

FDAガイダンスに見る リアルワールドデータ

公立大学法人 横浜市立大学
学長補佐・医学部主任教授

山中 竹春

FDAが発出したRWD関連のガイダンス

2016年7月ドラフト
2017年8月発出

Contains Nonbinding Recommendations

Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices

Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff

Document issued on August 31, 2017.

The draft of this document was issued on July 27, 2016

For questions about this document regarding CDRH-regulated devices, contact the Office of Surveillance and Biometrics (OSB) at 301-796-5997 or CDRHClinicalEvidence@fda.hhs.gov. For questions about this document regarding CBER-regulated devices, contact the Office of Communication, Outreach, and Development (OCOD) at 1-800-835-4709 or 240-402-8010.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration

Center for Devices and Radiological Health

Center for Biologics Evaluation and Research



2019年5月発出

Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drugs and Biologics Guidance for Industry

Additional copies are available from:

Office of Communications, Division of Drug Information
Center for Drug Evaluation and Research
Food and Drug Administration
10001 New Hampshire Ave., Hillandale Bldg., 4th Floor
Silver Spring, MD 20993-0002
Phone: 855-543-3784 or 301-796-3400; Fax: 301-431-6353
Email: druginfo@fda.hhs.gov

<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

and/or

Office of Communication, Outreach and Development
Center for Biologics Evaluation and Research
Food and Drug Administration
10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Room 3128
Silver Spring, MD 20993-0002
Phone: 800-835-4709 or 240-402-8010
Email: ocod@fda.hhs.gov

<https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

May 2019
Procedural



FDAが本気になっている背景（米国）

- 2016年12月, **21st Century Cures Act** を制定
 - モバイル医療アプリや関連するデジタルヘルスケア製品等の技術について, FDAの規制範囲や対応の明確化を目的
 - Unmet Medical Needs に対する研究の促進
 - NIH予算を大幅増加（計330億ドル）
 - 医療機器のLifecycle全体にわたる国家評価システム
National Evaluation System for Health Technology (NEST)
 - **承認規制の緩和化**
 - Real-World Evidence の積極的な活用



FDAが本気になっている背景（米国）

- **21st Century Cures Act が成立して, FDAはRWEを用いた評価についての方法論研究を義務付けられた**
 - To support approval of new indications for approved products
 - To satisfy post-approval study requirements

“ The FDA recognizes how important RWD and RWE are. This is a top strategic priority for the FDA. ”

2018年12月6日
前FDA長官 Scott Gottlieb

FDA Guidance for Medical Devices (2017.8)

Contains Nonbinding Recommendations

Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices

Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff

Document issued on August 31, 2017.

The draft of this document was issued on July 27, 2016

For questions about this document regarding CDRH-regulated devices, contact the Office of Surveillance and Biometrics (OSB) at 301-796-5997 or CDRHClinicalEvidence@fda.hhs.gov. For questions about this document regarding CBER-regulated devices, contact the Office of Communication, Outreach, and Development (OCOD) at 1-800-835-4709 or 240-402-8010.

医療機器開発におけるRWDの 使用を推奨

“Under the right conditions, data derived from real world sources can be used to support regulatory decisions. “

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration

Center for Devices and Radiological Health

Center for Biologics Evaluation and Research





“Reliability & Relevance” in the FDA Guidance

1. Data Reliability (データの信頼性)

1-1. Data Accrual

- 収集するデータの定義, データ収集の技術や手順, データ統合の方法, データ収集の期間等について文書化

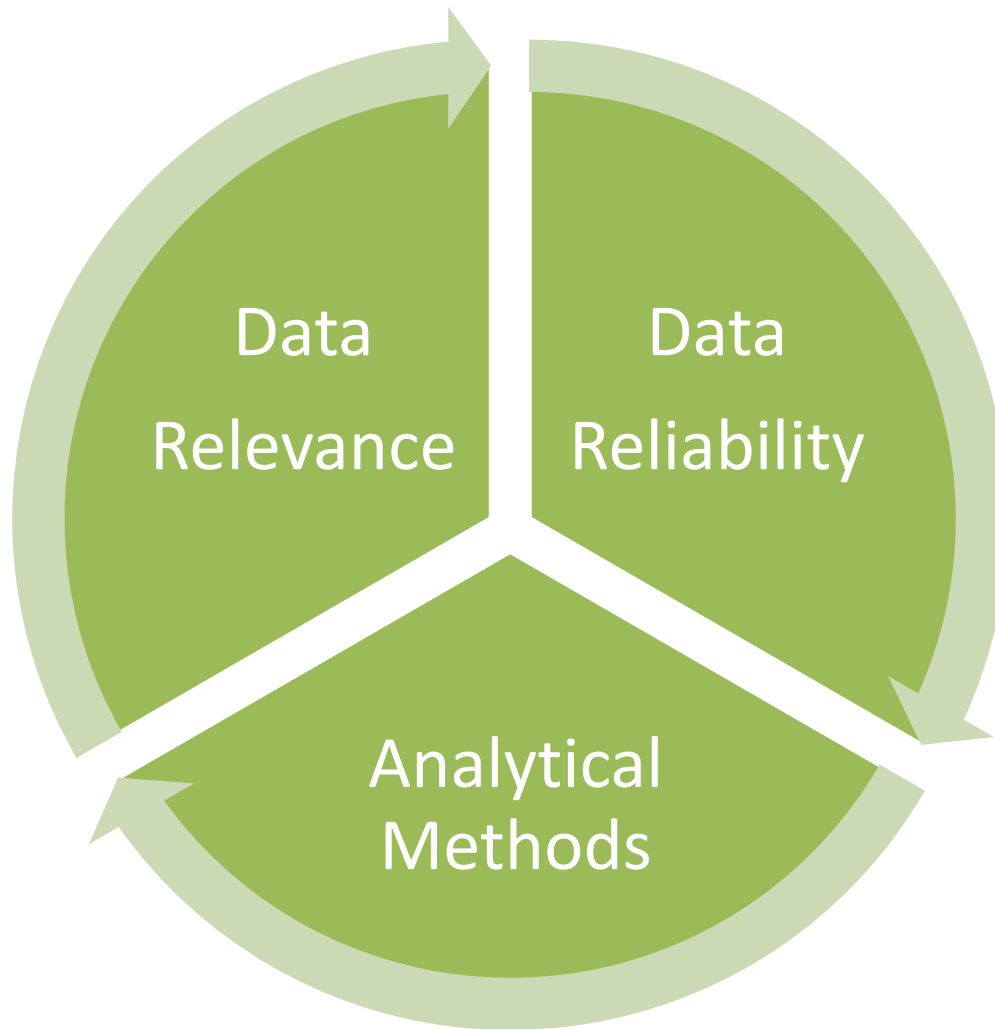
1-2. Data QC

- 欠測値や外れ値の最小化, 施設間および時間軸にわたるデータの一貫性の確認
- ローカル & セントラルのデータ管理手順
- 原資料の確認, 監査の手順 など

2. Data Relevance (データの臨床的意義)

- RWDが, 検討対象の集団における介入やアウトカムについて十分な情報を含んでいるか?
- 解析に利用できる変数と適当な解析方法の2つが揃えば, 特定の問題に回答できるか?

RWDを申請に活用する上での論点ポイント



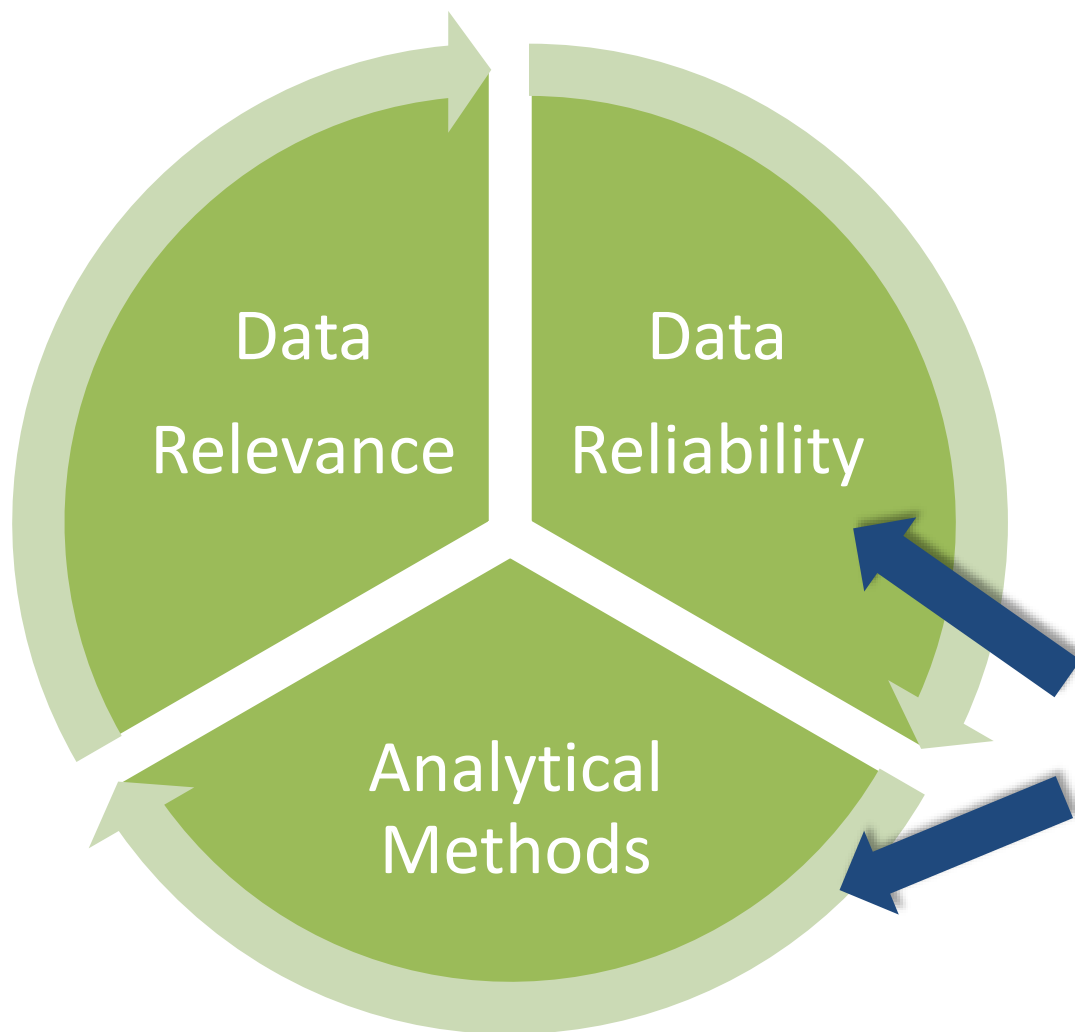
Corrigan-Curay J, Sacks L, Woodcock J

**Real-World Evidence and
Real-World Data for Evaluating
Drug Safety and Effectiveness**

JAMA **320**: 867-868, 2018.

AMED医薬品等規制調査・評価研究事業（我が国の動向）

患者レジストリーデータを用い、臨床開発の効率化を目指すレギュラトリーサイエンス研究



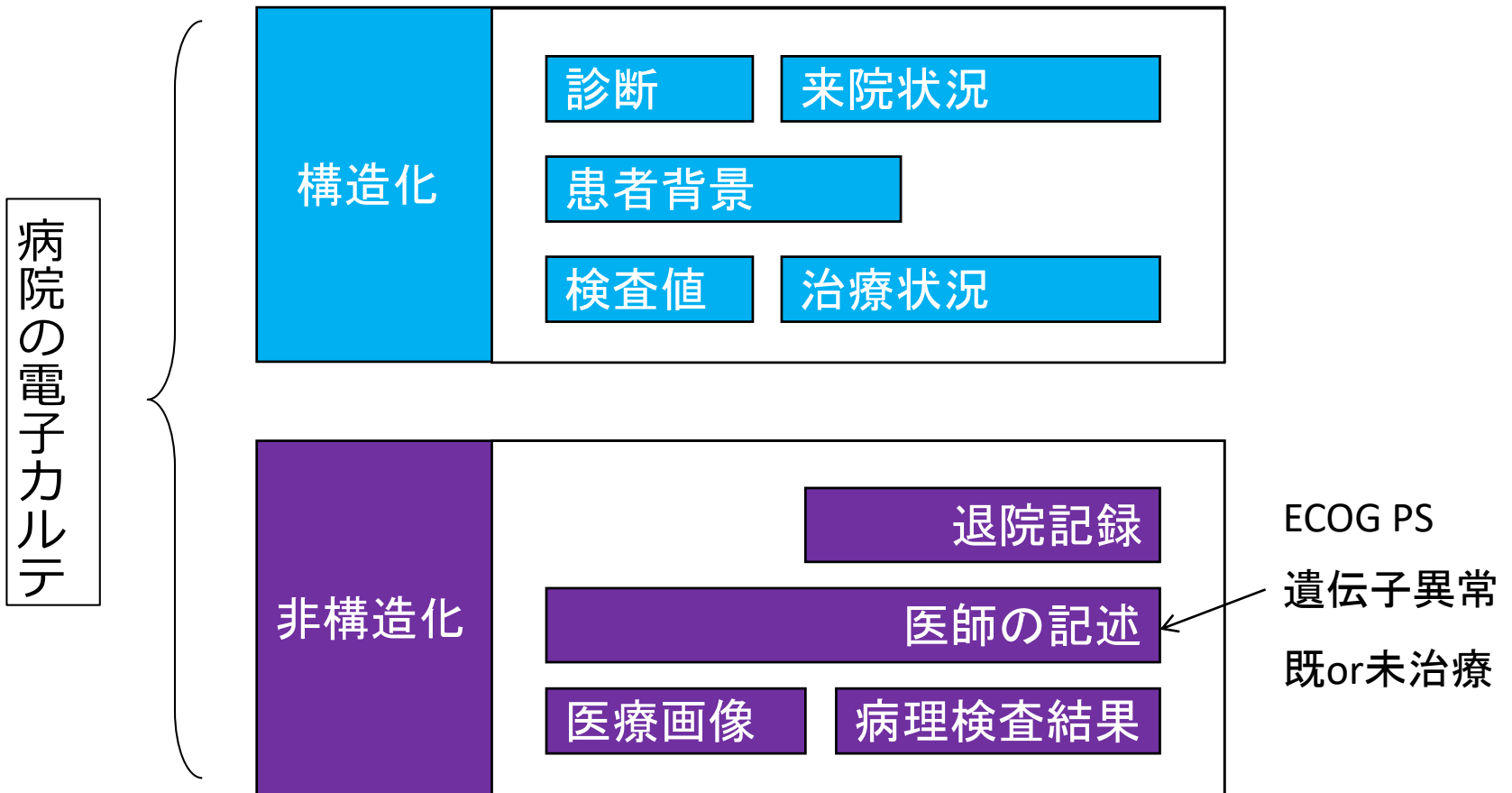
AMED 林班
(2016~2018年度)

AMED 柴田班
(2019年度~)

RWDのデータソースは何が適当か？

- **現在, FDAは, 有用性にかかる規制上の判断を行う上で, RWDの使用を検討できる条件について研究を進めている**
 - **レセプトやDPCのデータでは, アウトカムをはじめ, 必要な情報が十分に捉えられない**（特にがんの臨床研究には不向きかも？）
 - **電子カルテ（EHR）であれば, アウトカムのほか, 検査値, 画像, 臨床評価も得られるときはあるが, データが非構造化のまま. さらにベンダー間でシステムが異なり, 統合できない**（日本だけの事情ではない. 研究用途を考えてEHRデータを作っていないのは米国も同じ）

電子カルテ（EHR）の利用も難しい



電子カルテを介して収集される情報には、
構造化された情報だけでなく、構造化され
ていない情報も多い



米国における RWD の 活用 & 研究事例

- Entrectinib (未承認): 以下の二つのindication
- NTRK fusion (+) → breakthrough therapyに指定
- ROS1(+) NSCLC
 - **ASCO2019で探索的解析の結果を発表**
 - Doebele RC et al., *ASCO2019*, #9070
 - **N=53, ROS1(+) NSCLC with entrectinib**
 - 3本のphase 1/2 single-arm試験の統合
 - **N=69, ROS1(+) NSCLC with crizotinib**
 - Flatiron RWD data

Figure 2. Kaplan-Meier estimate of time to treatment discontinuation per BICR (weighted populations)

Weighted TTD for flatiron ROS1 final cohort (taken into account first progression of any type) vs ISE ROS1 cohort (taken into account earliest progression by BICR)

TTD

Proportion of patients on treatment

Time (months)

— Flatiron ROS1 final cohort: crizotinib arm
— ISE ROS1 cohort: entrectinib arm

Crizotinib arm: 54, 42, 31, 14, 8, 5, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0
Entrectinib arm: 53, 42, 34, 30, 15, 7, 6, 5, 2, 1, 0, 0, 0, 0, 0

ISE, integrated summary of efficacy.

Figure 3. Kaplan-Meier estimate of OS per BICR (weighted populations)

Weighted OS for flatiron ROS1 final cohort vs ISE ROS1 cohort

OS

Proportion of patients alive

Time (months)

— Flatiron ROS1 final cohort: crizotinib arm
— ISE ROS1 cohort: entrectinib arm

Crizotinib arm: 54, 44, 38, 36, 20, 11, 7, 6, 4, 4, 4, 4, 1, 1, 1, 1
Entrectinib arm: 53, 45, 38, 36, 20, 11, 8, 8, 4, 3, 1, 0, 0, 0, 0, 0

Median follow-up: 15.5 months.

<https://pink.pharmaintelligence.informa.com/PS125433/Roche-Outlines-Use-Of-RealWorld-Evidence-In-Entrectinib-NDA>

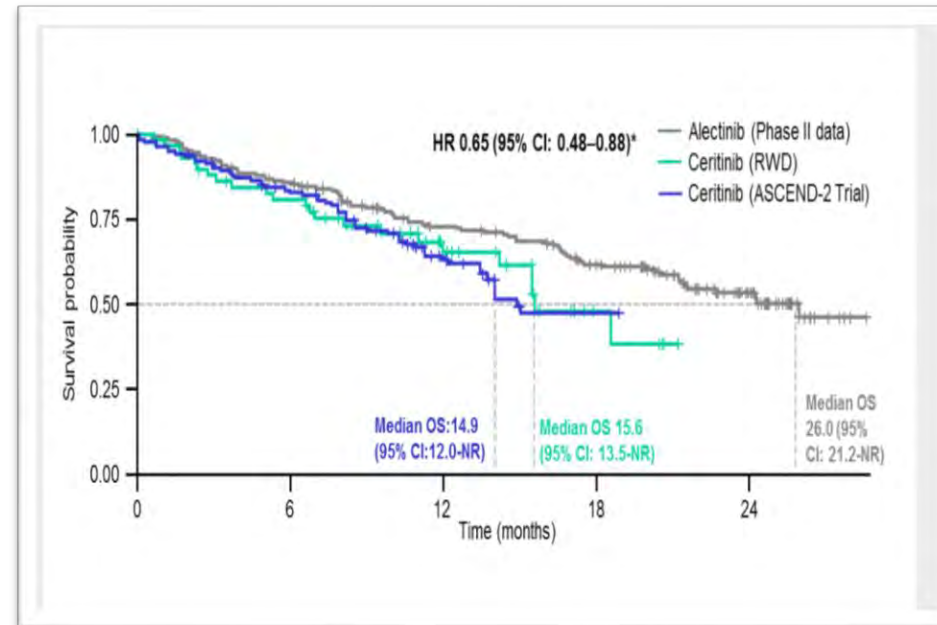
2. RWD with off-label use could support the FDA's expansion of approved drug

- Palbociclib : ER(+), HER2(-) 閉経後の進行乳癌に対するCDK4/6阻害薬
- 男性乳癌 : 全乳癌患者の< 1 %. 大部分は ER(+), HER2(-)
- 2019年4月, FDAはRWDのみに基づき, 男性乳癌への適応拡大を承認
- ①IQVIA claims data, ②Flatiron Health EHR data, ③Pfizer global safety DB の3つを用いて
- Palbociclib 有と無の患者間で, 奏効率, 治療継続期間, 安全性を比較

3. External Control Arm in Reimbursement Negotiation

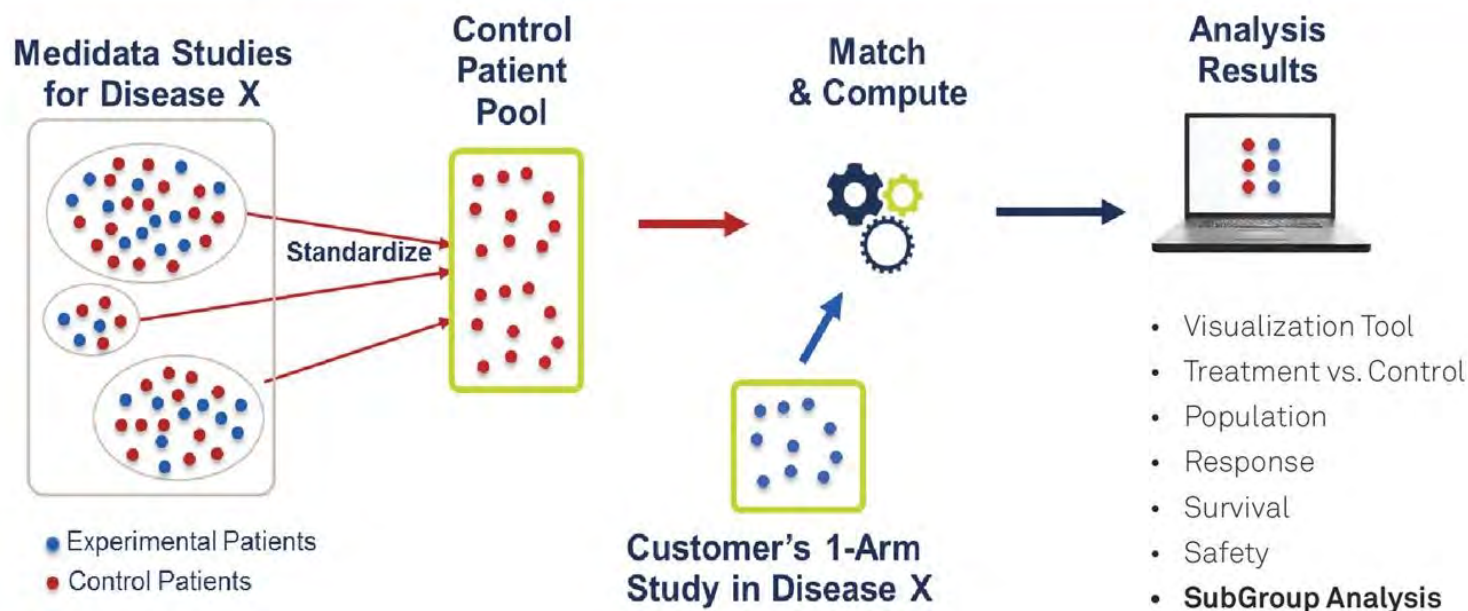
- Alectinib : 非小細胞肺癌に対する ALK-TKI
- USの承認 : 138-patient global single-arm phase 2 trial
- EUの承認 : 2017年に条件付き承認

- EUのHTA当局 : 標準治療のCeritinibと比較した追加データを要請
- **Ceritinib : Single-arm, phase 2 (ASCEND-2), n=140**
- **Ceritinib : RWD, n=67**



Synthesis Control Arm (SCA) as External Reference

SCA leverages prior control patient data to improve evaluation of outcomes of single-arm trials



Berry DA et al, ASCO 2017, #7021

急性骨髄性白血病（AML）：Medidata社のプラットフォームに蓄積された3000試験以上の対照群データの中から、条件に該当する個々の患者データをマッチングして、比較可能な対照群データを合成



番外編：FDA — Aetion社

- 2019年4月, FDAと米Brigham and Women's Hospitalの間で開始されたプロジェクト **RCT DUPLICATE** project
- EHR, Claim data, PROなどをRWDとして用意. **Aetion社のプラットフォームとアルゴリズムにより分析を実施**
- 過去に文献発表されている薬事判断が導けるかどうか)を検証するRCTの結果をRWDから予測できるかどうか
 - **2020年の終わりにも結果が出る予定**
- 2型糖尿病患者6103例を対象としたRCT (CAROLINA試験; 終了済み) の結果を, 後ろ向きで5万例の2型糖尿病保険データベースを用いて予想しにいく, という研究が実施中