보고서(summary report)에는 데이터 분석(data analysis), 빅데이터 분석의 규제적 허용범위(regulatory acceptability of big data analysis)을 비롯한 9가지 핵심 분야(key area)에 대한 핵심 권고사항(core recommendations)이 기재되어 있다. 데이터 분석과 관련된 핵심 권고사항에는 분석에 적합한 데이터 표준과 툴을 개발할 자문그룹의 편성, 규제기관의 더 나은 접근법 도입을 위한 과학적 자문 제공 및 EMA 자격 권고(EMA qualification advice)의 활용 촉진, 의약품 허가심사를 위해 제출한 전체 연구 데이터 분석 계획의 공개 등이 기재되어 있다. 빅데이터 분석의 규제적 허용범위와 관련된 핵심 권고사항에는 가이드라인 개발 및 업데이트가 용이한 시스템 개발, 새로운 데이터셋을 이용한 시범 연구의 수행, 규제기관에 제출할 서류의 표준화, EMA 자격 권고의 활용 등이 포함된다.[21]
2020년 1월 발행된 2차 보고서의 요약 보고서에는 우선순위 설정, EU 법률내에서 1차보고서의 권고사항을 시행하기 위한 방안, 유럽 규제 네트워크와 이해당사자 간 협력방안 등이 포함되어 있다. 또한 의약품 전

https://doi.org/10.56142/perm.23.0004

주기에 걸쳐 빅데이터의 활용을 최대화하기 위해 데이터의 사용과 근거 생성에 대한 접근 방식을 개선할 10가지 우선 권고사항을 제시하였다. 우선 권고사항 중 연구설계 및 데이터 분석과 관련된 사항으로는 빅데이터에 대한 EU 네트워크 기술 개발, 빅데이터 제출을 위한 EU 네트워크 프로세스 강화, 빅데이터를 분석할 수 있는 EU 네트워크 기능 구축, 전문가 자문그룹조성이 있다. 이외에도 데이터 분석을 평가 프로세스에 효율적으로 통합하여 의사결정을 개선하는 강화된 규제 시스템 구축에 필수적인 전문지식, 교육, 외부와의 협력을 위한 세부적 권고사항들도 2차 보고서에 제시되어 있다.[22)]

2021년 10월에는 EMA에서 레지스트리 기반 연구를 계획하는 시판 허가 신청자(marketing authorization applications)와 시판 허가 보유자(marketing authorization holder)에게 환자 레지스트리 사용의 주요 방법론적 측면에 대한 권고사항을 제공하는 '레지스트리 기반 연구에 대한 가이드라인(guideline on registry-based studies)'을 발표하였다. 해당 가이드라인에서는 연구 프로토콜(study protocol)에 레지스트리 기반 구조와 모집단이 어떻게 사용될 것인지, 연구가 어떻게 수행될 것인지, 결과의 내적 및 외적 타당성을 어떻게 보장할 것인지에 대한 설명을 포함시켜야 하며, 연구 프로토콜의 구조와 내용은 기존의 규제 요건을 따를 것을 권고하였다. 또한 데이터 분석 시에는 연구 프로토콜과 통계 분석 계획(statistical analysis plan)에서 미리 지정한 분석 방법을 사용하며, 변동사항이 생겼을 경우 연구 프로토콜이나 통계 분석 계획의 개정을 통해 이를 반영할 것을 권고하였다. 데이터 분석은 레지스트리 기반 연구의 외적 타당성에 영향을 미칠 수 있기 때문에 연구 집단의 대표성에 대한 평가가 필요함도 설명하였다.[23)]

2022년 9월, EMA에서 실사용데이터 자료원의 메타데이터 카탈로그 사용을 위한 모범 사례 가이드(Good practice guideline for the use of metadata catalogue of RWD sources)를 발표하였다. 해당 가이드는 EU 메타데이터 카탈로그 사용에 대한 권장 사항을 제공하여 연구에 적합한 RWD 자료원을 선별하고 적합성을 평가하는 것을 목표로 한다. 또한 '실사용데이터 카탈로그를 위한 메타데이터 목록(List of metadata for RWD catalogues)'에 들어갈 것으로 예상되는 모든 메타데이터 요소에 대해 자세히 설명하고 있다. 카탈로그는 2023년 말에 공개될 계획이며, 카탈로그 데이터 추가 및 유지관리에 대한 사용자 안내도 가이드에 포함되어 있다. 가이드에서는 자료원의 적합성을 평가하기 위한 방법과 그 예시를 연구 계획, 연구 프로토콜 평가, 연구 보고서 평가, 연구 프로토콜 또는 보고서 작성, 다른 데이터 자료원 벤치마킹, 연구에 사용된 자료원 분석 등의 사례로 분류하여 제시하였다.[24,25)]

2022년 10월에는 HMA, EMA, 유럽 보건 데이터 스페이스를 위한 연합(Joint Action Towards the European Health Data Space, TEHDAS)이 '유럽연합 의약품 규제를 위한 데이터 품질 프레임워크(Data quality framework for EU medicines regulation)'를 발표하였다. 해당 프레임워크에서는 유익성-위해성 평가를 위해 의약품 규제에 사용되는 데이터 품질에 대한 보다 일관성 있고 표준화된 접근 기준을 제시한다. 데이터 품질 프레임워크를 확립하는 것은 'HMA-EMA 빅데이터 운영그룹 시행계획(HMA-EMA Big data steering group workplan 2022–2025)'의 핵심 요소이다. 프레임워크에서는 데이터 품질의 정의, 프레임워크에서 다루는 범위와 그 한계에 대해 다룬 후 데이터 품질 유지 및 평가에 대한 일반적인 고려사항, 데이터 품질의 특성과 지표, 성숙도 모형(maturity model)에 대한 일반적 권고사항 등에 대해 설명하였다.[26)]

3. 한국의 RWD/RWE를 활용한 연구설계 및 데이터 분석 가이드라인 동향

2019년 2월 식품의약품안전처에서 '의료기기의 실사용증거(RWE) 적용에 대한 가이드라인'을 발행하였다. 해당 가이드라인에서는 RWD와 RWE의 정의 및 범위, RWE를 적용할 수 있는 분야와 RWE의 구체적인 수집 및 분석방법, RWE 수집 및 분석에 사용되는 통계적 방법과 같은 고려사항을 간단히 제시하였다. 그리

https://doi.org/10.56142/perm.23.0004

고 규제 결정 사항에 대한 타당한 근거를 생성하는데 충분한 RWD의 구체적인 수집 및 분석방법과 그에 사용된 통계학적 방법 또한 제시하였다.[27)]

'신약 등의 재심사 업무 가이드라인'은 2011년 처음 제정되었는데, 2019년 12월 시판 후 조사범위(특별조사)에 시판 후 데이터베이스 연구(database study)가 추가되는 개정이 있었다. 시판 후 데이터베이스 연구란, 의료 정보 데이터베이스를 이용하여 의약품 이상사례의 발현상황을 종류별, 신체기관별로 분류하여 분석하고 제품의 품질, 유효성, 안전성 등에 대한 정보를 검출, 확인하기 위해 수행하는 연구이다. 해당 가이드라인에는 시판 후 데이터베이스 연구의 정의와 시판 후 데이터베이스의 연구를 고려할 수 있는 상황, 계획에 포함될 사항이 제시되어 있다.[28)]

신약 등의 재심사 업무 가이드라인에 시판 후 데이터베이스 연구가 추가되는 등 의료정보 데이터베이스를 활용한 조사의 실무에 대응하는 구체적인 가이드라인의 필요성이 대두됨에 따라 2021년 6월에는 식품의약품안전처에서 '의료정보 데이터베이스 연구에 대한 가이드라인'을 발표했다. 해당 가이드라인은 이전의 연구사업을 통해 데이터베이스를 기반으로 한 시판 후 안전관리에 대한 참고자료를 마련했고, 의료정보 데이터베이스를 사용한 적절한 약물역학 연구 실시를 위한 참고사항이 설명되어 있다. 또한 데이터베이스의 종류와 특징, 데이터베이스 사용 시 고려사항, 연구설계의 종류와 선정 시 고려사항, 데이터 관리, 분석, 개인정보보호 및 윤리에 대한 내용도 기술되어 있다.[29)]

2022년 4월 식품의약품안전처에서 '국내 의료빅데이터 활용을 위한 고려사항'을 발행했다. RWD를 활용하여 규제적 의사결정을 뒷받침할 근거를 생성하기 위해서는 연구 목적과 의사결정 상황에 따라 적절한 자료원을 선택하는 것이 매우 중요하다. 해당 정보집에서는 적절한 RWD 자료원 선정에 필요한 자료원의 종류와 특성, 획득방안에 대한 정보, RWD가 활용되는 규제적 의사결정 상황에 대한 정보, 각 상황에 적절한 자료원 및 그 활용 가능성에 대한 정보를 설명하였으며, 활용가능성을 평가하기 위한 4가지 요소로 연구대상의 정의, 노출변수, 결과변수, 교란요인 측정을 선정하였다.[30)]

4. RWD/RWE 관련 연구설계 및 데이터분석 현황 GAP 분석

미국, 유럽, 한국의 RWD/RWE를 활용한 연구설계 및 데이터분석 현황을 비교 분석한 결과 미국, 유럽과 같은 제약선진국가에서는 연구 설계와 분석에 대한 세부적이고 구체적인 가이드라인이 다수 발표되어 있었다(Table 1). 미국의 경우 가장 적극적으로 가이드라인을 발표하였는데, 자료원별 또는 연구대상 품목에 따라 다른 연구설계와 분석 방법을 자세히 제시했을 뿐만 아니라 RWE의 신뢰성 제고를 위한 연구계획서 사전등록을 강조하였다. 유럽은 주로 레지스트리 자료원에 대한 가이드라인이 많았으며, RWE의 신뢰성 제고를 위한 내/외부 전문인력 확보 등 조직 체계 구축에 좀 더 초점을 맞추었다는 차이가 있다. 반면 한국에서는 RWD/RWE 활용에 필요한 가이드라인이 출간되어 있지만, 기본적인 사항 위주로 구성되어 있어 연구설계 방법이나 분석 방법 등이 보다 세부적으로 기재된 가이드라인의 개발이 필요한 것으로 생각된다(Table 2).

5. 국내 RWD/RWE 활용 활성화를 위한 제안사항

국내 RWD/RWE 활용을 활성화하기 위해서는 장기적, 거시적 관점에서의 거버넌스 구축과 규제적 의사결정 목적에 맞는 자세한 연구설계 및 데이터 분석 가이드라인 개발이 필요하다. 이에 따라 본 연구에서는 아래와 같은 여섯 가지 권고사항을 고려할 것을 제안한다.

첫째, RWD/RWE 관련 프레임워크를 발표해야 한다는 점이다. 향후 식품의약품안전처가 RWD/RWE를 활용하기 위해 발전시켜야 할 연구설계 및 데이터분석 분야의 구체적인 도약 방안을 제시해야 한다. 프레임워

https://doi.org/10.56142/perm.23.0004

Table 1 Timeline of guidelines for using real-world data/real-world evidence in United States, Europe, and South Korea

	U.S.	Europe	South Korea
2017	Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices (2017.08) A Framework for regulatory use of Real-World Evidence (2017.09)	EMA Patient Registry Initiative (2017.05)	
2018	Use of Electronic Health Record data in clinical investigations (2018.07) Framework for FDA's Real-World Evidence Program (2018.12)	EMA discussion paper: Use of patient disease registries for regulatory purposes (2018.11)	
2019		HMA-EMA Joint Big Data Taskforce Summary Report (2019.02)	Guidelines for the Application of Real-World Evidence (RWE) to Medical Devices (2019.02) Guidelines for Re-examination of New Drugs, etc. (revised in 2019.12)
2020		HMA-EMA Joint Big Data Taskforce Phase II Report (2020.01) EMA Regulatory Science to 2025 (2020.03)[32] EMA Network Strategy to 2025 (2020.06)[33]	
2021	Real-World Data: Assessing Electronic Health Records and Medical Claims Data To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products (2021.09) Data Standards for Drug and Biological Product Submissions Containing Real-World Data (2021.10)[34] Real-World Data: Assessing Registries to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products (2021.11) Considerations for the Use of Real-World Data and RealWorld Evidence To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products (2021.12)	Guideline on registry-based studies (2021.10)	Guidelines for Research Using Medical Information Databases (2021.06)
2022	Submitting Documents Using Real-Wolrd Data and Real-World Evidence to FDA for Drug and Biological Products (2022.09)	Good Practice Guide for the use of the Metadata Catalogue of Real-World Data Sources (2022.09) Data Quality Framework for EU medicines regulation (2022.10)	Considerations for Using Medical Big Data in Korea (2022.04)

EMA, European Medicines Agency; HMA, heads of medicines agencies.

크에는 미국의 'RWE를 위한 프레임워크'와 같이 구체적인 가이드라인의 종류, 유럽의 DARWIN EU와 같이 지식 공유 네트워크의 구축, 그 외에도 RWD/RWE 관련 조직 개설 및 관련 분야 인력 양성 등의 내용이 포함되어야 한다.

둘째, 규제적 의사결정 목적에 따른 가이드라인을 개발해야 한다는 점이다. 자료원에 따라 연구 설계, 데이터 분석 방법 등이 달라지기 때문에 가장 적합한 연구 계획 수립 절차 및 고려사항에 대한 내용이 포함된 가이드라인이 필요하다. 앞서 발표한 프레임워크를 바탕으로 연구목적 및 자료원 등 분류에 따른 구체적인 가이드라인을 개발하고 발표해야 한다. 규제적 의사결정 목적에 따라 분류하는 경우 Table 3과 같이 RWE 생성 목적에 따라 신약 허가, 적응증 추가, 시판 후 안전성 관리, 조건부 승인 등으로 나눌 수 있다. 가이드라인에는 목적에 따라 조금씩 다른 내용이 포함되어야 한다. 예를 들어, 신약 허가를 위한 RWE 생성 가이드라인

https://doi.org/10.56142/perm.23.0004

Table 2 Results of GAP analysis on roadmap and guideline focusing study design and data analysis for the use of real-world data/real-world evidence in United States, Europe, and South Korea

	U.S.	Europe	South Korea
Roadmap for the use of RWD/RWE	- Announcement of the overall framework for the regulatory use of RWE (2017) - Clarified basic definitions, RWE application area, and considerations conducting research	- Recommendations and priorities for RWD/RWE use through HMA-EMA Joint Big Data Taskforce operations (2019) - Suggestion of a roadmap from a long-term perspective	- Clarified basic definitions and application area related with RWD/RWE in pharmaceutical clinical studies, starting with the medical device field (2019)
Current guideline for study design and data analysis	- Documentation guidelines for submission to regulatory agencies (2019) - EHR/claims data application guideline (2021) - Guidelines for the use of registry (2021) - Guidelines for considerations of RWD/RWE (2021) - Data standardization guidelines of RWD (2021)	- Guidelines for considerations of patient registry establishment and application (2018)	- Guidelines for re-examination of new drugs, etc. for post-marketing safety management (2019) - Guidelines for medical information database research (2021) - Considerations for the use of medical big data in Korea (2022)
Features of guideline	- Presentation of guidelines focusing on differentiated study design and analysis by data source - Recommendation of research plan pre-registration to enhance reliability, transparency, and reproducibility	- Highlighted macroscopic platform which regulatory agencies must prepare for promotion of RWE use: strengthening internal manpower capabilities, supplementing new manpower, establishing an external cooperation system, etc.	- Presentation of basic guidelines such as RWD data source selection for regulatory decision making, considerations for study design, etc.

RWD, real-world data; RWE, real-world evidence; EHR, electronic health record; HMA-EMA, Heads of Medicines Agencies-European Medicines Agency.

Table 3 Suggested inclusions of guidelines for regulatory decision-making purposes

Purpose of creating RWE	What should be included in the guidelines
New drugs approval	Rationale of selecting data source and its characteristics Algorithm for selection of study design and data analysis by data source Example of main endpoint or surrogate endpoint for confirming efficacy and effectiveness according to disease of interest
Addition of new therapeutic indications	Separate development of the guideline for indication expansion and off-label use
Post-marketing safety management	Clarification of the definition of post-marketing safety management study and how to develop study analysis plan Separate development of the guideline for drugs and regenerative medicine to address each characteristic
Conditional approval	Considerations regarding study design and data analysis to evaluate drug efficacy and safety in a large study population Considerations regarding study design and data analysis to evaluate consistency in the actual clinical practice

RWE, real-world evidence.

의 경우 자료원 선정기준 및 특징, 연구방법론 선택 알고리즘, 유효성 및 효과성 확인을 위한 지표 또는 대리지표의 예시 등이 포함되는데 비해, 시판 후 안전성 관리에 대한 RWE 생성 가이드라인에서는 시판 후 안전성 관리의 정의, 연구 계획 수립 방법, 의약품 또는 재생의료의약품으로의 분류 등이 포함될 수 있다(Table 3). RWE 생성을 위한 가이드라인뿐 아니라 그 재현성 제고를 위한 가이드라인도 필요하다. 식품의약품안

https://doi.org/10.56142/perm.23.0004

전처 제출용 문서에 대한 명확한 가이드라인과 사전에 확인해야 하는 체크리스트 등을 제시하고, 가이드라인 내에 해당 체크리스트를 국내 RWD 연구 프로토콜 웹사이트에 공개 등록하도록 권장하는 내용을 포함시켜야 한다. 가이드라인은 새로이 작성될 수도 있지만, '신약 등의 재심사 업무 가이드라인'과 같이 기존의 가이드라인에 RWD/RWE 관련 내용을 추가하여 개정하는 방향도 고민해볼 수 있다. 식품의약품안전처에서는 2023년부터 2032년에 걸쳐 시판 후 안전관리 제도(post-marketing surveillance)가 위해성 관리 제도(risk management plan)로 통합될 것임을 밝혔다.[31] 제도의 중복 운영을 방지하기 위해선 가이드라인 단계에서부터 신설보다는 추가 및 개정이라는 방법을 택할 수도 있을 것이다.

셋째, 재현성 및 타당성을 재고하기 위해 연구계획서를 등록할 수 있는 공개 웹사이트를 개발할 것을 제안한다. RWD를 활용한 연구 프로토콜의 공개 및 등록은 의무화되어야 하며, 등록된 프로토콜은 RWD 연구 공개등록 웹사이트에서 코드 공개를 권장해야 한다. 해당 웹사이트에서는 연구개요, 연구요약, 연구방법, 결과변수, 잠재적 비뚤림을 기재할 수 있어야 하며, 이는 향후 RWD/RWE를 활용한 연구를 진행할 때 자료를 참고할 수 있는 예시가 될 수 있다.

넷째, RWD/RWE 관련 내부 및 외부 조직 개설이 필요하다는 점이다. 내부 조직으로는 규제기관 내에 프로토콜을 검토하고 컨설팅할 부서를 신설하여 식품의약품안전처 및 한국의약품안전관리원 내부에 프로토콜 검토 및 컨설팅을 제공할 수 있는 인력을 상시적으로 근무하도록 배치한다. 그리고 식품의약품안전처 및 한국의약품안전관리원의 RWD 위원회의 하위 조직으로 RWD/RWE 연구의 프로토콜 검토 기능을 수행하면서 제약회사 및 연구들이 스스로 프로토콜 검토를 수행할 수 있도록 교육 프로그램을 제공하며 이를 시행하기 위한 관련 규정을 제정한다. 프로토콜 검토를 통해 승인받은 연구의 경우, 신속허가승인 등 인센티브를 제공하는 방법 또한 제안할 수 있다. 외부 조직으로는 RWD 위원회를 신설하고, 외부 전문가 협력체계를 구축해야 한다. 이 때 식품의약품안전처 및 한국의약품안전관리원 내부의 RWD/RWE 위원회 신설이 필요하며, 약물역학, 바이오 통계 전공자 및 연구설계, 데이터 분석, 관련 약제-결과 변수 관련 임상 측면에서 연구수행 경력이 풍부한 전문가들로 구성하고 이를 시행하기 위한 관련 규정을 제정해야 한다. 빅데이터의 규제적 활용을 위한 큰 틀을 마련하고 자료원별, 관계 기관별, 이해관계자들의 관점을 포괄하여 당면과제와 그 해결책, 앞으로의 방향성에 대한 논의가 이루어져야 한다. 외부 전문가 그룹은 실무자 구조를 바탕으로 생물통계, 모델링 및 시뮬레이션, 약물역학, 고급 분석을 포괄하는 전문가 그룹을 조성하여 존재할 수 있는 중대한 불확실성에 대해 빅데이터 적용과 관련된 과학적 조언을 할 수 있는 역할을 수행한다.

다섯째, 국내외 RWD/RWE 지식 공유체계를 구축하는 것을 권고한다. 실제 RWD/RWE 연구를 진행하는 학계 및 제약산업계 연구자와 여러 규제 및 정부기관의 정책적 의사결정자 간 양방향 범부처 협의체를 구성하여 연구 내용 및 정책과 관련한 의견 교류를 통해 RWD 활용성을 증가시킬 수 있다. 그리고 국내 이해관계자 대상 심포지엄을 개최하여 RWD와 관련된 구체적인 주제를 정해 발표 및 토론을 진행하며 규제적 의사결정의 유형에 따른 RWD/RWE 활용 주요 사례 및 문제해결 등을 공유할 수도 있다. 또한 국제 심포지엄을 개최하여 선진국가의 다양한 이해 관계자들과의 상호 협력을 통해 RWD/RWE 제도 도입 및 중장기 추진전략을 위하여 선진국가의 최신 연구현황과 모범사례를 공유하고 추진방향을 공론화할 수 있다.

여섯째, RWD/RWE 교육 프로그램을 개발해야 한다는 점이다. 산업계 측면에서 주기적인 RWD/RWE 활용 관련 수요조사를 바탕으로 필요한 교육프로그램을 개설함으로써 교육을 통해 기존 인력의 역량강화 및 신규 인력양성을 기대할 수 있고, 이는 국내 RWD/RWE 활용 증진으로 이어질 수 있을 것이다. 장기 교육 프로그램은 기초지식 습득 및 초, 중급 수준의 RWD/RWE 관련 지식을 제공하기 위해, 단기 교육 프로그램은 교육 수요조사를 기반으로 대학 등과의 협력체계를 구축하여 운영하며 고급 수준의 RWD/RWE 관련 지식을

https://doi.org/10.56142/perm.23.0004

제공할 수 있을 것으로 사료된다.

결론

본 연구에서는 미국, 유럽, 한국의 RWD/RWE를 활용한 연구 설계, 데이터 분석 현황을 비교함으로써 앞으로 국내의 RWE 활용을 증진시킬 방향을 제시하였다. 국내외 RWD/RWE 관련 가이드라인의 출판 현황과, 연구설계 및 데이터분석과 관련된 가이드라인의 차이를 비교하였을 때 미국, 유럽 등 RWD/RWE 분야 선도국가를 따라잡기 위해 한국에서도 최근 다양한 노력을 기울여 왔다는 것을 확인할 수 있었다. 다만, 현재까지 RWD/RWE를 활용한 국내 사례가 다소 제한적이며, 약물역학 및 바이오 통계 분야 인력이 부족하며 국내 규제기관에서도 RWE 활용 경험이 선도국가에 비해 적은 상황이다.

RCT 단독으로는 어려운 신약 허가, 적응증 추가, 시판 후 안전성 관리, 조건부 승인에 RWE 활용을 촉진하고자 하는 국제적 동향에 맞추어 국내에서도 RWE의 활용을 확대하여야 한다. RWE 활용 확대를 위해서는 거버넌스의 구축과 규제적 의사결정 목적에 부합하는 세부적인 연구설계 및 데이터분석 가이드라인의 개발이 필요하다. 이를 위해 프레임워크의 발표, 규제적 의사결정 목적에 따른 가이드라인의 개발, 연구 계획서를 등록하는 공개 웹사이트 개발, 내부 및 외부 조직 개설, 국내외 RWD/RWE 지식 공유체계 구축, RWD/RWE 교육 프로그램 개발 등의 6가지 권고사항을 제안한다.

감사의 말씀

본 연구는 2022년도 식품의약품안전처의 출연과제예산으로 수행되었으며 이에 감사의 말씀을 드립니다(과제 고유번호: 21183실임상542).

이해상충

저자들은 본 논문의 내용과 관련하여 그 어떠한 재정적인 상충이 없다.

References

1. FDA. 21st Century Cures Act. January 31, 2020. Available from https://www.fda.gov/regulatory-information/selected-amendments-fdc-act/21st-century-cures-act. Accessed January 20, 2023.
2. MFDS. Food and Drug R&D Issue Report (United States 21st Century Cure Act 2.0). February 2022. Available from https://sanhak.ut.ac.kr/kr/html/sub06/0602.html?mode=D&no=ccc4f656c9588c6ecf36d80a3c511f39&file_id=787. Accessed January 26, 2023.
3. National Assembly Research Service. Meaning of the enactment of laws related to the development of advanced biological products in the United States. September 11, 2019. Available from https://www.nars.go.kr/fileDownload2.do?doc_id=1MqAwJxmUqB&fileName=. Accessed January 26, 2023.
4. RCT DUPLICATE. Projects. Available from https://www.rctduplicate.org/projects.html. Accessed March 10, 2023.
5. ICMRA. ICMRA statement on international collaboration to enable real-world evidence (RWE) for regulatory decision-making. July 22, 2022. Available from https://www.icmra.info/drupal/sites/default/files/2022-07/icmra_statement_on_rwe.pdf. Accessed March 10, 2023.
6. EMA. Global regulators call for international collaboration to integrate real-world evidence into regulatory decision-making. July 22, 2022. Available from https://www.ema.europa.eu/en/news/global-regulators-call-international-collaboration-integrate-real-world-evidence-regulatory-decision. Accessed March 10, 2023.
7. Beaulieu-Jones B, Finalyson S, Yuan W, et al. Examining the use of real-world evidence in the regulatory process. Clin Pharmacol Ther 2020;107:843-52.
8. Booth C, Karim S, Mackillop W. Real-world data: towards achieving the achievable in cancer care. Nat Rev Clin Oncol 2019;16:312-25.

9. Bae JH, Park HH, Jung GW, et al. Establishment of framework for the development and review of drugs based on real-world data/real-world evidence. JPERM 2019;11:62-71.
10. Song JH, Kim JH, Park SH, et al. Case analysis in drug approval by FDA/EMA using real-world data/real-world experience. JPERM 2022;14:133-43.
11. Duke Margolis Center for Health Policy. A Framework for Regulatory Use of Real-World Evidence. September 13, 2017. Available from https://healthpolicy.duke.edu/sites/default/files/2020-08/rwe_white_paper_2017.09.06.pdf. Accessed January 19, 2023.
12. Hwag JE, Yang JY, Jung GW, et al. A framework for regulatory use of real-world evidence (Duke Margolis Center for Health Policy). JPERM 2019;11:135-45.
13. FDA. Framework for FDA's Real-World Evidence Program. December 2018. Available from https://www.fda.gov/media/120060/download. Accessed January 19, 2023.
14. FDA. RWD: Assessing electronic health records and medical claims data to support regulatory decision-making for drug and biological products. September 2021. Available from https://www.fda.gov/media/152503/download. Accessed January 20, 2023.
15. FDA. RWD: Assessing registries to support regulatory decision- making for drug and biological products. November 2021. Available from https://www.fda.gov/media/154449/download. Accessed January 20, 2023.
16. FDA. Considerations for the Use of Real-World Data and Real-World Evidence To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products. December 2021. Available from https://www.fda.gov/media/154714/download. Accessed January 20, 2023.
17. FDA. Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drug and Biological Products. September 2022. Available from https://www.fda.gov/media/124795/download. Accessed March 9, 2023.
18. EMA. Patient registries. Available from https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/patient-registries. Accessed January 25, 2023.
19. EMA. Patient Registry Initiative- Strategy and Mandate of the Cross-Committee Task Force. May 5, 2017. Available from https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/patient-registry-initiative-strategy-mandate-cross-committee-task-force_en.pdf. Accessed January 25, 2023.
20. EMA. Discussion paper: Use of patient disease registries for regulatory purposes - methodological and operational considerations. November 5, 2018. Available from https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/discussion-paper-use-patient-disease-registries-regulatory-purposes-methodological-operational_en.docx. Accessed January 25, 2023.
21. EMA. HMA-EMA Joint Big Data Taskforce Summary Report. February 13, 2019. Available from https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/hma/ema-joint-task-force-big-data-summary-report_en.pdf. Accessed January 20, 2023.
22. EMA. HMA-EMA Joint Big Data Taskforce Phase II report: 'Evolving Data-Driven Regulation'. January 2020. Available from https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/hma-ema-joint-big-data-taskforce-phase-ii-report-evolving-data-driven-regulation_en.pdf. Accessed January 20, 2023.
23. EMA. Guideline on registry-based studies. September 24, 2020. Available from https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-registry-based-studies_en.pdf. Accessed January 20, 2023.
24. EMA. Good Practice Guide for the use of the Metadata Catalogue of Real-World Data Sources. September 1, 2022. Available from https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-use-metadata-catalogue-real-world-data-sources_en.pdf. Accessed March 8, 2023.
25. EMA. List of metadata for Real World Data catalogues. May 31, 2022. Available from https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/list-metadata-real-world-data-catalogues_en.pdf. Accessed March 8, 2023.
26. EMA. Data Quality Framework for EU medicines regulation. October 10, 2022. Available from https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/data-quality-framework-eu-medicines-regulation_en.pdf. Accessed March 9, 2023.
27. MFDS. Guidelines for the Application of Real-World Evidence (RWE) to Medical Devices. February 28, 2019. Available from https://www.mfds.go.kr/brd/m_1060/view.do?seq=14328&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=0&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&Data_stts_gubun=C1004&page=18. Accessed January 20, 2023.
28. MFDS. Guidelines for Re-examination of New Drugs, etc. November 18, 2021. Available from https://www.mfds.go.kr/brd/m_1060/view.do?seq=14950&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1. Accessed January

20, 2023.
29. MFDS. Guidelines for Research Using Medical Information Databases. June 29, 2021. Available from https://www.mfds.go.kr/brd/m_1060/view.do?seq=14861&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1. Accessed January 20, 2023.
30. MFDS. Considerations for Using Medical Big Data in Korea. April 20, 2022. Available from https://www.medric.or.kr/Uploads/BLibrary/%EA%B5%AD%EB%82%B4%20%EC%9D%98%EB%A3%8C%EB%B9%85%EB%8D%B0%EC%9D%B4%ED%84%B0%20%ED%99%9C%EC%9A%A 9%EC%9D%84%20%EC%9C%84%ED%95%9C%20%EA%B3%A0%EB%A0%A4%EC%82%AC%ED%95%AD.pdf. Accessed January 20, 2023.
31. MFDS. Status of overseas safety information processing and re-examination, and improvement of RMP system. April 6, 2021. Available from https://mfds.go.kr/brd/m_220/down.do?brd_id=data0014&seq=32816&data_tp=A&file_seq=2. Accessed March 10, 2023.
32. EMA. EMA Regulatory Science to 2025 - Strategic Reflection. March 31, 2020. Available from https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ema-regulatory-science-2025-strategic-reflection_en.pdf. Accessed January 20, 2023.
33. EMA. European medicines agencies network strategy to 2025. December 2020. Available from https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/european-union-medicines-agencies-network-strategy-2025-protecting-public-health-time-rapid-change_en.pdf. Accessed January 20, 2023.
34. FDA. Data Standards for Drug and Biological Product Submissions Containing Real-World Data. October 21, 2021. Available from https://www.fda.gov/media/153341/download. Accessed February 16, 2023.

https://doi.org/10.56142/perm.23.0004