

# The SCRUM-Japan Registry for Oncology Agent Development and CDISC Standardization

**Yoshihiro Aoyagi, Wataru Okamoto, Atsushi Ohtsu**  
National Cancer Center Hospital East



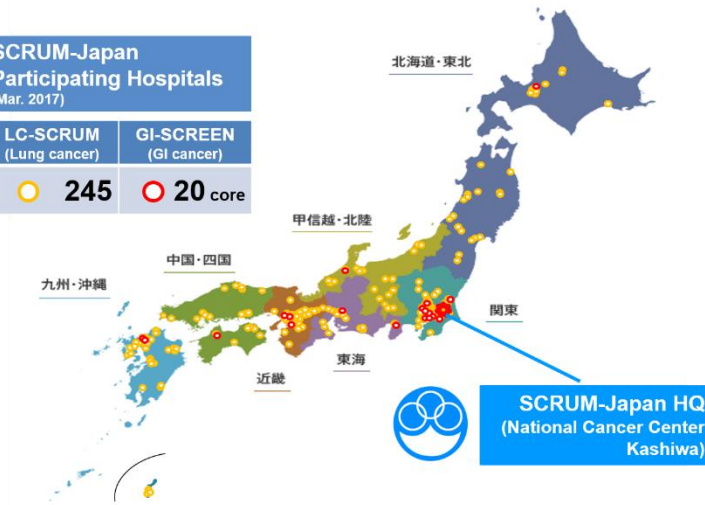
# Nation-wide genome screening consortium: SCRUM-Japan

(n= 4,800 : 2015/02-2017/03)

More than 240 participating institutions

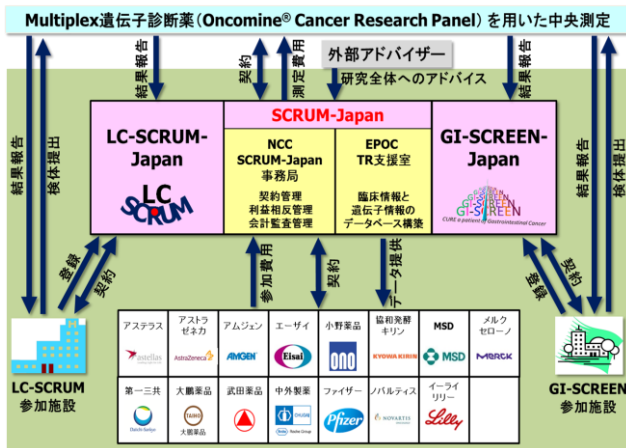
SCRUM-Japan  
Participating Hospitals  
(Mar. 2017)

LC-SCRUM  
(Lung cancer) 245  
GI-SCREEN  
(GI cancer) 20 core

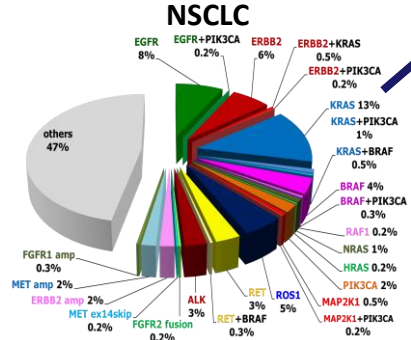
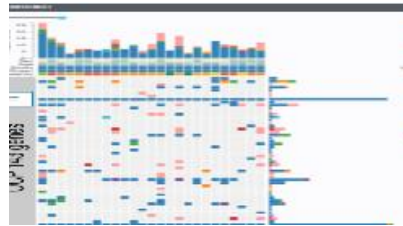


Collaboration with 15 pharma

産学連携全国がんゲノムスクリーニング事業 -SCRUM-Japan-



pan-cancer panel  
(OCP) analysis

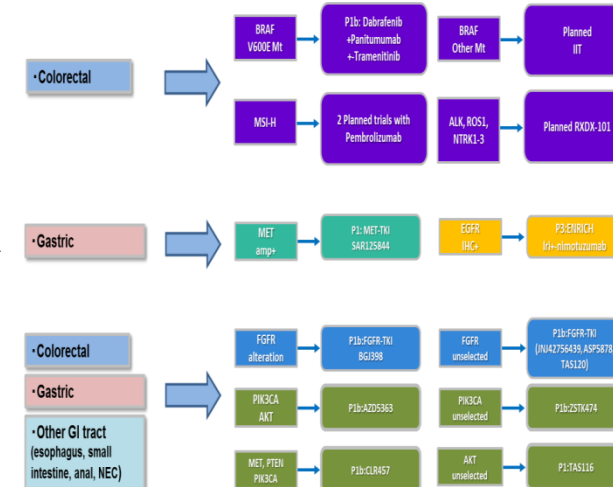
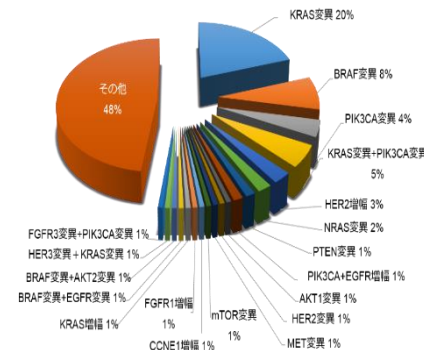


Molecular-profile based IND reg. trials :  
LC (24 trials)

Target	Agent	Phase	Sponsor	Status
RET fusion	Vandetanib	P2	IIT	Completed
RET fusion	Lenvatinib (E7080)	P2	Eisai	Completed
ROS1 fusion	Crizotinib	P2	OxOnc	Completed
ALK fusion	CH5424802 vs. Crizotinib	P3	Chugai	Completed
ALK fusion (stage II/III)	LDK378	P2	IIT	Ongoing
ALK fusion (crizotinib induced NV)	Granisetron+dexamethasone	P2	IIT	Ongoing
BRAF mutation	Dabrafenib + Trametinib	P2	GSK (Novartis)	Ongoing
PIK3CA mutation, AKT1 mutation	AZD 5363	P1	AstraZeneca	Ongoing
PIK3CA mutation	BYL719	P1	Novartis	Ongoing
PI3K/AKT mutation	TAS-117	P1	Taiho	Ongoing
FGFR mutation	TAS-120	P1	Taiho	Ongoing
FGFR mutation	ASP5878	P1	Astellas	Ongoing
FGFR alterations	BGJ398	P1	Novartis	Ongoing
cMET amplification	INC280	P2	Novartis	Ongoing
HER2 alterations	Trastuzumab	P2	IIT	Ongoing
HER2 alterations	Trastuzumab Emtansine	P2	IIT	Ongoing
KRAS mutation	Abemaciclib vs. eriotinib	P3	Eli Lilly	Ongoing

Molecular-profile based IND reg. trials :  
GI (11 trials)

GI (CRC)





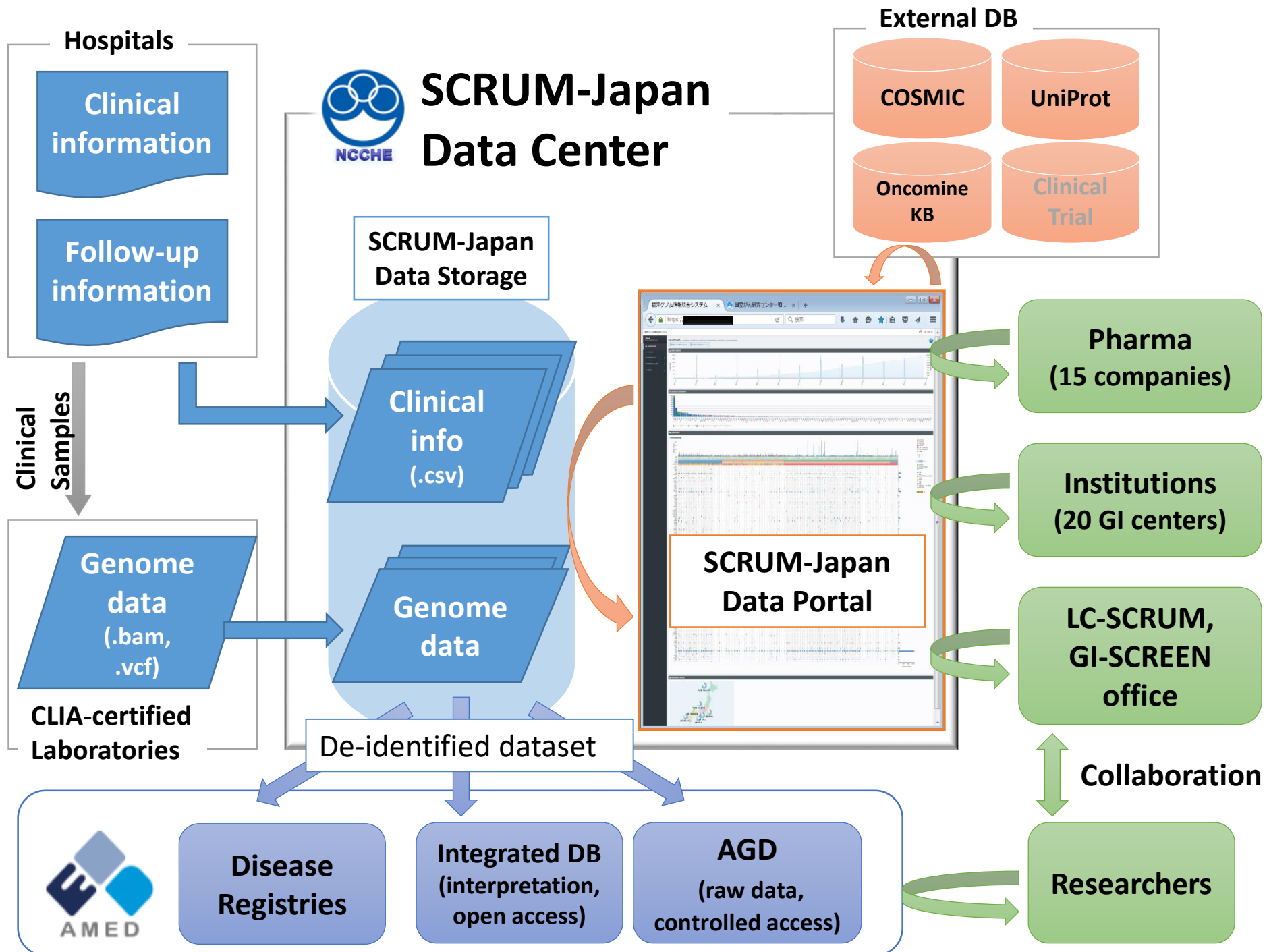
# Information of IND registration trials are available in HP: SCRUM-Japan

The screenshot shows the homepage of the SCRUM-Japan website. At the top, there is a navigation bar with the text "Toward the goal: New agent development from Japan." and "先端医療開発センター" (Advanced Medical Development Center). Below this, there is a search bar and a list of menu items including "SCRUM-Japanについて" (About SCRUM-Japan), "臨床試験・研究" (Clinical Trials/Research), "SCRUM-Japan", "イベント・セミナー" (Events/Seminars), and "交通アクセス" (Access). The main content area features a large heading "SCRUM-Japanについて" (About SCRUM-Japan) with an "Introduction" section. The text describes the center's mission to develop new drugs for cancer patients by combining the LC-SCRUM-Japan and GI-SCREEN-Japan networks. It also lists the center's goals, such as identifying new drug targets and conducting clinical trials for multiple drug combinations. A "メンバー" (Members) section lists the project director (Kenji Nishida) and the research representative (Koichi Hoshino).

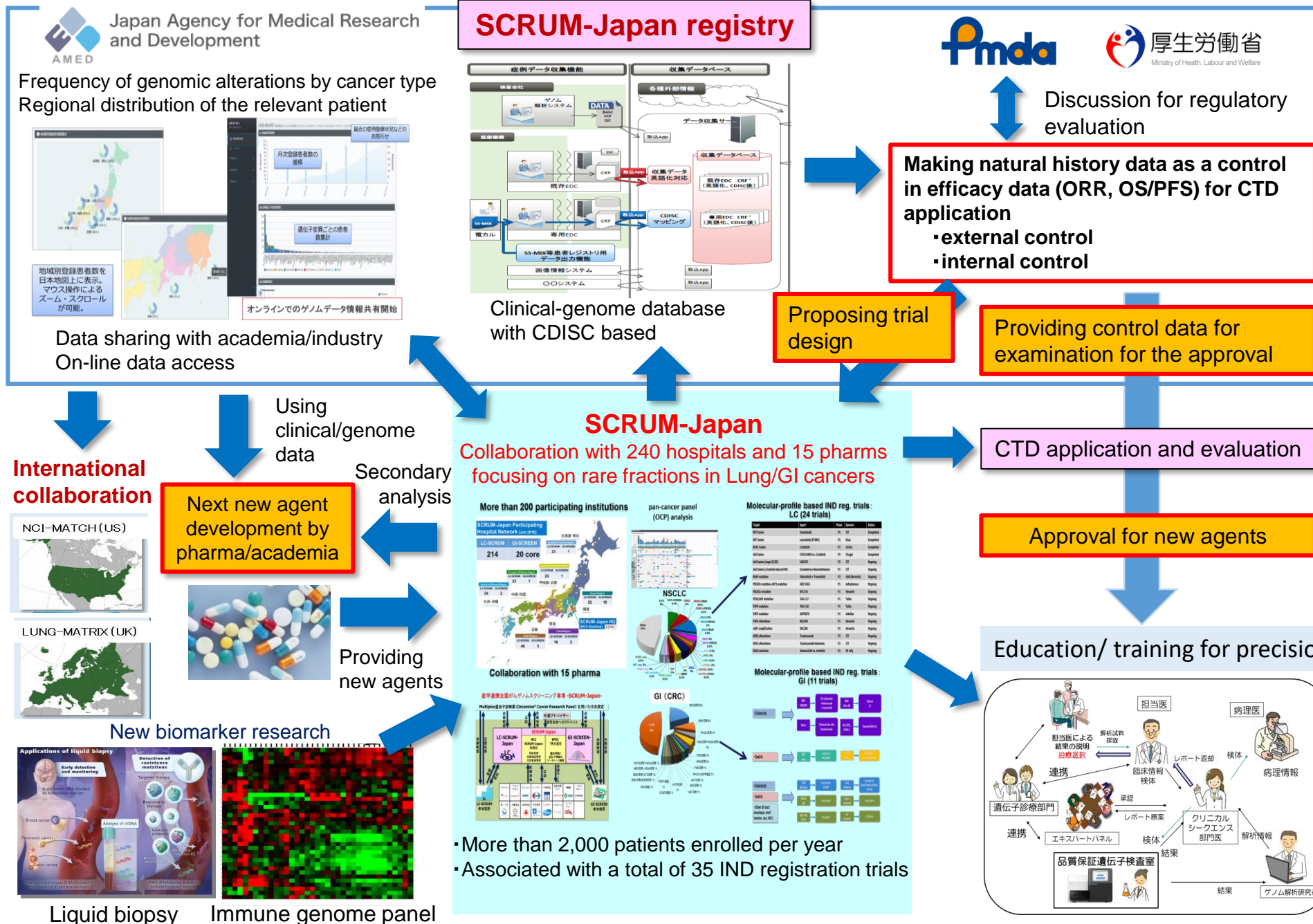
http://epoc.ncc.go.jp/scrum/

This screenshot displays the "LC-SCRUM-Japan 関連試験" (Related Trials) page. It lists several clinical trials with their respective drug combinations and study phases. The trials include: 1) RET inhibitors (RET, vandetanib, fezolinetid) for RET-positive lung cancer; 2) ROS1 inhibitors (crizotinib) for ROS1-positive lung cancer; 3) BRAF inhibitors (dabrafenib + trametinib) for BRAF-mutant lung cancer; 4) ALK inhibitors (crizotinib + alectinib) for ALK-positive lung cancer; and 5) KIF5B-RET inhibitors (levatinib) for KIF5B-RET-positive lung cancer. Each trial entry includes a brief description and a link to the full trial information.

This screenshot shows the "GI-SCREEN-Japan 関連試験" (Related Trials) page. It lists clinical trials for various gastrointestinal (GI) cancers. The trials include: 1) A study of the RET inhibitor selpercatinib for RET-positive advanced solid tumors; 2) A study of the BRAF inhibitor vemurafenib for BRAF-mutant advanced solid tumors; 3) A study of the EGFR inhibitor gefitinib for EGFR-mutant advanced solid tumors; 4) A study of the EGFR inhibitor osimertinib for EGFR-mutant advanced solid tumors; and 5) A study of the EGFR inhibitor alectinib for EGFR-mutant advanced solid tumors. Each trial entry includes a brief description and a link to the full trial information.

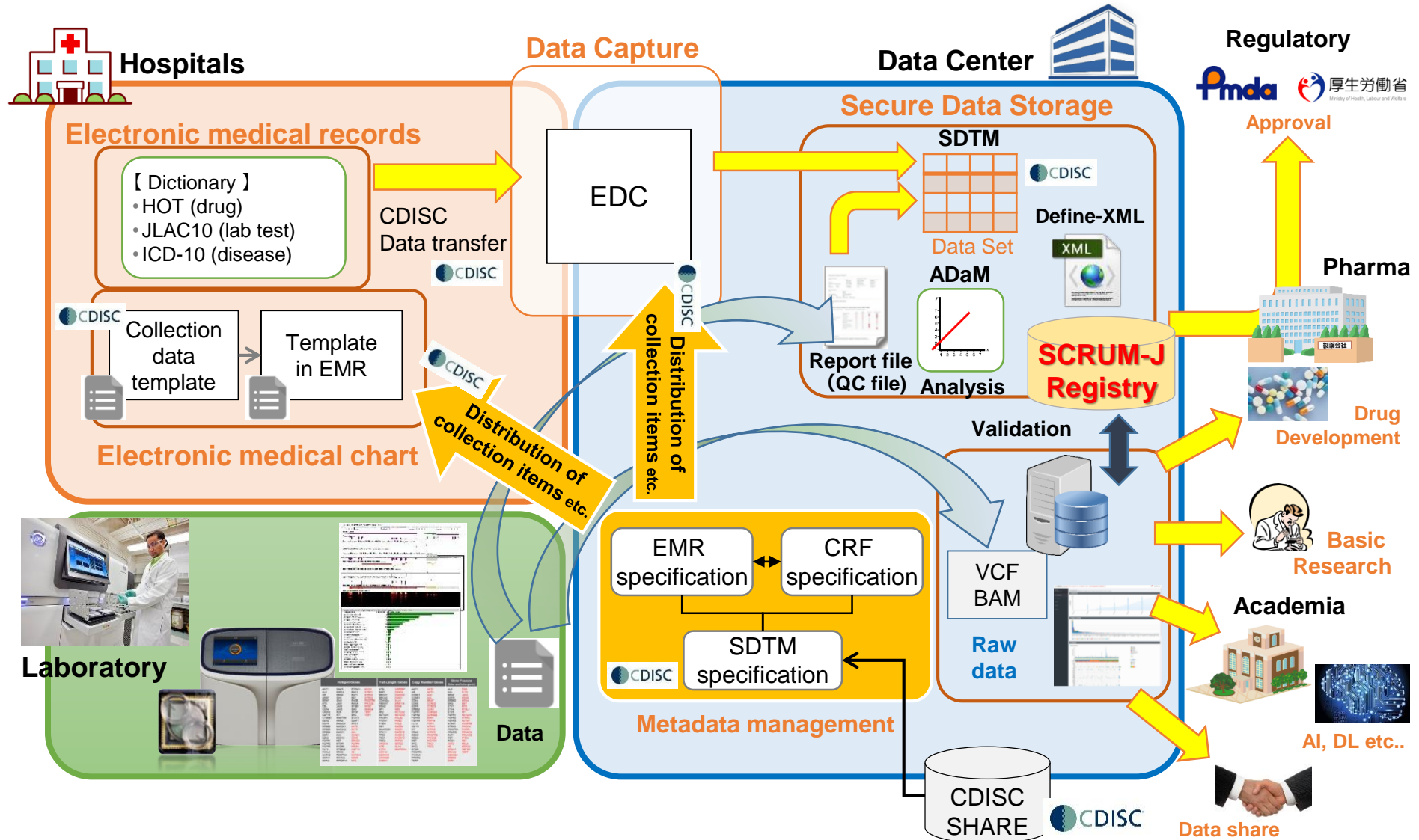


# New oncology agent/biomarker development platform with SCRUM-Japan



# SCRUM-Japan Registry

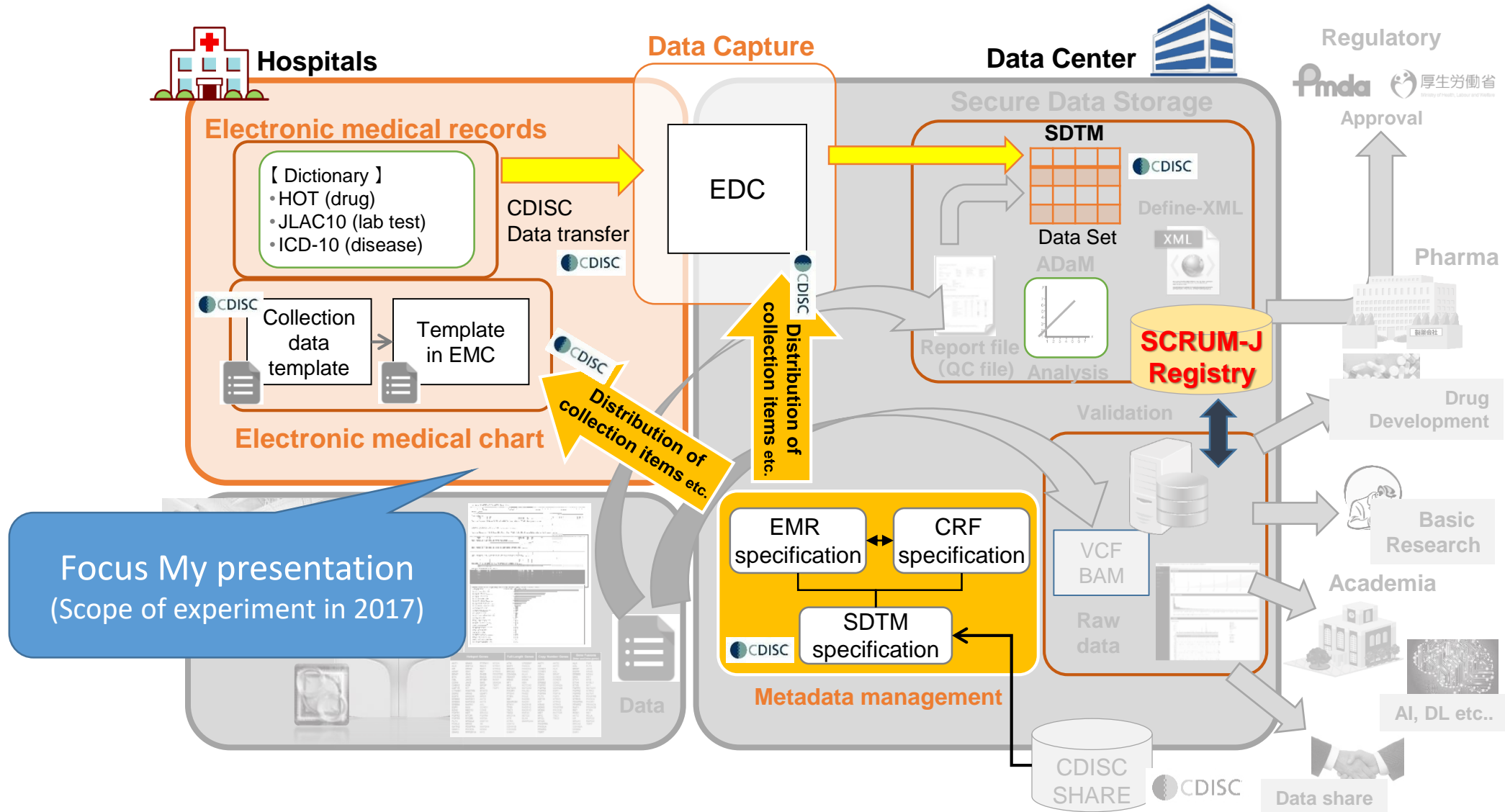
## Registry data collection/tabulation/analysis with CDISC





# SCRUM-Japan Registry

## Registry data collection/tabulation/analysis with CDISC



# How effective Using Hospital information System of Our Experiment (Previous study)

## Direct Data Transfer from Hospital Information System (HIS) to Sponsor for clinical trials



○Yoshihiro Aoyagi<sup>1)</sup>, Yuki Harada<sup>1)</sup>, Mirai Kikawa<sup>2)</sup>, Miyako Tanada<sup>2)</sup>, Nobuyuki Funami<sup>2)</sup>, Eri Sekine<sup>2)</sup>, Kyouichi Motomura<sup>3)</sup>, Takako Kuwaki<sup>1)</sup>, Koichi Goto<sup>1)</sup>, Toshihiko Doi<sup>1)</sup>, Toshirou Nishida<sup>1)</sup>

1) National Cancer Center Hospital East, 2) Novartis Pharma K.K. 3) Fujitsu Limited

### Background

By directly transferring the data to the sponsor's system from the HIS which retains the source data, it is expected:

- Provide clinical data faster to the sponsors
- No transcription errors
- Less frequent monitoring visits to the hospital by the sponsors



Increase the **quality** of clinical data, as well as **efficiency** and **acceleration** of clinical trial and safety review.

2017/10/28

### Purpose

- To establish data extraction and transfer process
- To identify challenges and potential countermeasures of the implementation and the transfer process for practical use in clinical trials.

### National Cancer Center Hospital East

- Plans for operation
- Validates the computerized system
- Provides the clinical data
- Evaluates this research

### Sponsor

- Provides the clinical trial protocol
- Verifies the transferred data
- Identifies issues

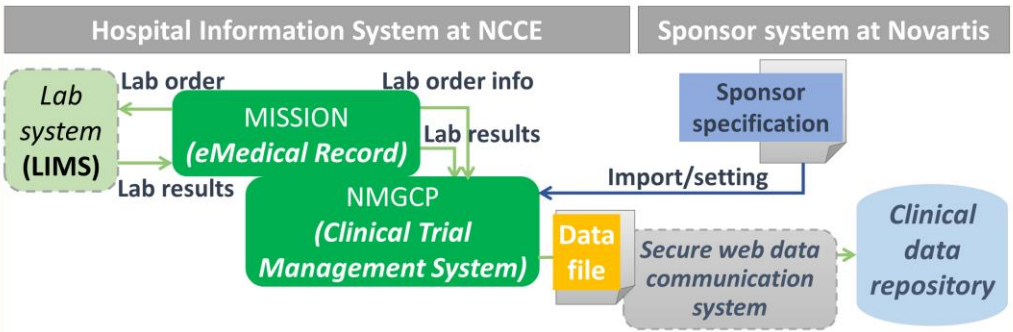
### HIS vendor

- Implements the computerized system
- Identifies issues



# Computerized system implementation as per Novartis specification (1-7)

7



	System function	Details of function
①	Addition of clinical trial specific data not originally in LIMS	Adds clinical trial specific data not originally in LIMS
②	originaly in LIMS	• Adds the protocol information (including code list) • Reflects clinical trial schedule
③	Linking lab test results	Registers clinical trial subjects
④	Conversion to transferrable data	Links lab test results to subject's visit schedule
⑤	Data export	Converts "2byte" characters to "1byte" characters acceptable to the sponsor system
⑥	Computerized System Validation process	Exports as the data format as per the sponsor specification
⑦		Each function is applied in accordance with the validation process

# Addition of clinical trial specific data

1

< Screen of eMedical Record >

Additional data required specifically for clinical trials:

1. Fasting status
2. End date of specimen collection
3. End time of specimen collection
4. Specimen condition

Reflect the entered data on HIS

Export the data as per the sponsor specification

Data file

Registration of Trial/Subject information

2

3

2

Exporting lab results

Export lab results as file

4

2017/10/28

## Handling of double-byte data

5

EMR data (double-byte)	Converted to (single-byte)
秒	S
溶血	Hemolysis
%	%
mg / d l	mg/dl
チュウシ	(blank)

Data is recorded in Japanese which is **double-byte**; while sponsor requirement is ASCII format which allows **single-byte characters only**.

Although the conversion is needed for most of data, this kind of data is not needed to be transferred to Novartis. Therefore, this can be left as blank.

At the time of data extraction, the confirmation window after the data selection shows as below – the unit for APTT, “秒”, is converted to “s”.

< Screen of eMedical Record >

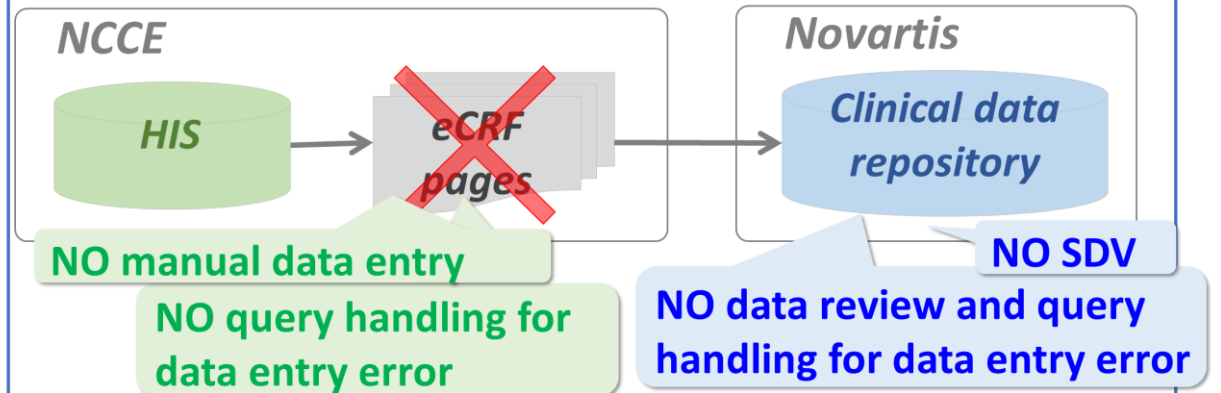
QUESTION	変換前	変換後
CLPARM	APTT	APTT
CPRMDES	Activated partial thromboplastin time	Activated partial thromboplastin time
CLVALUE	20.0	20.0
CLVALUN	20.0	20.0
CLABUNIT	秒	s
CLOWRANG	25.0	25.0
CHIRANG	38.0	38.0
CRNGFLG	LOW	LOW
LBORDTLO		
LBORDTHI		

## Transferred data for this research

- Clinical trial: Oncology phase I
- Number of patients: 16
- Transferred data: laboratory test results (hematology, biochemistry, urinalysis, etc.)
- For 16 patients, 148 visits → 6518 data points

## Result

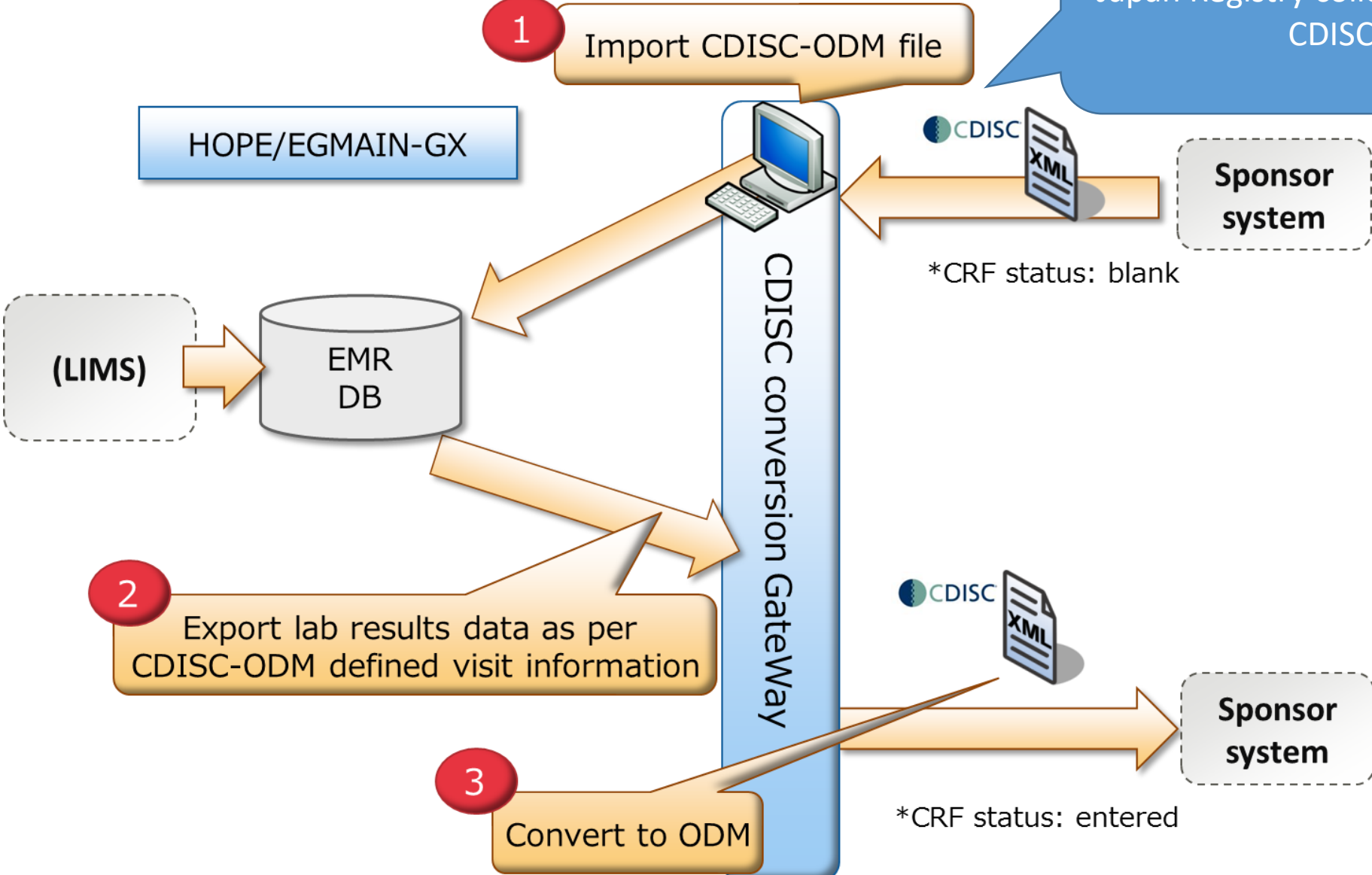
### Key benefits – high quality data with less efforts



EDC Process	Direct transfer process	Results
73.7 hours 65.2 hr (data review for entry error & querying) 2 hr (normal ranges handling) 6.5 hr (SDV & querying)	0.5 hour (data reconciliation)	<b>- 73.2 hours for Novartis</b>
170 queries	6 queries	<b>- 164 queries</b>
Manual data entry to eCRFs	Data selection	<b>Easier task for NCCE</b>

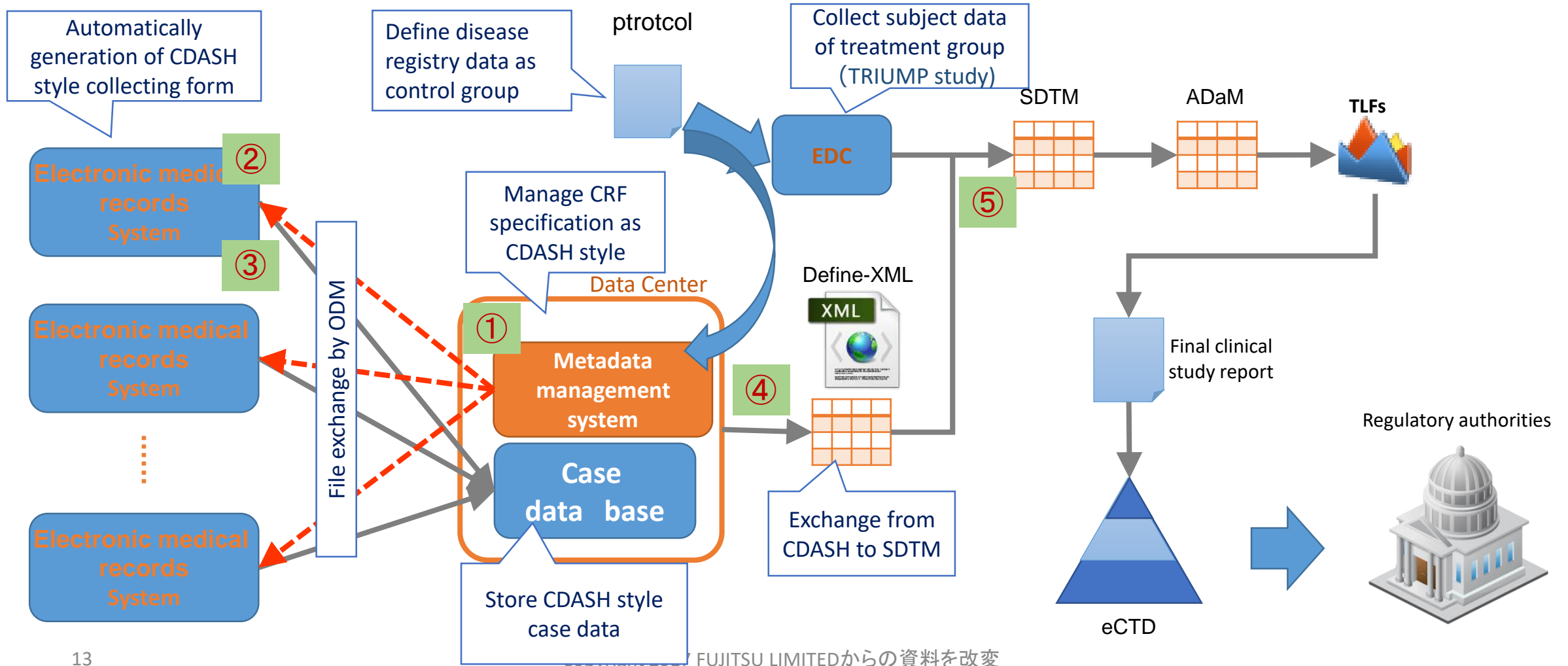


# Next challenges for NCCE

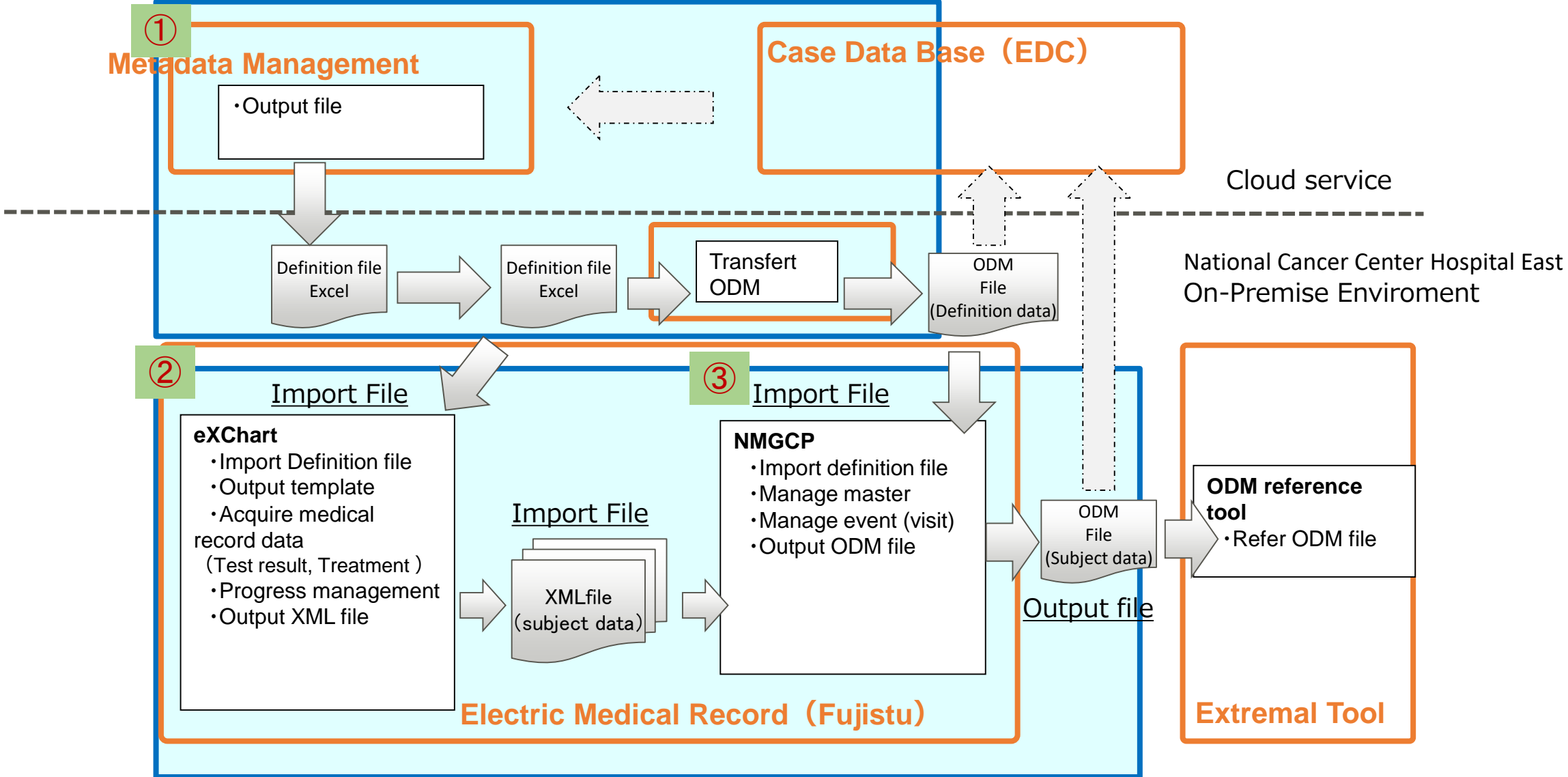


# Ideal Model of This System

- Our system aim to convert disease registry data to CDISC standards in order to refer disease registry data as control group data for clinical trial when we submit new medicine/diagnostic agent to authority in the reference.



# The Method of Offering Data from Electric Medical Record to Case Data Base





# The Method of Offering Data from Electric Medical Record to Case Data Base(Conclusion)

- Metadata management
  - Manage data collecting form of SCRUM-Japan trials by CDISC standards
  - Output data collecting form in Excel file format
  - Use desk top tool in order to transfer from Excel data collecting form to ODM(XML)
- Electric Medical Record System
  - Import data collecting form metadata (Excel or ODM) from metadata management, generate data collecting form
- Clinical Trials Management Systems
  - Import ODM, output case data in ODM format using collecting form

# Information in ODM

Classification	Information in ODM	Explanation
General	Study	Basic information (e.g. study name)
	Unit	Unit for the study
Metadata	Event	Designated events (e.g. Visit)
	Form	Data collecting form (implemented CDASH)
	Field	Items included in data collecting form (implemented CDASH)
	Codelist	Code lists which are used by each items included in data collecting form (implemented CDASH)
	Method	Deriving expression obtained from collecting data
	Condition	Conditional expression declared inputting condition for data collecting form
	Presentation	Layout information for data collecting form (This is appointed by ODM now but not defined yet.)
Administration data	AdminData	Information of users or sites
Annotation	Association	Annotation to collected case data
Case data	ClinicalData	Collected case data
Reference data	ReferenceData	Normal range of clinical trial items
signature	ds:Signature	Digital signature data

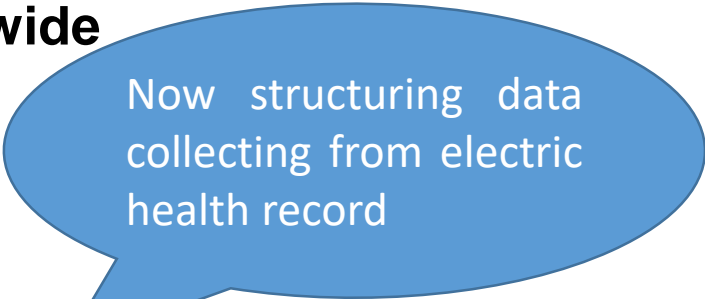
This range is hopefully included in metadata management ODM.

This information has dispersion by each system especially.

Reference: Information from sites

# SCRUM-Japan registry: current status (Conclusion)

- 15 Pharmas and more than 240 hospitals are participating in Japan
- A total of 35 IND registration trials (SIT and IIT) is referred to SCRUM Japan
- More than 4,500 samples have been already enrolled in nation-wide
- 3 new agents are in preparation for new agent approval
- On-time genome data sharing with Pharma & academia has been initiated
- Making a nation-wide registry for new agent trials have just started in collaboration with regulatory authorities
  - prospective cohort registry will start soon (07/2017)
  - New IITs with registry data as a comparative natural history data are being planned
  - **Construct a collecting information system using electric health records**



Now structuring data  
collecting from electric  
health record

Activating new agent development and establishing precision medicine



# Acknowledgement

All patients, investigators/collaborators in all participating institutions & 15 industries & AMED, PMDA/MHLW

施設	例数	施設	例数	施設	例数	施設	例数
国立がん研究センター東病院	137	医療法人 住友別子病院	15	日本赤十字社長崎原爆病院	6	諏訪中央病院	3
杏林大学医学部付属病院	72	佐世保市立総合病院	15	国立病院機構 福岡東医療センター	6	国立病院機構 米子医療センター	3
国立病院機構九州がんセンター	70	鳥栖大学医学部附属病院	15	国立病院機構 小倉医療センター	6	宮崎大学医学部附属病院	3
国立がん研究センター中央病院	63	国立病院機構 姫路医療センター	15	順天堂大学医学部附属浦安病院	6	国立病院機構 宮崎東病院	2
静岡県立静岡がんセンター	62	徳島大学病院	14	三井記念病院	6	国立病院機構 沖繩病院	2
九州大学病院	58	福井大学医学部附属病院	14	土浦協同病院	6	札幌厚生病院	2
千葉県がんセンター	56	独立行政法人 国立病院機構 刀根山病院	13	筑波大学中央病院・筑波地域がんセンター	5	新潟大学医学部総合病院	2
仙台厚生病院	50	北海道大学病院	13	NTT東日本関東病院	5	長野県立病院機構 長野県立須坂病院	2
岡山大学病院	49	日本赤十字社医療センター	12	近畿中央胸部疾患センター	5	秋田赤十字病院	2
大阪市立総合医療センター	48	阪総合病院	12	岐阜市民病院	5	日本赤十字社 高槻赤十字病院	2
横浜市立大学附属市民総合医療センター	48	徳州大学医学部	12	札幌医科大学附属病院	5	沖縄県立南部医療センター・こども医療センター	2
兵庫県立がんセンター	47	富山大学附属病院	12	関西医科大学附属救方病院	5	高知大学医学部	2
熊本大学医学部附属病院	42	神奈川県立がんセンター	12	福井県立病院	5	国産の協賛医療機関 総合がん医療センター	2
公益財団法人 がん研究会 有明病院	38	自治医科大学附属さいたま医療センター	12	北九州総合病院	5	横浜市立大学附属病院	2
北里大学病院	37	国立国際医療研究センター病院	11	東北大学病院	4	倉敷中央病院	2
鳥取大学医学部附属病院	37	長崎大学病院	11	旭川医科大学病院	4	船橋市立医療センター	2
大阪府立成人病センター	37	新潟県立がんセンター-新潟病院	10	大阪府立急性期・総合医療センター	4	調理学科大学	2
神戸市立医療センター中央市民病院	36	山形県立中央病院	10	国産公務員共済組合連合会立川病院	4	佐賀大学医学部	2
国立病院機構 四国がんセンター	35	香川大学医学部附属病院	10	社会保険 大牟田天徳病院	4	国立病院機構 徳野医療センター	2
順天堂大学医学部附属順天堂医院	33	日本赤十字社 松江赤十字病院	10	群馬大学医学部附属病院	4	浜松医療センター	1
兵庫県立尼崎病院	33	日本赤十字社 伊勢赤十字病院	10	山梨県立中央病院	4	熊本中央病院	1
国立病院機構 岩田医療センター	30	金沢大学附属病院	9	関西電力病院	4	京都市立病院機構 京都市立病院	1
大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター	29	東京医科歯科大学大学院医歯学総合	9	厚生連高岡病院	4	国立病院機構 西野馬病院	1
神奈川県立循環器呼吸器病センター	27	大塚市民病院	9	東京都立墨東病院	4	熊本県立がんセンター	1
がん感染症センター都立駒込病院	26	京都大学医学部附属病院	9	東京警察病院	4	東海大学医学部付属病院	1
広島大学病院	26	日本赤十字社 長野赤十字病院	9	手稲深仁倉病院	4	大阪市立大学医学部附属病院	1
愛知県がんセンター中央病院	26	産科医科大学	9	神戸赤十字病院	4	鹿児島大学病院	1
久留米大学病院	24	KKR札幌医療センター	8	京都府民連中央病院	3	財団法人 結核予防会 複合病院	1
埼玉県立循環器・呼吸器病センター	24	福井赤十字病院	8	国立病院機構 東近江総合医療センター	3	横浜市立市民病院	1
飯塚病院	23	市立伊丹病院	8	近畿大学医学部附属病院	3	帝京大学医学部附属病院	1
聖マリアンナ医科大学病院	22	川崎医科大学附属川崎病院	7	呉医療センター・中田がんセンター	3	東京慈恵会医科大学附属病院	1
慶應義塾大学病院	21	県立広島病院	7	大阪大学医学部附属病院	3	東京女子医科大学病院	1
弘前大学医学部附属病院	20	大分大学医学部附属病院	7	滋賀医科大学医学部附属病院	3	JA長野厚生連 佐久総合病院	1
富山県立中央病院	19	宮崎県立宮崎病院	7	日本医科大学付属病院	3	日本赤十字社 和歌山医療センター	1
岩手医科大学附属病院	18	東京大学医学部附属病院	7	済生会熊本病院	3	国立病院機構 大牟田病院	1
大曲厚生医療センター	17	東邦大学医療センター-佐倉病院	7	埼玉県立がんセンター	3	大阪府済生会中津病院	1
国立病院機構 山口赤十字医療センター	16	豊後赤十字病院	7	岩手県立中央病院	3	奈良県立医科大学附属病院	1
名古屋大学医学部附属病院	16	市立福知山市病院	7	山梨大学医学部附属病院	3	滋賀県立成人病センター	1
福島県立医科大学附属病院	15	群馬県立がんセンター	6	浜松医科大学医学部附属病院	3	岡山済生会総合病院	1
神戸大学医学部附属病院	15	熊本地域医療センター	6	大阪府済生会吹田病院	3	昭和伊南総合病院	1
JCHO 北海道病院	15	国立病院機構 京都医療センター	6	国立病院機構 九州医療センター	3		
国立病院機構 旭川医療センター	15	佐賀県医療センター-好生館	6	公益財団法人 田附興業会医学研究所	3		
大阪医科大学附属病院	15	福岡大学病院	6	若見沢市立総合病院	3		

- Astellas
- Astra-Zeneca
- Amgen
- Elli-Lilly
- Eisai
- Ono Pharma
- Kyowa-Kirin
- Daiichi-Sankyo
- Taiho
- Takeda
- Chugai
- Novartis
- Pfizer
- MSD
- Merck Serono

