

비교효과연구 방법론 : 근거생성 관점

2012.11.30

한국보건의료연구원 장은진

근거생성(evidence generation)

- What : 일차연구(primary research)
 - 원자료(original data)를 이용한 연구

- When : 기존 근거 부족 & 중요성 높음

- How :
 - 비교효과 임상시험 (comparative effectiveness clinical trial)
 - 관찰연구(observational study)

비교효과 임상시험(comparative effectiveness clinical trial)

- 실제임상현장에서 여러 치료들간 비교를 위해 수행되는 임상시험
- 효과적인 치료 결정 → 정책결정자
- 종류
 - 군집 무작위배정 임상시험(cluster randomized trial)
 - 실용 임상시험 (pragmatic trial)

군집 무작위배정 임상시험(cluster randomized trial)

- 군집을 대상으로 무작위배정 실시
- 가능한 군집의 예
 - 병원/의사
 - 건강보험유형
 - 지역사회
- 비교효과연구에서 적용 가능한 분야
 - 지역사회 기반의 건강증진사업 평가
 - 집단면역이 중요한 감염성 질환에 대한 평가

실용 임상시험(pragmatic trial)

- 무작위배정의 장점(높은 내적 타당도)과 관찰연구의 장점(높은 외적타당도)을 모두 고려한 방법
- 비교효과연구에서 적용 가능한 분야
 - 비교적 위해가 작은 안전한 연구
 - 발생빈도가 낮지만 중요한 성과에 대한 연구 (예 : 사망, 입원)
 - 표본수가 많고 단순한 연구

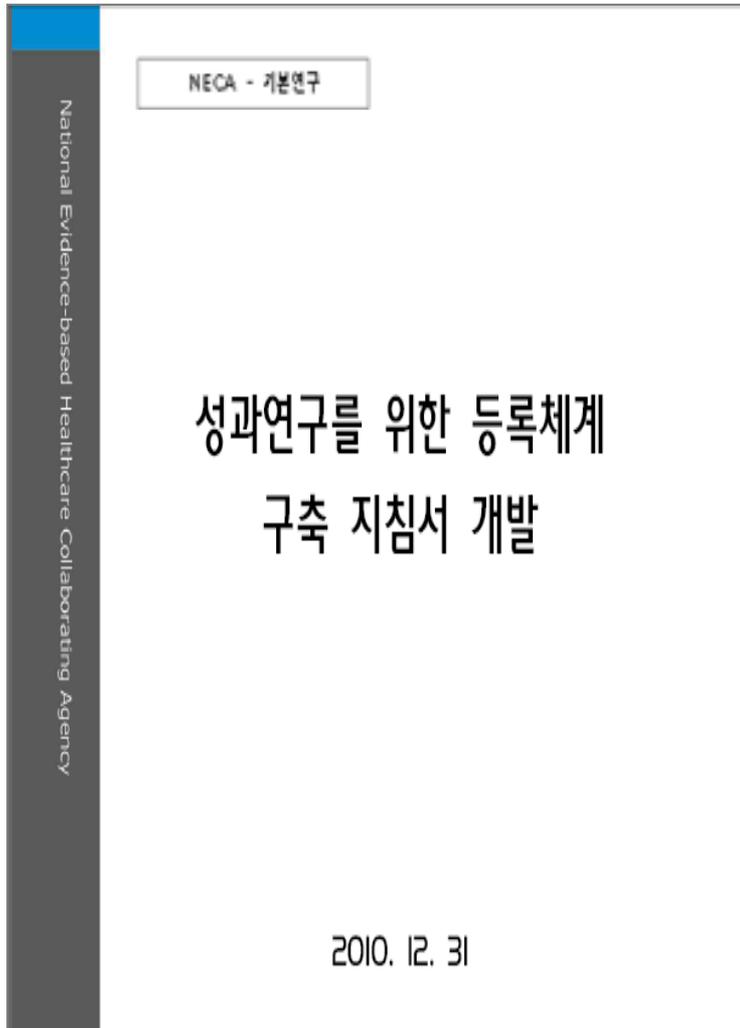
관찰연구(observational study)

- 실제임상현장에서 일어나는 치료 또는 노출의 관찰을 통한 연구
- 연구설계(study design)
 - 코호트 연구(cohort study)
 - 환자-대조군 연구(case-control study)
 - 환자-코호트 연구(case-cohort study)
 - 환자-교차설계 연구(case-crossover study)
 - 환자-시간-대조군 연구(case-time-control study)

관찰연구의 자료원(data source)

- 일차자료원(primary data)
 - 연구자가 연구목적에 따라 수집한 자료
 - 환자등록자료(patient registry data)
 - 한계점 : 자료수집전문가 부족, 시간과 비용이 많이 소요

- 이차자료원(secondary data)
 - 다른 목적으로 축적된 자료를 연구목적으로 사용할 경우
 - 예) 청구자료 등
 - 한계점 : 임상정보, 사망정보 등 부족
 - ➔ 자료원간 연계 필요



- ❑ 'Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide' 2판(미국- AHRQ) 기초
- ❑ 한국적 상황에 대한 자료를 보완하여 지침서 개발
- ❑ 매뉴얼 구성
 1. 환자등록체계 구축
 - 성과연구와 환자등록자료
 - 환자등록체계 구축 시 고려사항
 - 환자등록체계의 설계
 - 제품 안정성 평가에서 환자등록자료의 활용
 - 환자등록체계 자료원
 - 연구윤리 및 자료 소유권
 2. 환자등록체계 운영
 - 연구대상자 모집과 관리
 - 자료수집과 질 관리
 - 유해사례 수집과 관리
 - 자료의 분석과 해석
 3. 환자등록체계 평가
 - 환자등록체계의 질 평가

NECA - 기본연구

이차자료원을 활용한 성과연구 매뉴얼 개발

2011. 12. 31

- 이차자료원의 종류별 세부내용 및 장점과 한계점 정리
- 이차자료원 활용 연구의 과학적 타당성 및 연구의 질 향상을 위한 지침서 개발
- 매뉴얼 구성
 1. 국내 이차자료원의 구조 및 특성
 - 건강보험심사평가원의 영양기관 청구자료
 - 국민건강보험공단의 검진자료 및 자격자료
 - 국민건강영양조사 자료
 - 중앙암등록자료
 - 의료패널조사자료
 - 통계청 사망원인자료

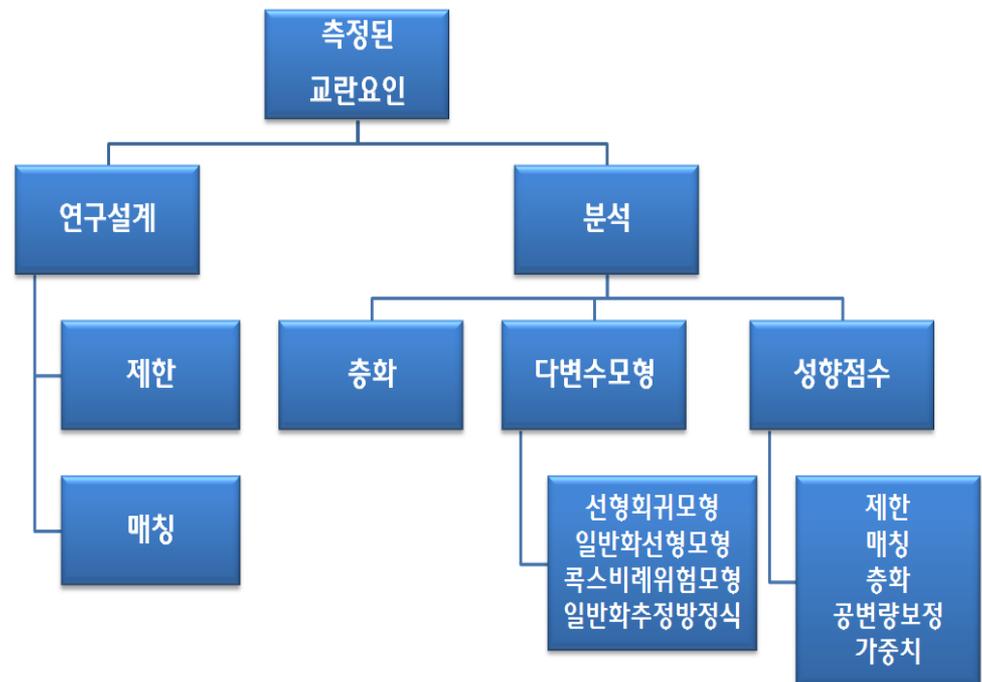
➔ 이차자료원간 변수 맵핑
 2. 국내 외 이차자료원 활용 성과연구를 위한 가이드라인 및 체크리스트 검토
 - 이차자료원 활용 성과연구 체크리스트 개발
 3. 이차자료원의 성과연구 활용의 예시
 - 이차자료원 활용 타기관/NECA 보고서 및 문헌 검토
 4. 이차자료원 분석을 통한 분석시 고려사항

NECA - 기본연구

측정된 교란요인을 고려한 성과분석 매뉴얼

2012. 12. 31

- 성과분석에서 측정된 교란요인을 통제하기 위한 방법론을 체계적으로 정리
- SAS, Stata, R 프로그램 및 적용예시 제시
- 매뉴얼 구성

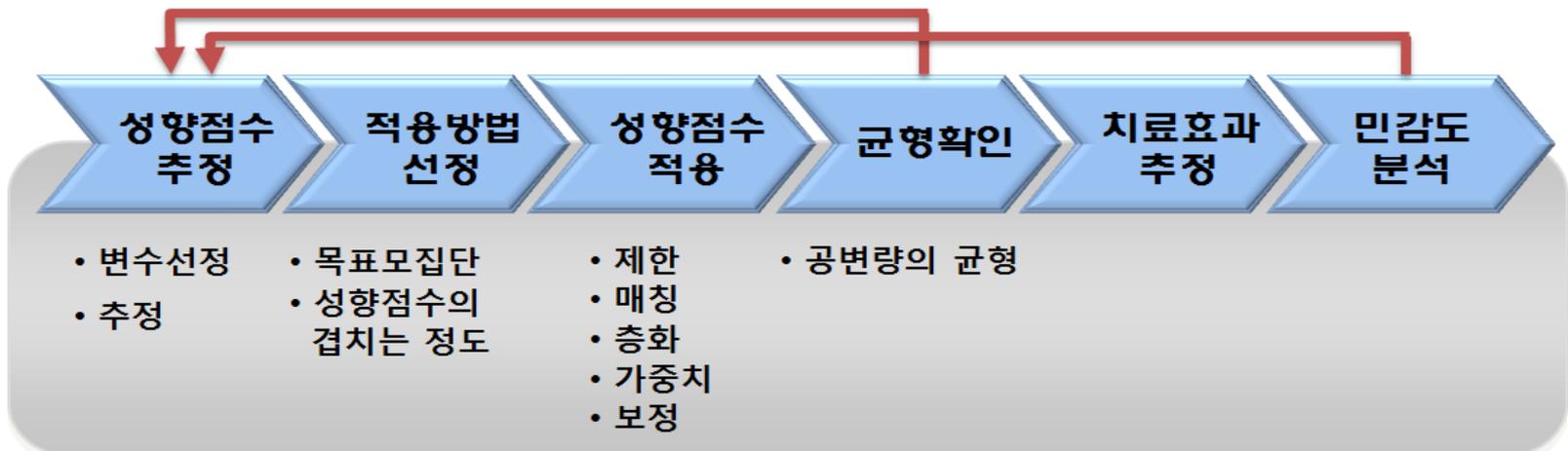


NECA 매뉴얼

□ 다변수 모형(multivariable model)



□ 성향점수(propensity score)



NECA 성향점수 적용 연구 사례

- 근시교정술의 장기간 안전성과 안정성(2009~2010 수행)
 - 연구대상자 : 2002~2005년 6개 종합/개인병원에서 근시교정술을 받은 환자 전수(2,638명, 5,109안)
 - 연구방법 : 의무기록 조사를 통한 후향적 코호트 구축
 - 라식 수술군과 표면절제술(라섹, PRK) 군 비교
 - 각막두께, 시력 등의 임상적인 특성에 따라 수술방법이 결정됨
 - ➔ 성향점수를 사용하여 두 비교군간 균형 확보 후 유효성, 안전성, 안정성 비교

관찰연구 가이드라인 및 체크리스트

Guidelines for quality conduct in database research in pharmacoepidemiology
 Gillian C. Hall¹
 Brian Sauer²
 Alison Boufke³
 Jeff Brewer⁴
 Matthew W. Reynolds⁵
 Robert LeCaulo⁶
¹Grimsdyke House, London, UK

Guidelines for quality conduct in database research in pharmacoepidemiology- ISPE (2011)



GRACE(Good ReseArch for Comparative Effectiveness)



Checklist of Methodological Standards for ENCePP Study Protocols



ENCePP Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology

A Checklist for Retrospective Database Studies—Report of the ISPOR Task Force on Retrospective Databases
 Brenda Moher, MBA, PhD,¹ John Brooks, PhD,² Mary Ann Clark, MHA,³ William H. Crown, PhD,⁴ Peter Davey, MD, FRCP,⁵ Dave Hutchins, MBA, PHGA,⁶ Bradley C. Martin, PharmD, PhD,⁷ Paul Song, PhD⁸

A checklist for retrospective database studies-ISPOR Task Force

Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices (GPP)
 International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE)
http://www.pharmacoepi.org/resources/guidelines_08027.cfm
 Initially issued: 1996
 Revision 1: August 2004
 Revision 2: April 2007

Guidelines for good pharmacoepidemiology practice(GPP)-ISPE Guidelines (2008)

STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

Item	Yes	
	No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract. (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found.

STROBE statement

환자등록체계 평가지표

분류	평가요소	CHECK
개별환자	1. 연구목적이 명확하고 타당하다.	
	2. 이해당사자에 대한 이해상관관계를 고려하였다.	
	3. 소문명(연구명)에 대한 설명을 제공한다.	
	4. 목적의 명확성을 그 대상인물에 대한 대응체계를 갖추었다.	
개체	5. 체계적인 자료 관리 계획이 있다.	
	6. 연구결과 불확실성에 대한 계획이 있다.	

NECA_환자등록체계 평가지표(AHRQ_Patient_Registry_2010)

미국의 근거생성을 위한 자료원 확보 노력(1)

□ Distributed Health Data Networks

■ 배경

- 비교효과 연구나 의약품 안전성 평가 및 질 평가를 위해서는 여러 기관으로부터 수집된 전자 건강 자료(electronic health data)가 필요

■ 분산된 네트워크(distributed networks)

- 자료 소유주가 보안 데이터와 데이터 사용에 대한 통제권을 그대로 유지하고, 연구자들로부터 필요한 자료에 대한 요청이 있을 시 단일화된 형태로 자료를 반출하는 방식
- HMO Research Network Center for Education and Research on Therapeutics

■ 장점

- 환자 자료에 대한 보안이 잘 유지
- 사용자가 사용하기 편리함
- 자료에 대한 자료 소유기관의 통제가 유지되며, 이로 인해 보다 많은 자료 소유기관의 참여를 이끌어낼 수 있었음
- 여러 기관에서 수집된 모든 자료를 한꺼번에 보관할 중앙 시스템 불필요
- 최신 정보를 저장하기 위해 수시로 업데이트를 해야 하는 번거로움도 줄임

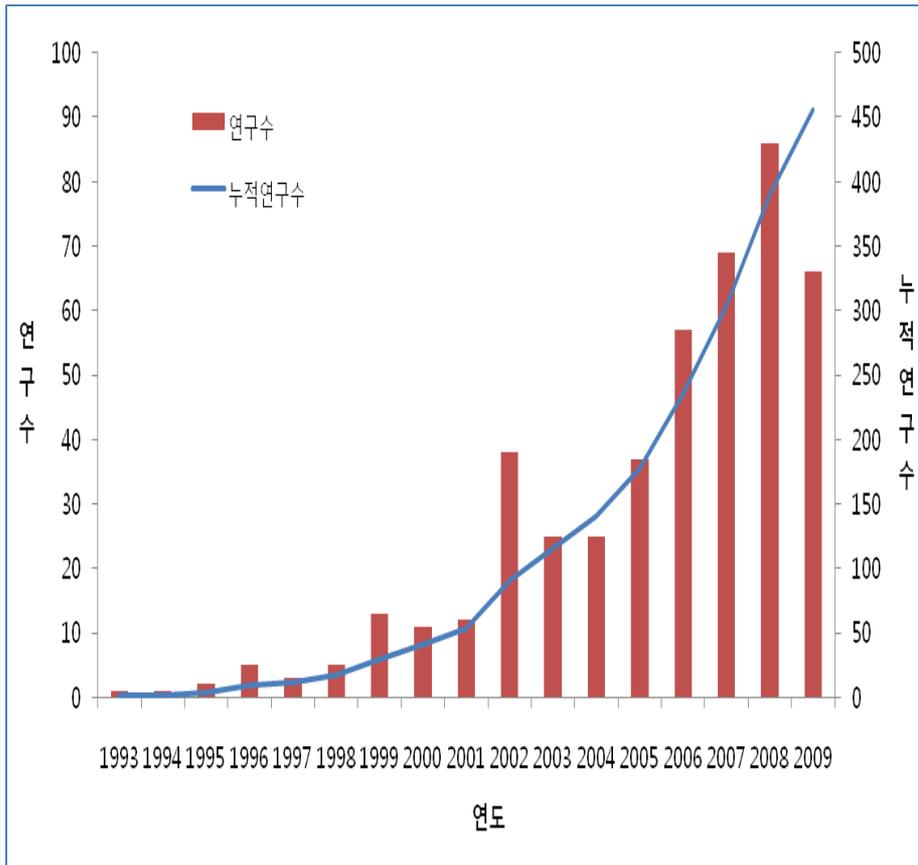
미국의 근거생성을 위한 자료원 확보 노력(2)

- DARTnet(The Distributed Ambulatory Research in Therapeutics Network)
 - 2차 자료원의 경우 중요한 임상 정보가 부족하다는 한계점이 있음
 - 관찰 비교효과연구 수행과 약물 처방과 의료 기기와 같은 의료 서비스의 효과에 대한 평가를 용이하게 하기 위해 설립된 전자 건강 데이터
 - AHRQ에서 기금 조성하여 설립
 - 2009년 이래, 100개 이상의 1차 진료 기관, 800명 이상의 임상의들과 100만명 이상의 환자를 포함하는 19개 기관들로부터 수집된 환자 단위 의료 데이터가 DARTnet을 통해 제공되고 있음
 - 전자 건강 기록(electronic health record)과 자가진단 자료를 연계
- 사례
 - 당뇨병 환자 정의
 - 의료 기관 방문시 혈당 수치 측정하여 수집
 - 전자 건강 데이터와 연계
 - ➔ 환자 정의시 민감도와 특이도를 높일 수 있음

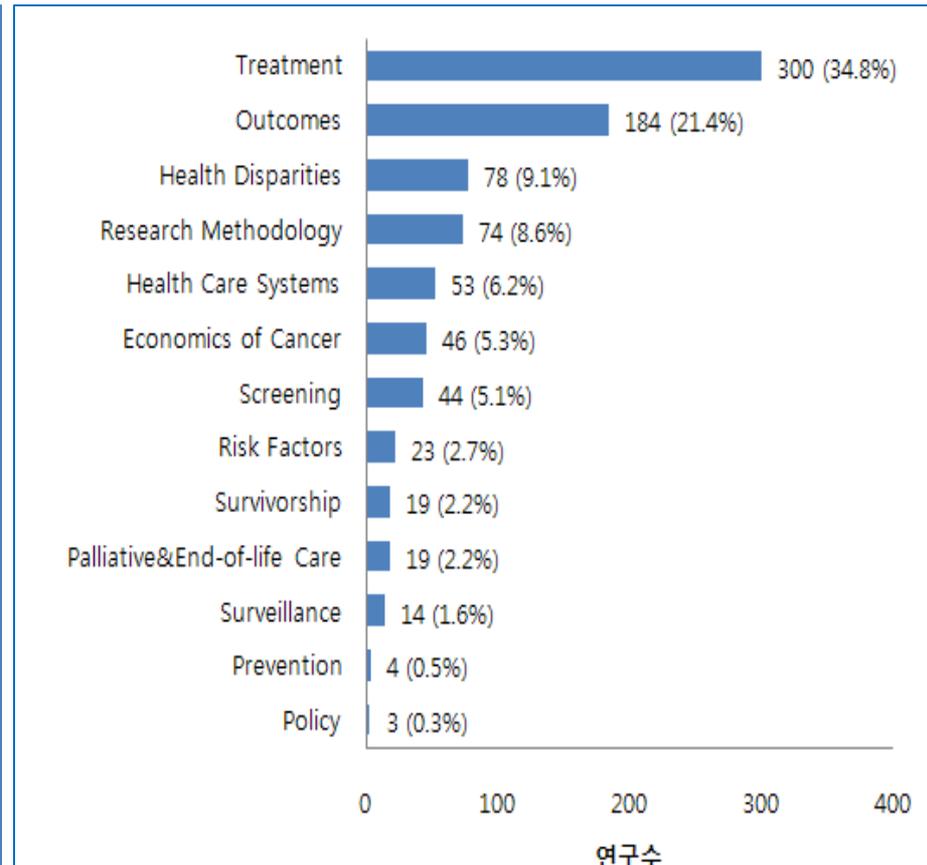
자료연계를 이용한 연구결과

미국 암등록자료(SEER)-Medicare 연계자료를 이용한 연구현황

연도별 연구현황



주제별 연구현황



근거생성을 위한 비교효과연구

- 잘 설계된 관찰연구는 무작위배정 비교임상시험과 비슷하게 비교효과연구에서 타당한 결과를 제공할 수 있음
- 과학적 정밀함은 타당한 연구질문과 적절한 연구설계, 질 높은 자료의 수집, 적절한 통계방법의 사용에 의존함
- 질 높은 근거생성연구 수행을 위해 자료연계를 포함한 자료원 확보가 중요함
- 자료수집단계, 분석단계에서의 중립성, 객관성 확보 필요
- 방법론 전문가 양성 필요

참고문헌

- 한국보건의료연구원. 성과연구를 위한 등록체계 구축 지침서 개발. 2010.
- 한국보건의료연구원. 근거개발을 위한 보건의료 자료연계 전략계획 연구. 2010.
- 한국보건의료연구원. 근시교정술의 장기간 안전성과 안정성. 2010.
- 한국보건의료연구원. 이차자료원을 활용한 성과연구 매뉴얼 개발. 2011/2012.
- 한국보건의료연구원. 흡입용 기관지확장제 및 스테로이드 사용 현황 및 비교효과 연구. 2012.
- 한국보건의료연구원. 측정된 교란요인을 고려한 성과분석 매뉴얼. 2012.
- Harold CS and Goodman SN. The Methods of Comparative Effectiveness Research. Annu. Rev. Public Health 2012. 33:425-45.
- Libby AM, Pace W, Anderson HO, et al. Comparative effectiveness research in DARTNet primary care practices: point of care data collection on hypoglycemia and over-the-counter and herbal use among patients diagnosed with diabetes. Med Care. 2010;48(suppl 1):S39 -S44.
- Brown J, Brown JS, Holmes JH, et al. Distributed health data network: a practical and preferred approach to multi-institutional evaluations of comparative effectiveness, safety, and quality of care. Med Care. 2010; 48(suppl 1):S45-S51.

감사합니다.