

Clinical trials and post-marketing surveillance with electronic medical record database

Takeshi Kimura
Director, Real World Data Co. ,Ltd.

Company Profile

The company is composed of healthcare professionals such as medical doctors, nurses and pharmacists, along with epidemiologists, statisticians, and pharmaceutical specialists.

Company Name	Real World Data Co., Ltd.
Location	■ Kyoto HQ: Nakanochō, Nakagyo Ward, Kyoto, 604-0086 ■ Tokyo Branch: 3-4-18 #501 Nihonbashihoncho, Chuo, Tokyo, 103-0023
Establishment	July 21, 2015
Business Description	• Database development (Clinical data, School physical exam, Infant exam, maternal exam) • Analytical business for data utilization • Consultation for database research paper creation • Database researcher development • Consultation for IT implementation • Personal Health Record service • RWD driven clinical research support • Other services associated with clinical data
BoD	■ Representative Director: Yosuke MATSUSHIMA ■ Director: Takeshi KIMURA, Yuta Yamamoto

Presenter Profile : Takeshi Kimura, MD, Ph.D.

- Real World Data Co., Ltd.
 - Director
 - Business Development in GxP project
 - Database analysis and research support for Pharmaceutical companies
 - Python / R / SAS programmer
- Kyoto University Department of Pharmacoepidemiology
 - Project Assistant Professor
- Pediatrician

Agenda

1. Utilization of RWE in Regulatory Approval or PMS
2. Pharmaceutical Use of RWD Co's EMR Database
3. Other EMR Database company

Agenda

1. Utilization of RWE in Regulatory Approval or PMS
2. Pharmaceutical Use of RWD Co's EMR Database
3. Other EMR Database company

Categories of RWE used in clinical development and PMS

Registry

Prospective or retrospective cohort data collected on patients with specific diseases.

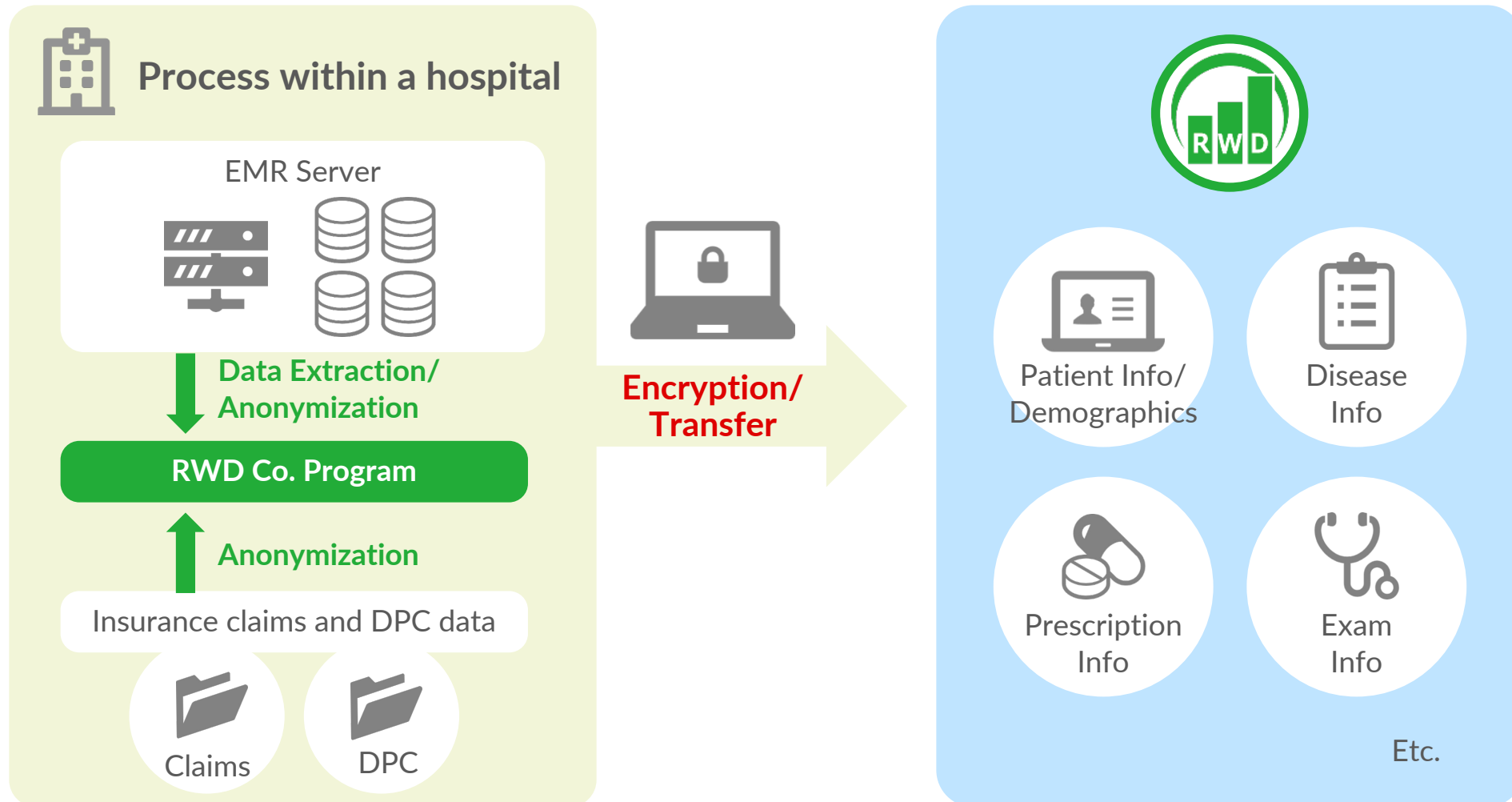
Database (DB)

Database constructed based on a claim, DPC, and electronic medical records data.

DB Plus

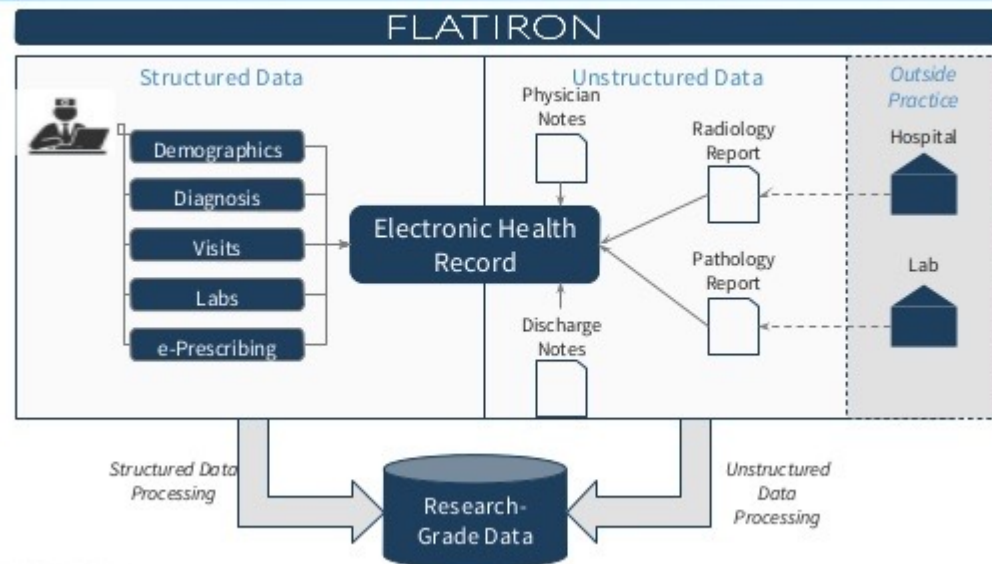
Combining data from DB and other data (chart review or prospective collected data)

Example of DB



Example of DB Plus : Flatiron unstructured database

Flatiron Processes EHR Data At Scale



© 2016 Flatiron Health, Inc. Proprietary and confidential.

5

- Combine structured Data and Unstructured Data
- Unstructured data includes physician notes, pathology report, etc.
- Unstructured data is processed by over 2,000 abstractors working remotely.

Example of DB Plus : RWD Co. Direct Data Capture System

外来 内科	患者ID 000000XXX 国保(本人)	ジョウホウ タロウ 情報 太郎	☐ 治験中 ☐ 妊娠中 ☐ アレルギー 年齢XX歳 AB型 171cm 65kg
カルテナビゲーター		シェーマ	
☐ ブラウザ ☐ 内科カルテ ☐ 2021/7/2 ☐ 2021/7/14 ☐ 2021/7/28 ☐ 全科カルテ ☐ オーダ ☐ 結果・報告 ☐ 内科 ☐ 2021/7/14 生化学・血液 ☐ 2021/7/28 生化学・血液 ☐ 2021/7/28 生化学・血液 ☐ 全科 ☐ 看護記録 ☐ 介護記録 ☐ 処方 ☐ 検体検査 ☐ ☐ ☐		 変化なし 慢性閉塞性肺疾患 【検体検査】2021/7/28 末梢血 ・TP ・蛋白分画 ・K ・Cl ・BUN ・Cr ・Na ・GPT ・UA ・LDH・GOT ・ALP・Alb ・CPK ・T-Bil・γ-GPT ・... 【処方】2021/7/28 1. XXXX(5g/包) 3包 1日3回 朝・昼・夕食後28日分 2. XXXX(250mg/錠) 1Cap 1日3回 朝・昼・夕食後28日分	

2021/7/28 14:00

昨日の食事

O 服用

AP 高血圧

X 緊急

既往

app

172.16.12.125/ui/#/app/WcPopupSelector

アプリ RWD その他 planio htoku nwd

WisdomCultivator

下記の内容を確認してください

患者ID: [0001642]

A薬剤の市販後調査

背部痛はありませんか

●なし ●あり

関節痛はありませんか

●なし ●あり

嘔吐はありませんか

●なし ●あり

保存して閉じる 閉じる

Utilization of RWE in Clinical Development (CD) or PMS

Category	Items	Registry	DB	DB Plus
CD	Market Research			
CD	Feasibility Study			
CD	Site selection			
CD	Clinical Trial Planning			
CD	Use as an external control group for clinical trials			
PMS	PMS Database Research			

Utilization of RWE in Clinical Development (CD) or PMS

Category	Items	Registry	DB	DB Plus
CD	Market Research			
CD	Feasibility Study			
CD	Site selection			
CD	Clinical Trial Planning			
CD	Use as an external control group for clinical trials			
PMS	PMS Database Research			

Feasibility of using RWE for each pharmaceutical purpose

<想定される薬事目的の利活用>

- 薬事承認申請：評価資料
 - 適応外使用の有効性・安全性情報としての活用
 - 治験の比較対照群としての活用
- 薬事承認申請：参考資料
 - 適応外使用の有効性・安全性情報としての活用
- 薬事承認申請：関連情報
 - 条件付き承認時に承認後に実施を求められる調査等への活用
 - 公知申請の際の実態調査データの代替としての活用
 - 疾患概念の確立・疾患概念の明確化のための活用
 - 治験・臨床試験のプラットフォームとしての活用
- 再審査申請
 - 製造販売後調査の一環としての活用

実現のための
ハードル 高い



ハードル 低い

Registry	DB	DB Plus

Recent Examples of RWE Use in Approval Review

Drug Name	Approved year	RWE	Utilization
Defitelio	2019	Chart-Review	参考資料
Brineura	2019	EU-Registry	参考資料
Palbociclib	2019	Flatiron	評価資料
Herceptin & Perjeta	2022	SCRUM-Japan Registry	外部対象

PMDA amended the GPSP ordinance and launch PMS Database Research (2018)

- As of Nov 2022, 59 drugs 87 research plans are in progress.*
- MDV and JMDC Database are mainly used for PMS Database Research in Japan.
- MID-NET was popular in 2018 (10 studies), but only 1 study in these 2 years.
- There are a lot of difficulties with PMS-DBR in our experience.
 - PMDA often requires comparative study.
 - In Database study, P value drops below 0.05 easily and unmeasured confounders is often to be critical bias.
 - Validation study is required for primary outcome.
 - PMS-DBR takes a lot of time than we expected.

*https://www.eps.co.jp/ja/pdf/RMP_DB_202210.pdf

Summary

- There are several categories of RWE, with different optimal uses.
- DB and DB plus should be taken as completely different types of data.
The capability of both data is totally different.
- In the clinical development area, registry data is mainly used and DB plus has the potential to be po
- In the PMS area, DB is mainly used.

Agenda

1. Utilization of RWE in Regulatory Approval or PMS
2. Pharmaceutical Use of RWD Co's EMR Database
3. Other EMR Database company

History

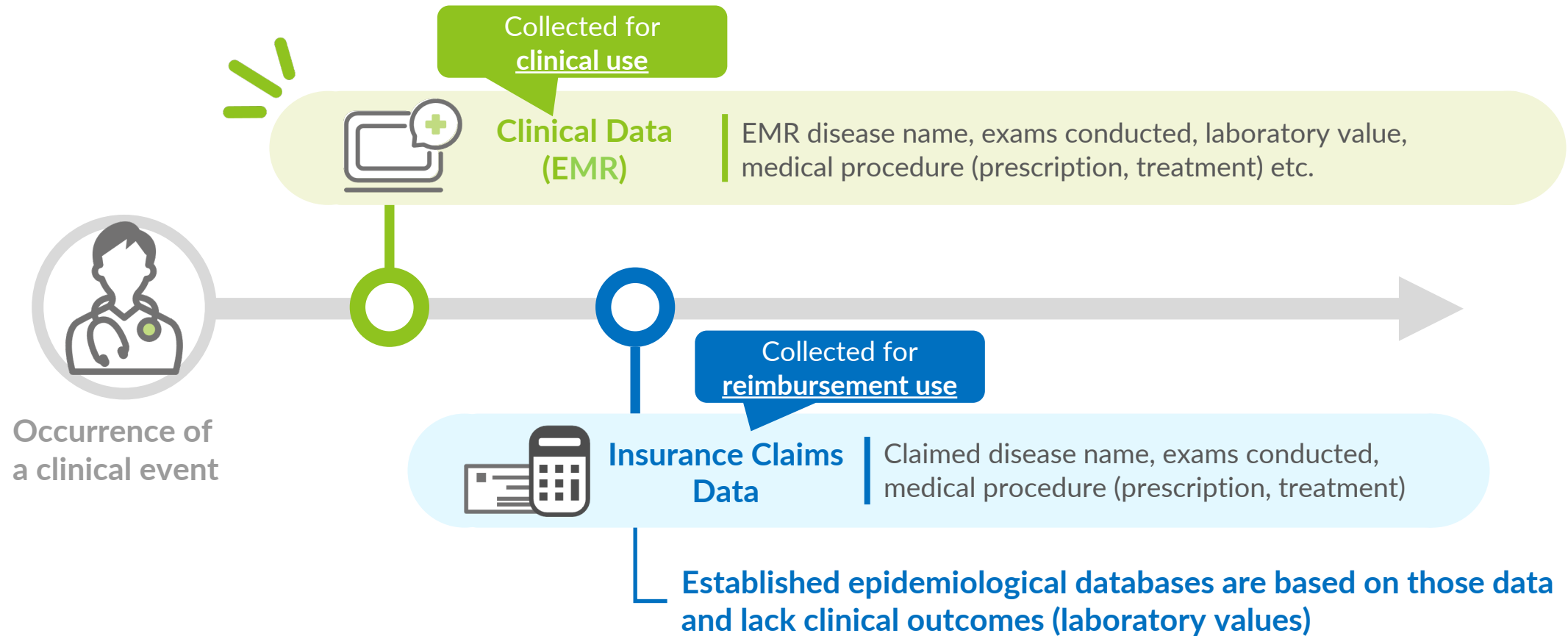
We are committed to develop a world-class real-world database.

- Apr. 2014** ● School Health Record Co. established
- Jan. 2015** ● Started development of school/baby physical exam database for HCEI
- Jul. 2015** ● **Real World Data Co. established**
Started development of EMR based clinical database
- Apr. 2016** ● Relocation of head office
- Feb. 2017** ● Obtained ISO27001 certificate
- Jul. 2019** ● Merged with School Health Record Co.
- Mar. 2020** ● Established capital and business alliance with Mitsubishi Corporation

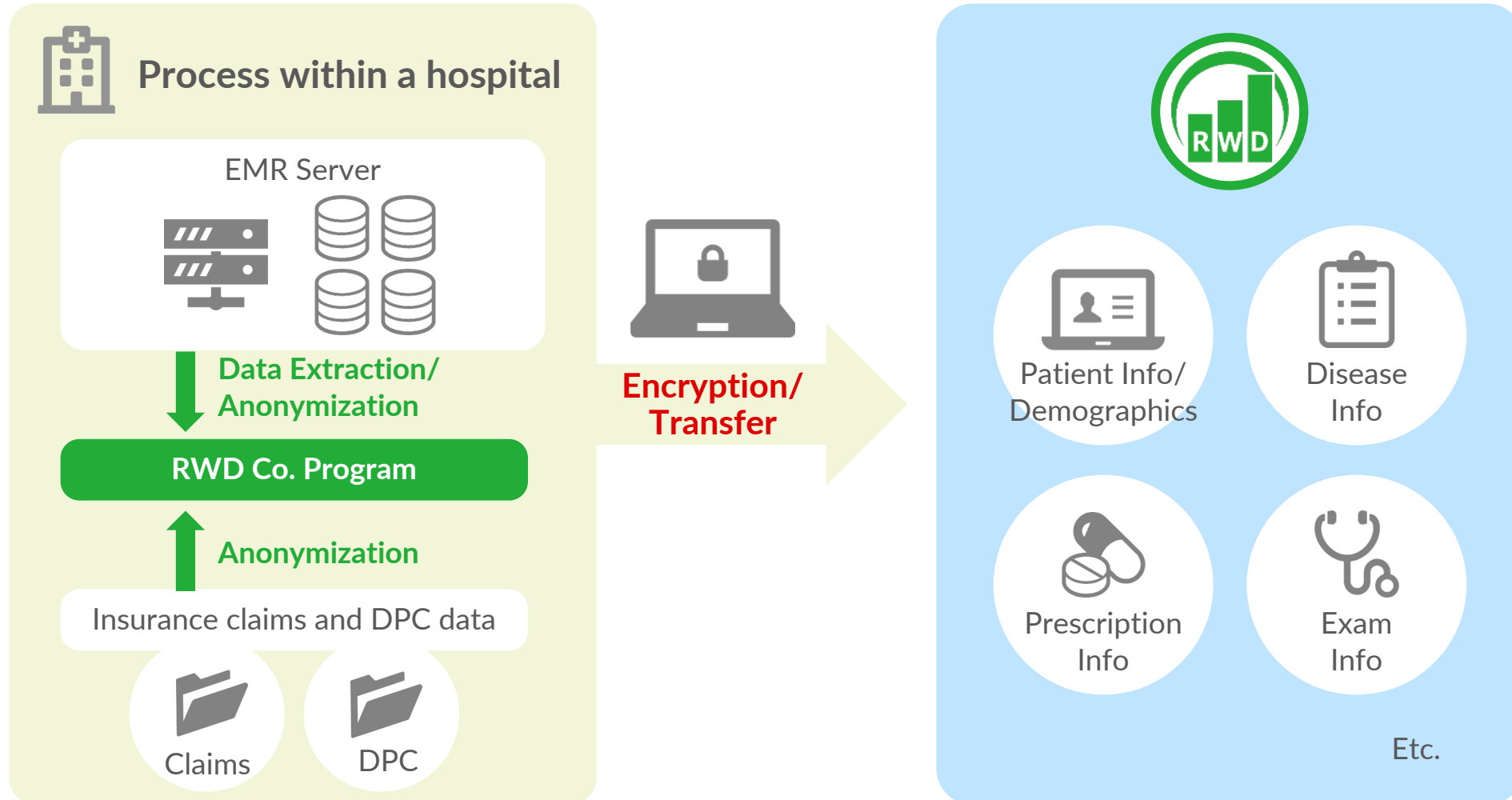
2022: Reached 225 contracted hospitals, and 24 million patient IDs

Our Database

Our database is based on clinical data extracted from EMR and is easy to find an outcome info.

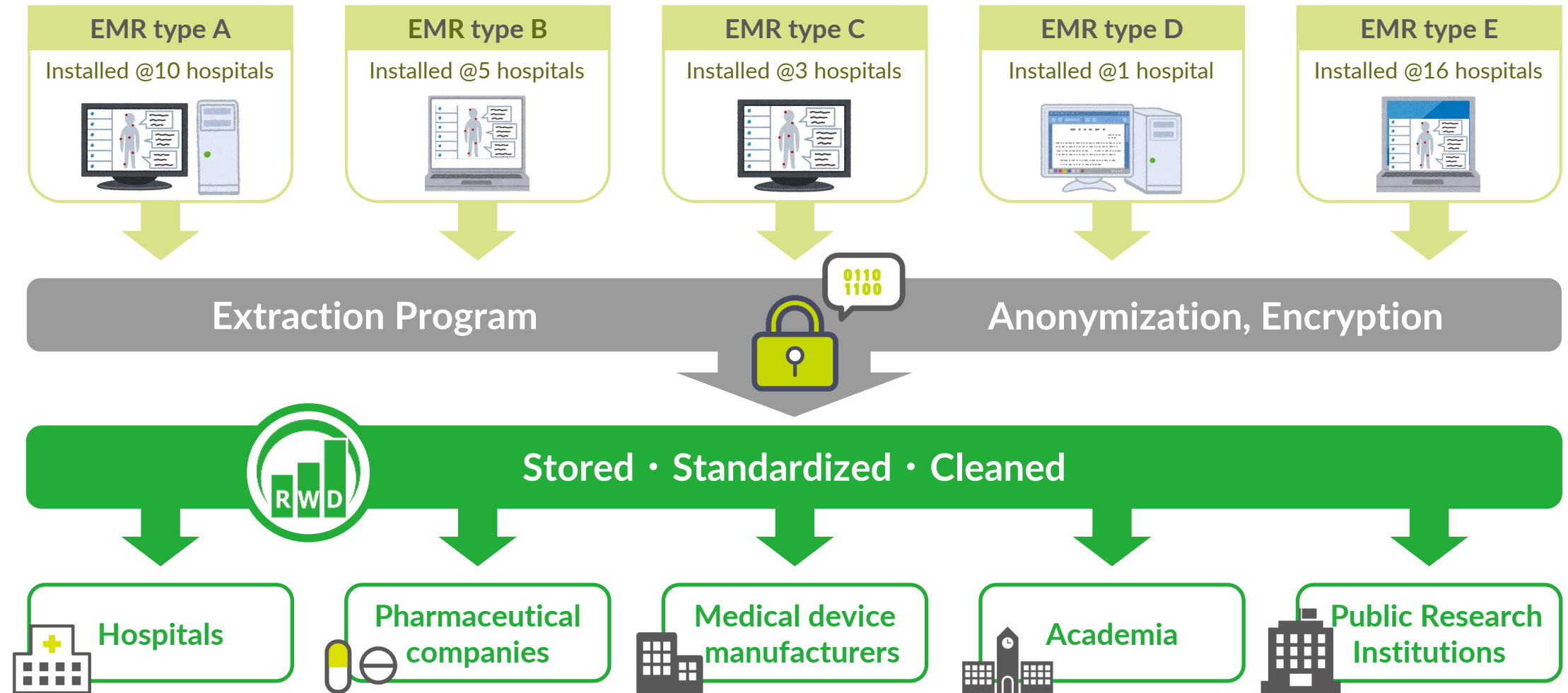


Data Extraction Process

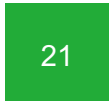


HCEI/RWD Alliance to Achieve Easier Use of RWD

All the data are processed to be used in compatible format.



In Japan, there is NO unified method of EMR notation, even within the same system provider. We provide clients with easier and convenient data analytics environment through our standardization program across all the EMR providers and hospitals



Our Data Items

Item	Source	Stored Data
Patient Demographics	EMR	Year of Birth, gender, number of hospital beds, follow-up period (EMR, Claims, DPC), date of death
Disease Name	EMR	Disease name, ICD-10, disease code, start/end date, main disease, suspected disease, department
	Claims	Disease name, ICD-10, disease code, month, start date, main disease, suspected disease, general outcome
Prescription	EMR	Claims (receipt) process code, price code, drug name, volume, unit, department, start/end date of medication
Laboratory Values*	EMR	Exam name, date, exam sample, outcome, unit
Admission/Discharge	EMR	Admission/Discharge date
Procedure	Claims	Date, procedure code, treatment
Bacterial Exam	EMR	Exam material(s) name, date, tested bacteria, detected volume, susceptibility test result
DPC**	DPC	Format 1

* blood, urine, ascites exam results are available. As of Apr. 2022, DIS, Pathology, or Physiological data are not available.

** Other formats are available upon request

Case Examples of Data Used in Major Disease Area

Articular rheumatism

CRP, anti-CCP antibody , MMP-3, rheumatoid factor, Erythrocyte Sedimentation Rate, etc.

Cancer

SCC, CEA, PIVKA- II , neutrophil, KL-6, albumin, etc.

Kidney Disease

eGFR, Creatinine, HbA1c, urinary albumin, etc.

Cardiovascular

PT-INR, APTT, D-dimer, FDP, BNP, CK-MB...

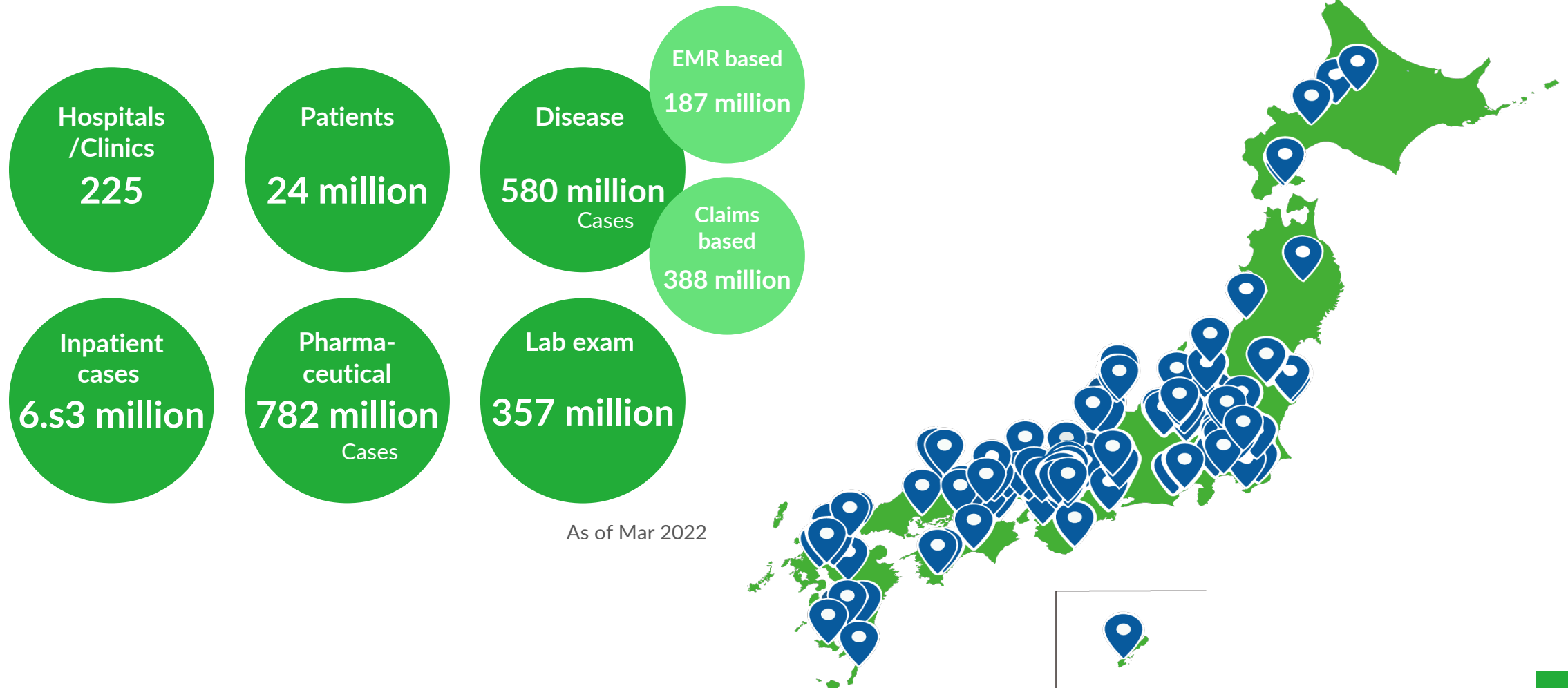
Rare Disease

C1 inhibitor(HAE), Factor VIII / IX (hemophilia),,,

Hemoglobin, cholesterol, Bone metabolism marker, Hormone, etc. are also available

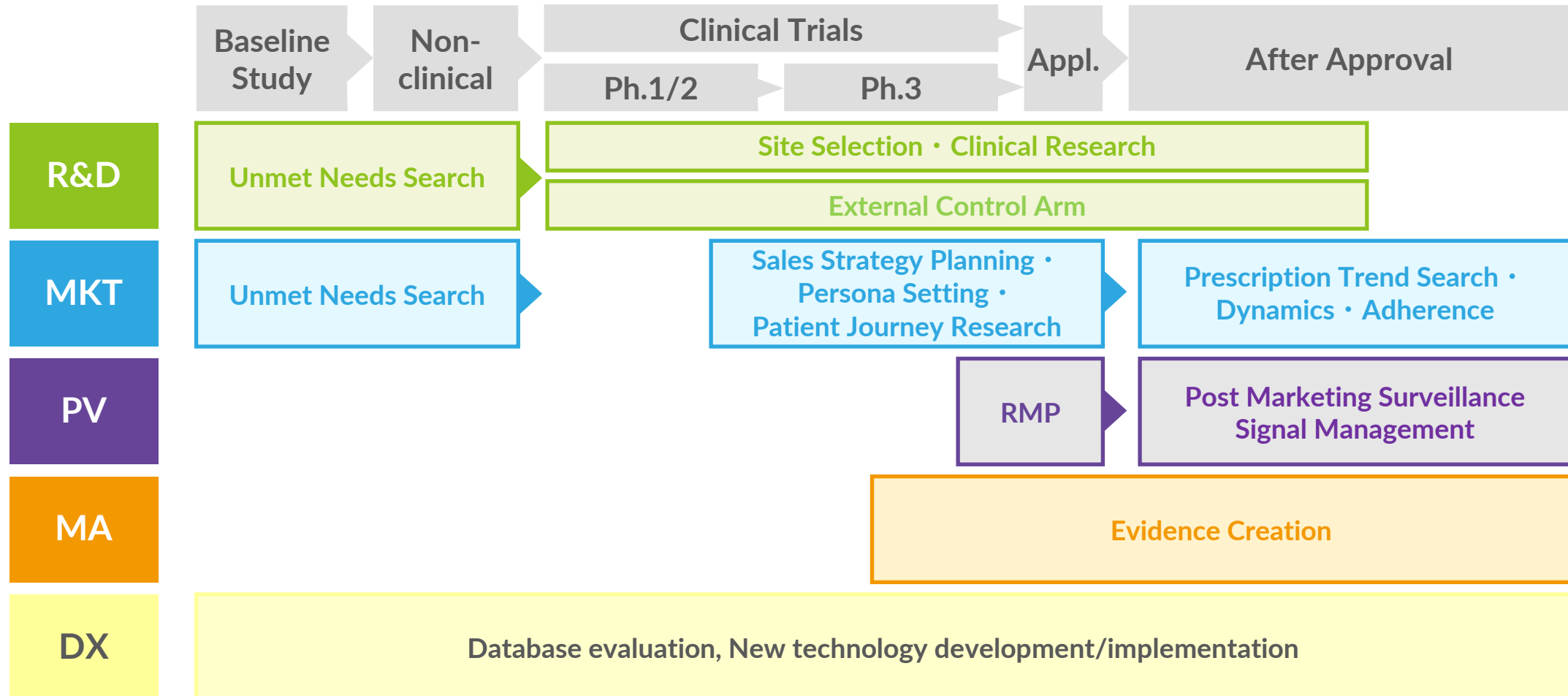
Our Database Overview

Approximately 60% of the database is also available overseas.



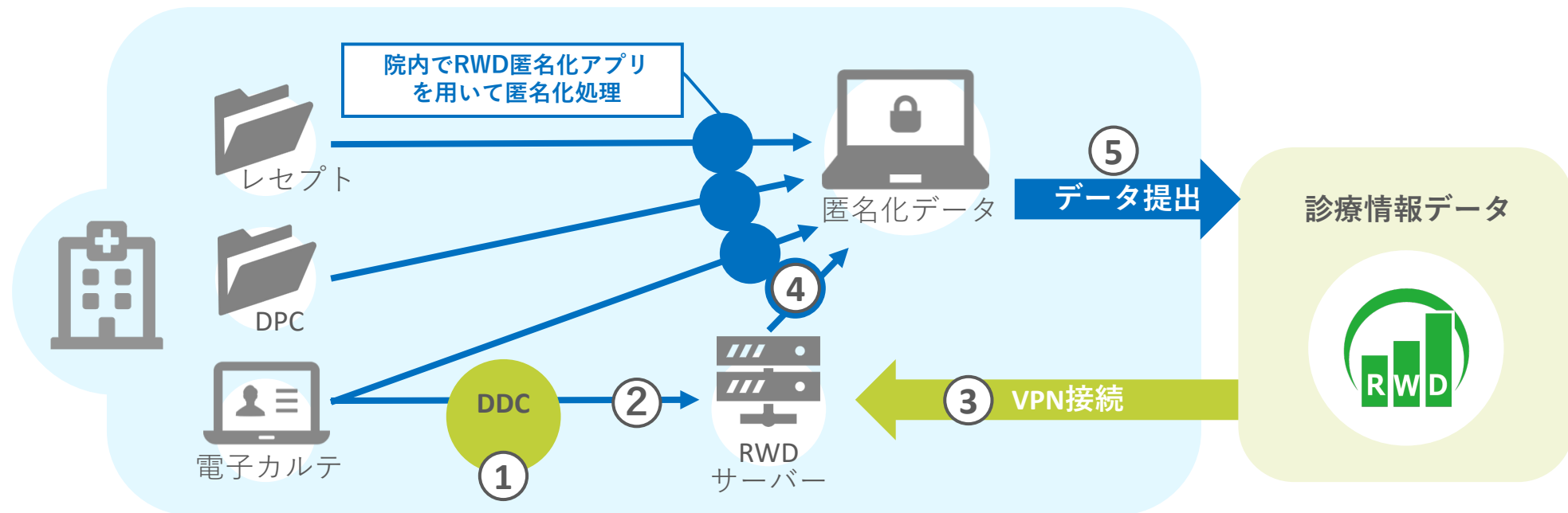
Use of RWD-DB

Our database can be used in wide range of purposes from R&D to Medical Affairs.

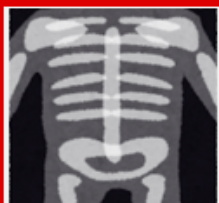


Application to PMS DB plus DDC (direct data capture)

- ① Physicians enter AE data with DDC app developed by RWD
- ② Accumulate patient data in RWD server through DDC app
- ③ Maintenance DDC app and survey server through VPN
- ④ Anonymize patient data in hospital
- ⑤ Summarise study data for submission.



DDC app

外来 内科	患者ID 000000XXX 国保(本人)	ジョウホウ タロウ 情報 太郎	☐ 治療中 ☐ 妊娠中 ☐ アレルギー 年齢XX歳 AB型 171cm 65kg
カルテナビゲーター	シェーマ	ノート	総合ナビ
☐ ブラウザ ☐ 内科カルテ ☐ 2021/7/2 ☐ 2021/7/14 ☐ 2021/7/28 ☐ 全科カルテ ☐ オーダ ☐ 結果・報告 ☐ 内科 ☐ 2021/7/14生化学・血液 ☐ 2021/7/28生化学・血液 ☐ 2021/7/28生化学・血液 ☐ 全科 ☐ 看護記録 ☐ 介護記録 ☐ 処方 ☐ 検体検査 ☐ ☐ ☐	 変化なし 慢性閉塞性肺疾患 【検体検査】2021/7/28 末梢血 ・TP ・蛋白分画 ・K ・Cl ・BUN ・Cr ・Na ・GPT ・UA ・LDH・GOT ・ALP・Alb ・CPK ・T-Bil・γ-GPT ・... 【処方】2021/7/28 1. XXXX(5g/包) 3包 1日3回 朝・昼・夕食後28日分 2. XXXX(250mg/錠) 1Cap 1日3回 朝・昼・夕食後28日分	2021/7/28 10:00 S 昨夜から、熱、咳、痰、鼻水 食欲はあり 周囲に感染患者無し 薬希望 O 扁桃腺著変無し リンパ節腫脹なし AP 高齢なのでレントゲン確認 肺炎ではなさそう XXXX処方経過観察 緊急時連絡先: 母XXX-XXXX-XX 既往歴: XX癌切除(XXXX/XX)	

DDC app

外来 内科	患者ID 000000XXX 国保(本人)	ジョウホウ タロウ 情報 太郎	☐ 治験中 ☐ 妊娠中 ☐ アレルギー 年齢XX歳 AB型 171cm 65kg
カルテナビゲーター		シェーマ	
☐ ブラウザ ☐ 内科カルテ ☐ 2021/7/2 ☐ 2021/7/14 ☐ 2021/7/28 ☐ 全科カルテ ☐ オーダ ☐ 結果・報告 ☐ 内科 ☐ 2021/7/14 生化学・血液 ☐ 2021/7/28 生化学・血液 ☐ 2021/7/28 生化学・血液 ☐ 全科 ☐ 看護記録 ☐ 介護記録 ☐ 処方 ☐ 検体検査 ☐ ☐		 変化なし 慢性閉塞性肺疾患 【検体検査】2021/7/28 末梢血 ・TP ・蛋白 分画 ・K ・Cl ・BUN ・Cr ・Na ・GPT ・UA ・LDH・GOT ・ALP・Alb ・CPK ・T-Bil・γ-GPT ・ 【処方】2021/7/28 1. XXXX(5g/包) 3包 1日3回 朝・昼・夕食後28日分 2. XXXX(250mg/錠) 1Cap 1日1回 朝食後28日分	

2021/7/28

S

昨
食
居
薬

O
届
リ

AP
高
肺
X

緊急
既往

app

172.16.12.125/ui/#/app/WcPopupSelector

アプリ RWD その他 planio htoku nwd

WisdomCultivator

下記の内容を確認してください

患者ID: [0001642]

A薬剤の市販後調査

背部痛はありませんか

●なし ●あり

関節痛はありませんか

●なし ●あり

嘔吐はありませんか

●なし ●あり

保存して閉じる 閉じる

The physician can enter patient data through the DDC app on EMR PC.

Differences from conventional post-marketing surveillance

- ◆ Only input through DDC is required in the hospital. No other survey forms is required.
- ◆ Using the DDC app, no transcription or EDC input required.
- ◆ The work time required for conventional post-marketing surveillance has been significantly reduced.

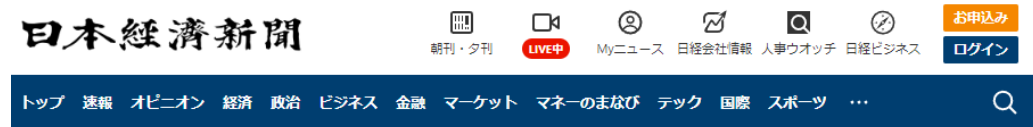
- ① DDC app : Adverse events requiring medical diagnosis by physicians
- ② Automatically extracted data : Diagnosis, Drug, Lab data, Claim, DPC

→This system will be applied to clinical development area.

Agenda

1. Utilization of RWE in Regulatory Approval or PMS
2. Pharmaceutical Use of RWD Co's EMR Database
3. Other EMR Database company

- Using blockchain technology, platform for clinical development is developed.
- The system directly copies data from e-worksheet to CRF, and made it possible to skip SDV.



サスメドのブロックチェーン、製薬会社の治験に活用

[スタートアップ](#) [+フォローする](#)

2022年6月29日 19:44

保存



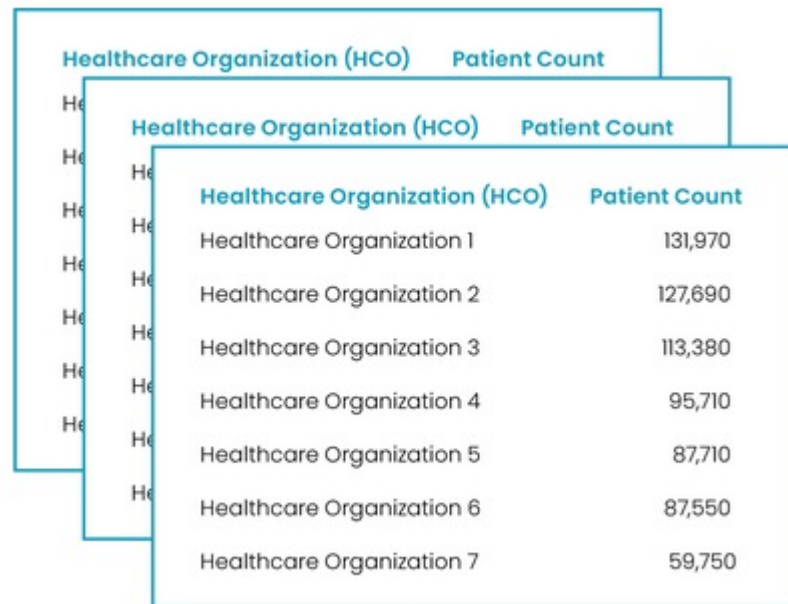
治療用アプリを手掛ける[サスメド](#)は29日、ブロックチェーン（分散型台帳）技術を創業スタートアップのアキュリスファーマ（東京・港）の臨床試験（治験）に提供する契約を結んだと発表した。サスメドによると、製薬会社の治験でブロックチェーン技術を使うのは世界初という。

アキュリスは現在開発中の睡眠関連疾患の治療薬候補「ピトリサント」の第3相の治験でサスメドの技術を使う。医療機関でのシステム運用などは[シミックホールディングス](#)傘下で医薬品開発支援を手掛けるシミック（東京・港）が担当する。

治験データは医療機関が専用の書類に入力した後で集約して製薬会社に送るのが一般的だった。その過程で転記ミスやデータ改ざんのおそれがある。これまでは製薬会社に届いたデータと医療機関で得られたデータが一致しているかを、担当者が医療機関に出向いて確認していた。

TrinetX

- On global data, the TrinetX platform includes individual patient counts at each hospital.



Healthcare Organization (HCO)	Patient Count
Healthcare Organization 1	131,970
Healthcare Organization 2	127,690
Healthcare Organization 3	113,380
Healthcare Organization 4	95,710
Healthcare Organization 5	87,710
Healthcare Organization 6	87,550
Healthcare Organization 7	59,750

- In Japan, TrinetX collaborates with MDV and developed BI tool using DPC data.

39M

Patients

Build your custom cohort from 39 million patients in all eight regions of Japan. Our intuitive query builder makes it easy to group patients by common codes and event dates.

460

Acute Care Hospitals

Patients in our database represent 460 facilities, including 216 with cancer care centers. This breadth ensures representation across patient profiles.

- Using blockchain technology, platform for clinical development is developed.
- The system directly copies data from e-worksheet to CRF, and made it possible to skip SDV.



サスメドのブロックチェーン、製薬会社の治験に活用

[スタートアップ](#) [+フォローする](#)

2022年6月29日 19:44

保存

治療用アプリを手掛ける[サスメド](#)は29日、ブロックチェーン（分散型台帳）技術を創業スタートアップのアクュリスファーマ（東京・港）の臨床試験（治験）に提供する契約を結んだと発表した。サスメドによると、製薬会社の治験でブロックチェーン技術を使うのは世界初という。

アクュリスは現在開発中の睡眠関連疾患の治療薬候補「ピトリサント」の第3相の治験でサスメドの技術を使う。医療機関でのシステム運用などは[シミックホールディングス](#)傘下で医薬品開発支援を手掛けるシミック（東京・港）が担当する。

治験データは医療機関が専用の書類に入力した後で集約して製薬会社に送るのが一般的だった。その過程で転記ミスやデータ改ざんのおそれがある。これまでは製薬会社に届いたデータと医療機関で得られたデータが一致しているかを、担当者が医療機関に出向いて確認していた。

EOF

リアルワールドデータ株式会社