



2022年2月14日



医療RWD：外部対照としての可能性

東京大学大学院 医学系研究科

生物統計情報学講座

野村 尚吾



開発効率化に向けた動向

米国： 21st century cures act (2016～)

- 開発コスト削減・審査期間削減に向けた種々の取組み
 - **RWE**の利活用
 - マスタープロトコール/アダプティブデザイン
- 種々のドラフトガイダンスが公表済み

ICH： ICH-E6(R3) and E8(R1)

- **治験以外のデータソース**の利活用

日本： CIN構想やMID-NET

- 主に**NC所有の患者レジストリ**の利活用について議論

<http://atdd-frm.umin.jp/2017/slide/2-3.pdf>

<https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/LawsEnforcedbyFDA/SignificantAmendmentstotheFDCAAct/21stCenturyCuresAct/default.htm>

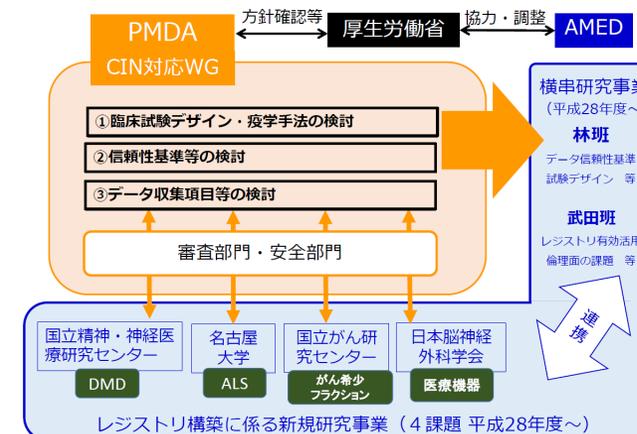
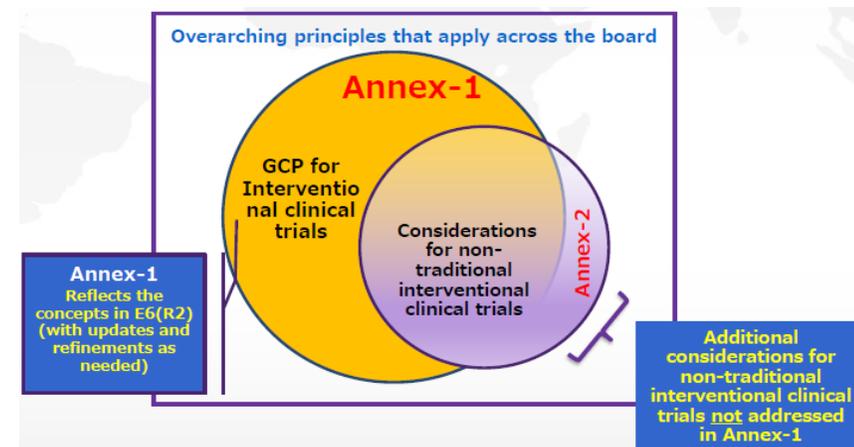
<http://www.fda.gov/oc/2017/01/25/2017-01-25-fda-laws/publ255/PLAW-114publ255.pdf>

営利目的での利用はご遠慮ください



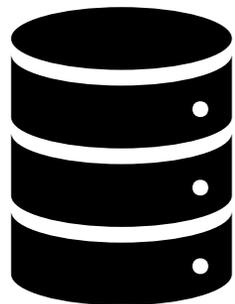
ICH Reflection on “GCP Renovation”: Modernization of ICH E8 and Subsequent Renovation of ICH E6

January 2017



やりたいこと

RWD



Patient registry

Electronic health records

Clinical trial DB

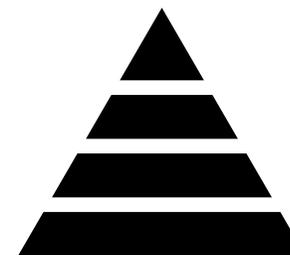
Others (e.g., mobile apps)

Data quality fit for purpose
(relevance and reliability)

Statistical analysis



RW-**Evidence**



Regulatory decision making

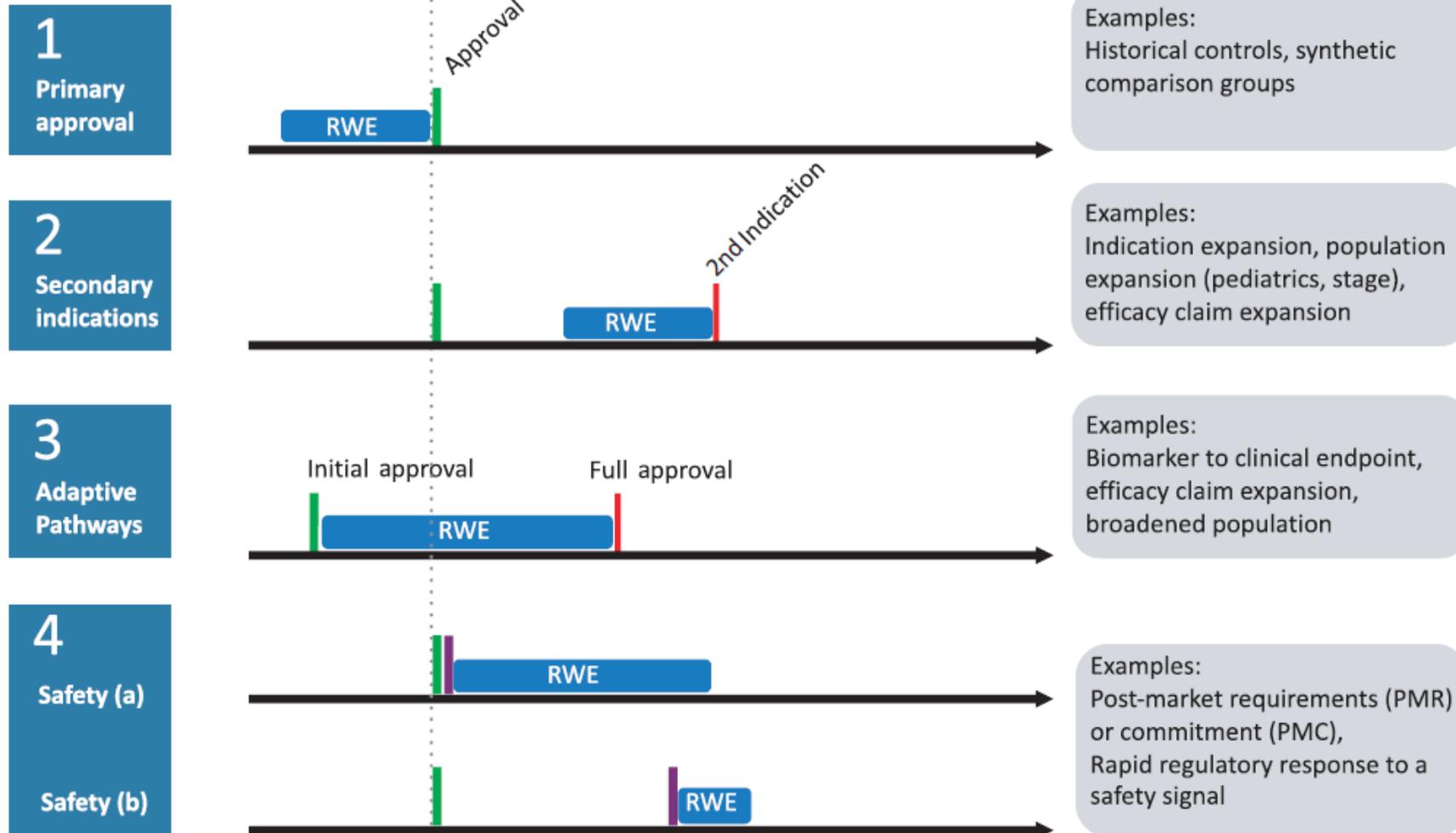
Clinical decision making

Hypothesis generation

医療RWDの活用 : How and When



医療RWDの活用 : How and When

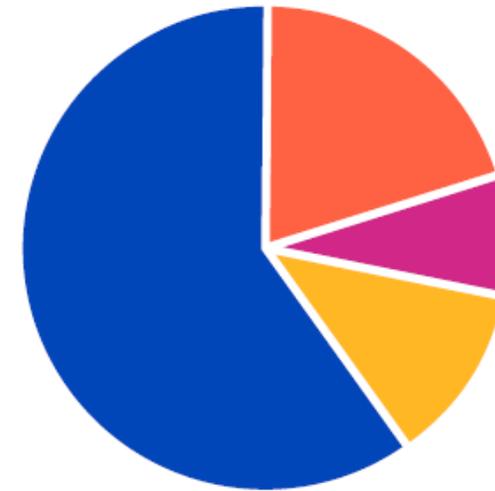


1 in 2

of 2019 approved FDA submissions for new drugs and biologics included a real-world evidence study.

In 2019, **49 percent** of FDA-approved NDAs and BLAs included an RWE study. In 2020, that figure jumped to **75 percent**.¹ 

How RWE studies informed FDA decisions²



12%

Substantive evidence

60%

Supportive evidence

20%

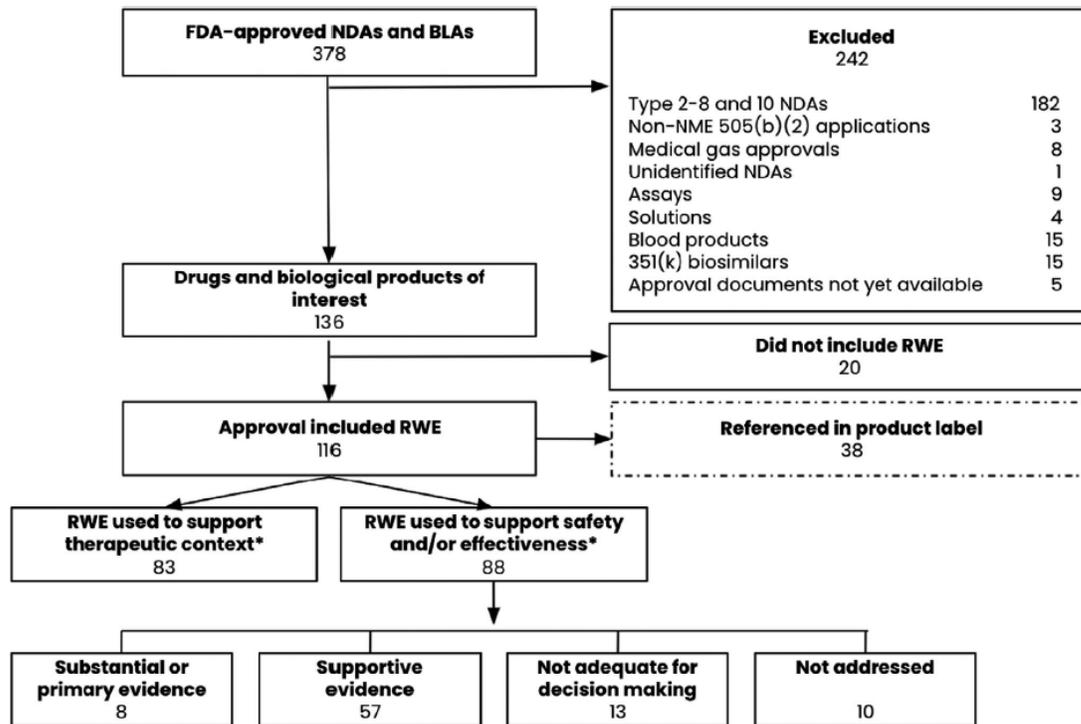
Inconclusive

8%

Not addressed

2019/01~2021/06の承認薬調査

RWEが使われた88件のうち74% (57+8)がsubstantial/supportive evidenceと位置づけ



* Not mutually exclusive

Figure 1 Inclusion of FDA-approved NDAs and BLAs between January 2019 and June 2021. BLA, biologics license application; FDA, US Food and Drug Administration; NDA, new drug application; NME, new molecular entity; RWE, real-world evidence.

Table 3 Observed intended use of RWE in included NDAs/BLAs, January 2019 to June 2021

Included NDAs and BLAs	2019 n = 51 approvals	2020 n = 59 approvals	2021 through June 30 n = 26 approvals	Total n = 136 approvals
Incorporated RWE for any purpose	38 (75%)	53 (90%)	25 (96%)	116 (85%)
Used RWE to provide therapeutic context	25 (49%)	36 (61%)	22 (85%)	83 (61%)
Used RWE to support safety and/or effectiveness	27 (53%)	46 (78%)	15 (58%)	88 (65%)
Safety only	17 (33%)	21 (36%)	5 (19%)	43 (32%)
Effectiveness only	7 (14%)	6 (10%)	2 (8%)	15 (11%)
Safety and effectiveness	3 (6%)	19 (32%)	8 (31%)	30 (22%)

Categories are not mutually exclusive.

BLA, biologics license application; NDA, new drug application; RWE, real-world evidence.

Table 4 Observed FDA use of applicant-submitted RWE in considered approvals, January 2019 to June 2021

FDA's use of RWE	2019 n = 27 approvals	2020 n = 46 approvals	2021 through June 30 n = 15 approvals	Total n = 88 approvals
Substantial or primary evidence	3 (11%)	4 (9%)	1 (7%)	8 (9%)
Supportive evidence	16 (59%)	30 (65%)	11 (73%)	57 (65%)
Not adequate for decision making	6 (22%)	4 (9%)	3 (20%)	13 (15%)
RWE studies that FDA did not address	2 (7%)	8 (17%)	0 (0%)	10 (11%)

FDA, US Food and Drug Administration; RWE, real-world evidence.

Table 3（右上表）の“therapeutic context”とは対象疾患の新規罹患率・累積罹患数、標準治療に関する情報を把握する目的を指す

商用利用可能なデータベース（米国）

公的機関が構築/提供するもの

- SEER-Medicare DB, NCDB (National Cancer DB)、FDAの申請データ など

企業や団体が構築/提供するもの

medidata
Synthetic Control
Database™

flatiron

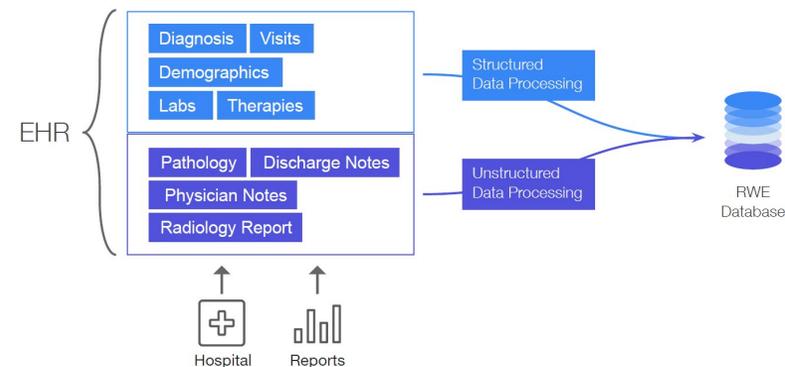
COTA

AETION

syapse

ClinicalStudy
DataRequest.com

**Project Data
Sphere**



適応拡大の例

FDA Approval Summary: Palbociclib for Male Patients with Metastatic Breast Cancer

Suparna Wedam¹, Lola Fashoyin-Aje¹, Erik Bloomquist¹, Shenghui Tang¹, Rajeshwari Sridhara¹, Kirsten B. Goldberg², Marc R. Theoret^{1,2}, Laleh Amiri-Kordestani¹, Richard Pazdur^{1,2}, and Julia A. Beaver¹

palbociclibの適応拡大 (2019/4) : 男性乳がん

– GCP準拠でないRWDで確認された抗腫瘍効果（奏効割合）に基づき有効性を確認

<i>Studies to Support Efficacy</i>								
Real-World Analysis of Males Treated for Metastatic Breast Cancer in the US (Flatiron Health)	NA	Detailed retrospective male patient information from electronic health records (EHRs)	NA	Real world treatment response	NA	25 with palbociclib therapy and 34 with endocrine therapy alone	Males with HR-positive, HER2-negative metastatic breast cancer	NA
<i>Other Study</i>								
A5481097 (Study 1097, "IQVIA")	NA	Retrospective analysis of claims data	NA	NA	NA		Male patients with metastatic breast cancer	NA

外部対照群の例

Manufacturer/ Product	RWE		FDA'S DECISION ON THE RWE STUDY/STUDIES			RWE	
	Submitted in support of	Included in FDA-defined safety population	Substantial evidence	Supportive evidence	Inconclusive	Submission type	Referenced in package insert
Janssen BALVERSA™ (erdafitinib)	Effectiveness				●	Standard of care external control arm	
Daiichi Sankyo ENHERTU® (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki)	Effectiveness				●	Natural history external control arm	
Genentech ROZLYTREK® (entrectinib)	Effectiveness				●	Standard of care external control arm	
Karyopharm Therapeutics XPOVIO® (selinexor)	Effectiveness				●	Natural history external control arm	
Global Alliance for TB Drug Development PRETOMANID	Effectiveness		●			External control arm Literature	●

				FDA		EMA		NMPA
				Approval	Label Expansion	Conditional Approval	Approval	Label Expansion
Pragmatic	Janssen	Invega sustenna	Schizophrenia		✓ (2018)			
External Comparators	Merck Serono/ Pfizer	Bavencio	Metastatic merkel cell carcinoma	✓ (2017) Accelerated*		✓ (2017)		
	Biomarin	Brineura	Infantile batten disease	✓ (2017)			✓ (2017)	
	Gilead/Kite	Yescarta	Diffuse large B-cell lymphoma	✓ (2017)			✓ (2018)	
	Novartis	Kymriah	Diffuse large B-cell lymphoma				✓ (2018)	
	Fresenius	Omegaven	Parenteral nutrition-associated cholestasis	✓ (2018)				
Amgen	Blinicyto	B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in 1st / 2nd complete remission with MRD ≥ 0.1%		✓ (2018)			✓ (2019)	

発表者が関わったCIN事業

AMED大津班 (~2019)

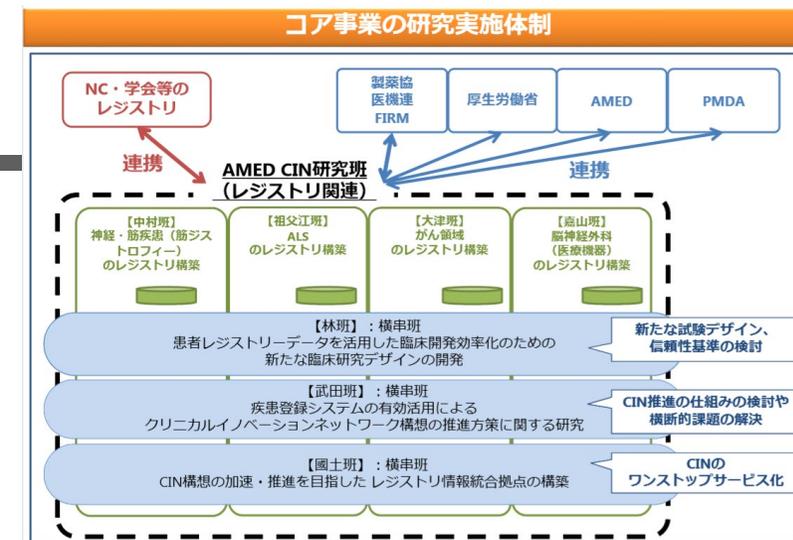
- SCRUM-Japan registryを構築
- 数社の承認申請案件に関与

AMED林班 (~2019)

- 患者レジストリデータを 医薬品等の承認申請資料等として活用する場合における データの信頼性担保に関する提言 (2019)
- 患者レジストリデータを利用する臨床開発における注意すべき統計学的事項 (2019)

AMED柴田班 (2019~2022)

- RCTの実施が困難な疾患領域で実施される新規承認・適応拡大を目的とした臨床試験でRWDを活用する際の統計的留意事項に関する文書を分担執筆



本日のお話

背景

- コスト削減・効率化を目的にRWD活用に向けた議論が盛ん
- FDA承認事例の約7割は「良い」意味でRWDを活用している
(ただし、substantial evidenceと位置づけられた事例は僅か)

目的

- 「希少がんに対する臨床試験」の「外部対照群」に活用目的を限定
- 以下について私が知っていることを共有
 - 近年の動向
 - RWDを二次利用する研究の課題



アウトライン

希少がん開発でのRWD/RWE活用

単群 + 外部対照 (synthetic control)

RCT + 外部対照 (hybrid control)

がん領域の希少集団は2種類

(1) 希少がん

- もともと罹患数の少ないがん種
 - 肉腫など
- 定義： 10万人中6人以下（あるいは6人未満）

(2) 希少フラクション

- 希少な遺伝子異常を有する集団
 - ALK融合遺伝子を有する肺がん など
- 罹患数の多いがん種でも該当患者が存在

希少フラクションを見つけるための検査

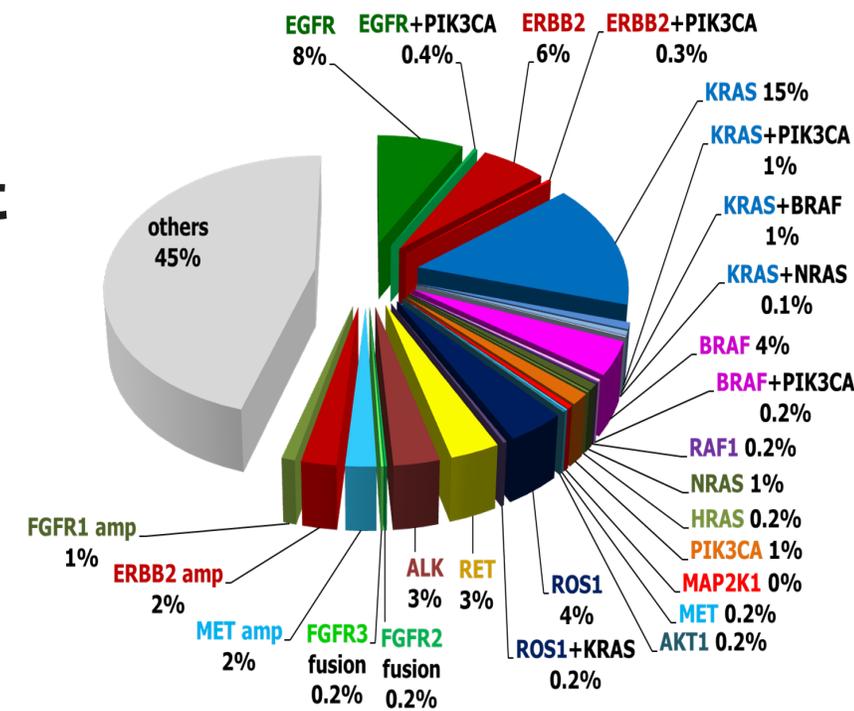
薬剤の効果が強い（と期待される）集団を同定するための検査

- 薬剤と1:1対応のCoDX
- 希少でない場合もある（例：肺がんのEGFR変異など）

NSCLCの遺伝子異常 @LC-SCRUM

カスタム遺伝子パネル検査が登場し、
複数の遺伝子異常が一度に調べられるようになった

- 2019年から保険適用がスタート



Substantial evidenceとは？

21 U.S. Code § 355 (d) Grounds for refusing application; approval of application; “substantial evidence” defined

...the term “substantial evidence” means **evidence consisting of adequate and well-controlled investigations**, including clinical investigations, ...

...If the [FDA] Secretary determines, based on relevant science, that **data from one adequate and well-controlled clinical investigation and confirmatory evidence (obtained prior to or after such investigation) are sufficient** to establish effectiveness, the [FDA] Secretary may consider such data and evidence to constitute substantial evidence for purposes of the preceding sentence.

「FDAは2つのpivotal studiesを要求」の根拠

– 実際には単一の臨床試験に基づき承認されることもある

Adequate and well-controlled (AWC) studies

(1) 研究目的・方法の事前規定

(2) 比較可能性の担保

– プラセボ対照 / 無治療対照 / 実薬対照 / 過去対照

(3) 妥当な患者選択

(4) 妥当な割付手法の使用

(5)-(6) 評価に値するデータの収集（必要に応じblinding）

(7) 適切な統計手法による解析

※ 対照群を設定していない試験は含まれない

FDA承認：2つのタイプ

迅速承認 (accelerated approval)

- Unmet medical needsの大きな疾患・薬剤を早く市場に出す仕組み (1992年～現在)
- AWC studyが必要
 - primary endpointはtrue endpoint以外のsurrogate endpoint等で良い
- 承認条件 (通常は追加の臨床研究成果の提出) を満たさないと通常承認に至らない

通常承認 (regular approval)

- 有効性に関する承認条件が付与されない承認の枠組み (安全性に関して市販後調査が求められる場合はある)





**希少集団に対する承認を目指すとき、
どういった試験デザインが望ましいのか？**



希少がんに対する伝統的な臨床試験デザイン

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン (PMDA)

- 検証的位置付けの**比較試験の実施は困難**
- **単群の第II相試験**で評価する場合も考えられる
- **ヒストリカルデータと比較**した上で臨床的有用性を説明することが重要

国際誌のレビュー

Billingham L, Lancet Oncol 2016. / Bogaerts J, Eur J Cancer 2015.

- **Single-arm trials** (i.e., **use of external controls**) rather than RCT
- **Compromise of the statistical design** (α error / power)
 - 例えば $\alpha=10\%$ ・検出力70%など
- 他にadaptive design, master protocolなど

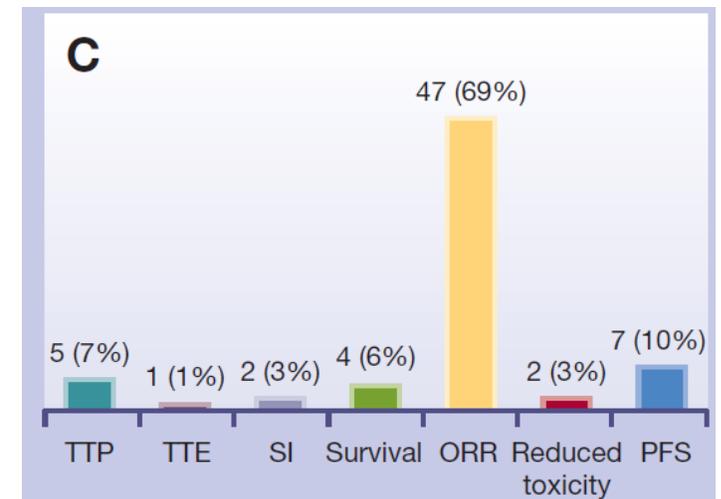
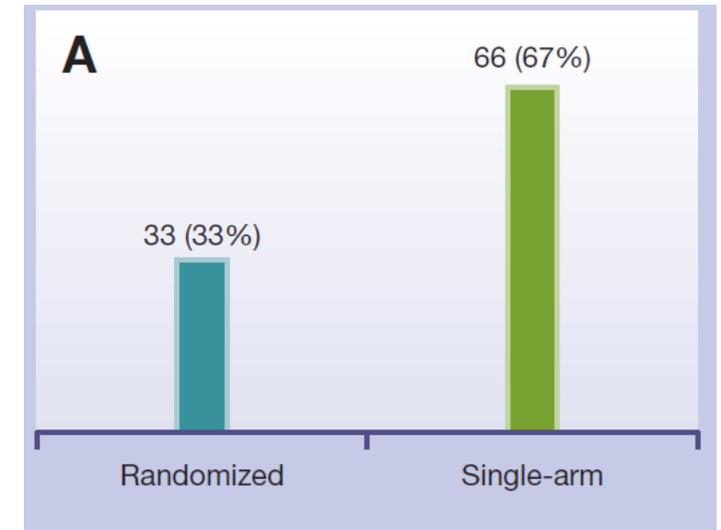
FDA database research

Target indications/trials in 1987-2011

- Six or less per 100,000 people per year
- 45 approved drugs for 68 indications
- **99 trials** that supported the approvals

Results

- **33% were RCTs** (median SS: 301 pts)
- **67% were single-arm trials** (median SS: 54 pts)
- The most common primary endpoint was **ORR (69%)**
- The results were consistent in a more rare entity



Incidence rate (number of new cases per 100,000 per year)	Number of trials	Median sample size (number of patients enrolled)	Percentage of trials using response rate as primary endpoint	Percentage of trials that were randomized
≤1	20	73	75	30
≤2	48	74	85	23
≤3	54	78	80	26
≤4	68	74	79	25
≤5	71	74	79	25
≤6	99	94	73	33



Questions to discuss

Q1. 希少がんのsubstantial evidenceをどうやって作る？

(1) Nが少なくてもRCTを実施すべき？

(2) 外部対照と比較する単群試験

first in class / 適応拡大？ high unmet needs (スピード感)

Q2. 単群試験で注意すべきことは？

OSがprimary endpoint？ 「外部」対照：それはどこから？

CoDXの開発？



希少集団では α/β を緩めたRCT or 単群試験
が実施されている

もっと効率の良いアプローチはないのか？



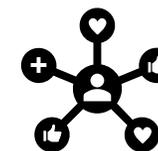
医療RWDの種類



EHR DB



Registry DB

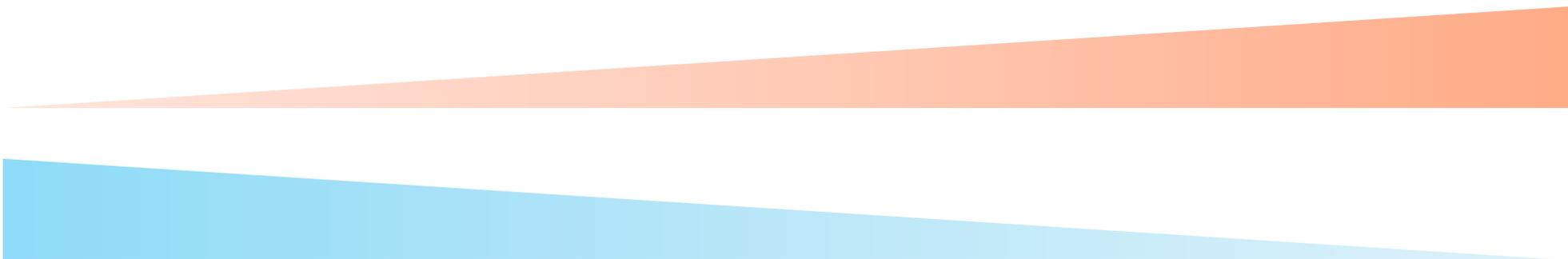


Clinical trial DB

Claim DB

Quality
control

Sample size



RWDは多種多様

Claim DB

診療報酬請求（レセプト）DB、DPC、調剤DBなど

EHR / EMR

診療情報（紙カルテ、電子カルテ）など

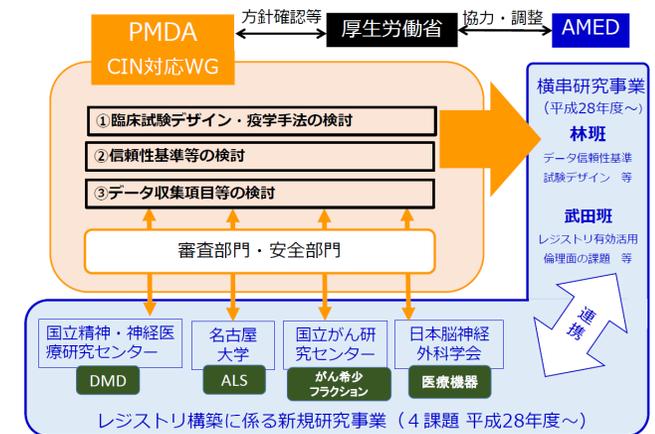
Patient registry

疾患登録DB、遺伝子スクリーニングDBなど

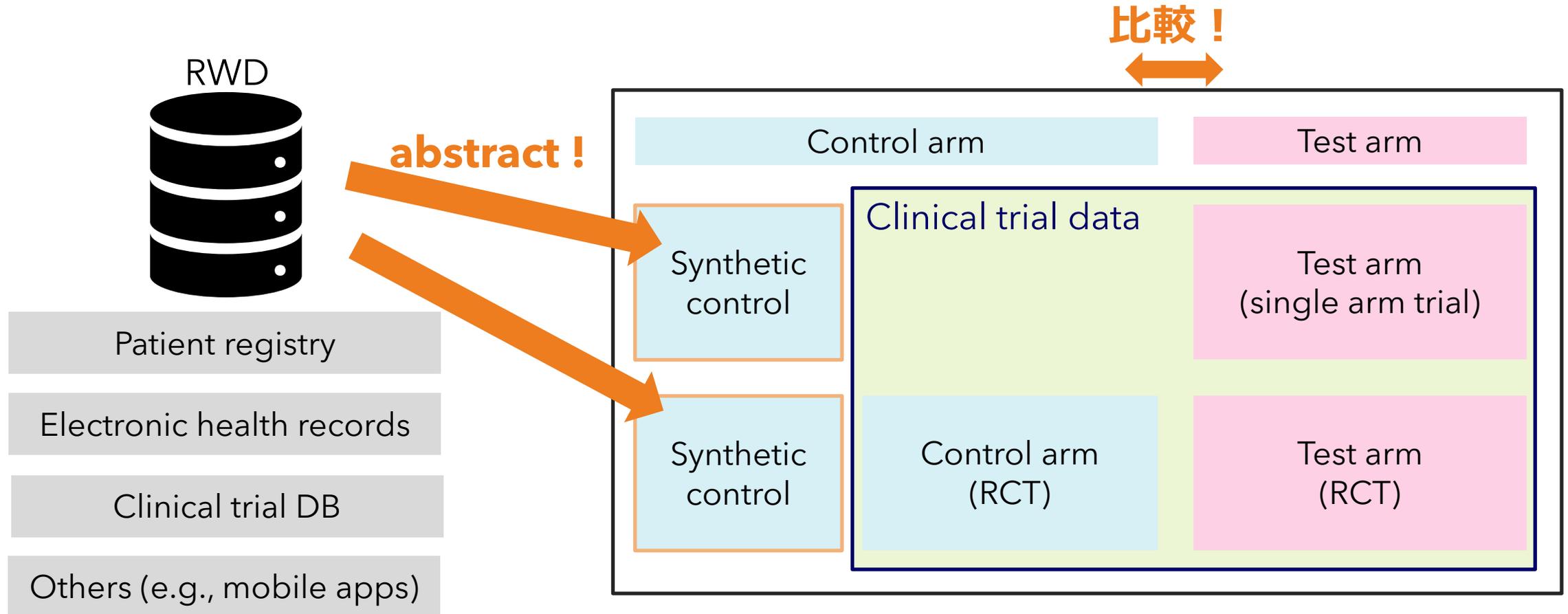
Clinical trial DB



MEDS (Medidata Enterprise Data Store)



Synthetic controlとは？



Synthetic controlを用いる動機

(1) RCTが実施困難な希少集団における単群試験

- 単群試験の外部対照に関する**科学性の向上**
- 承認要件が緩和されるなら**コストダウン**に繋がるかもしれない

(2) RCTが実施できる集団

- 対照群の一部を外部データに置き換えられるなら**コストダウン**
- RWDからRCTの結果を再現する取り組みも行われている



RCT DUPLICATE

Randomized Controlled Trials Duplicated Using Prospective Longitudinal Insurance Claims:
Applying Techniques of Epidemiology

Effectiveness research with Real World Data to support FDA's regulatory decision making: A Real World Evidence demonstration project

Funded by FDA

Predicting findings of ongoing Phase 4 RCTs with Real World Data analyses: An assessment to support FDA's regulatory decision making

Funded by FDA

アウトライン

希少がん開発でのRWD/RWE活用

単群 + 外部対照 (synthetic control)

RCT + 外部対照 (hybrid control)

Synthetic controlは意味のある対照群か？

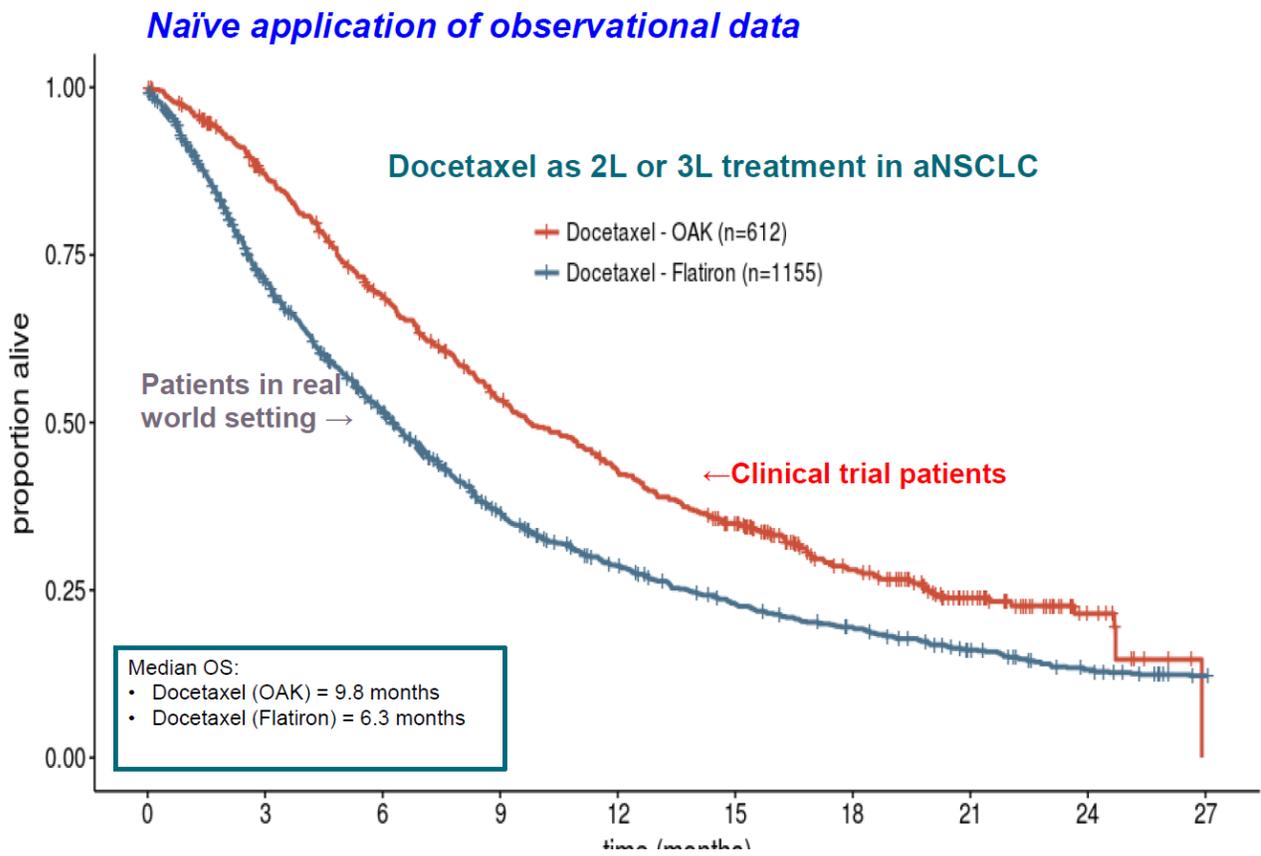
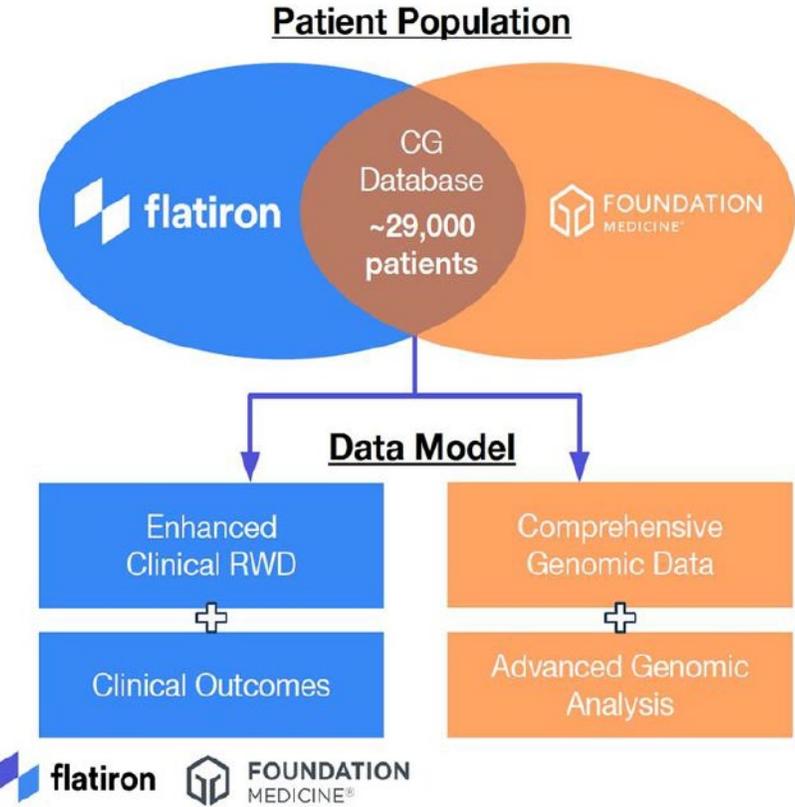
Trial	Line	Histology	Comparison
CM017	2nd	SQ	Doc (n=135) vs Nivo
CM057	2nd	NSQ	Doc (n=290) vs Nivo
KN010	2nd	Both	Doc (n=343) vs Pembro
POLAR	2nd	Both	Doc (n=143) vs Atezo
OAK	2nd	Both	Doc (n=425) vs Atezo
KN021	1st	NSQ	Chemo vs Chemo+Pembro
KN024	1st	NSQ	Chemo vs Pembro
CM026	1st	Both	Chemo vs Nivo
KN189	1st	NSQ	PEM-based Chemo+PLB→PEM+PLB vs PEM-based Chemo+Pembro→PEM+Pembro
KN407	1st	SQ	CP/CnP+PLB vs CP/CnP+Pembro
KN042	1st	Both	Chemo vs Pembro
IMP130	1st	NSQ	CnP vs CnP+Atezo→Atezo
IMP131	1st	SQ	CnP vs CP+Atezo→Atezo vs CnP+Atezo→Atezo
IMP150	1st	NSQ	CP+Bev→Bev vs CP+Bev+Atezo→Bev+Atezo vs CP+Atezo→Atezo
CM227	1st	Both	Chemo vs Nivo+Ipi Chemo vs Nivo

2nd-lineのRCTは
すべてドセタキセル対照
(合計1336名)



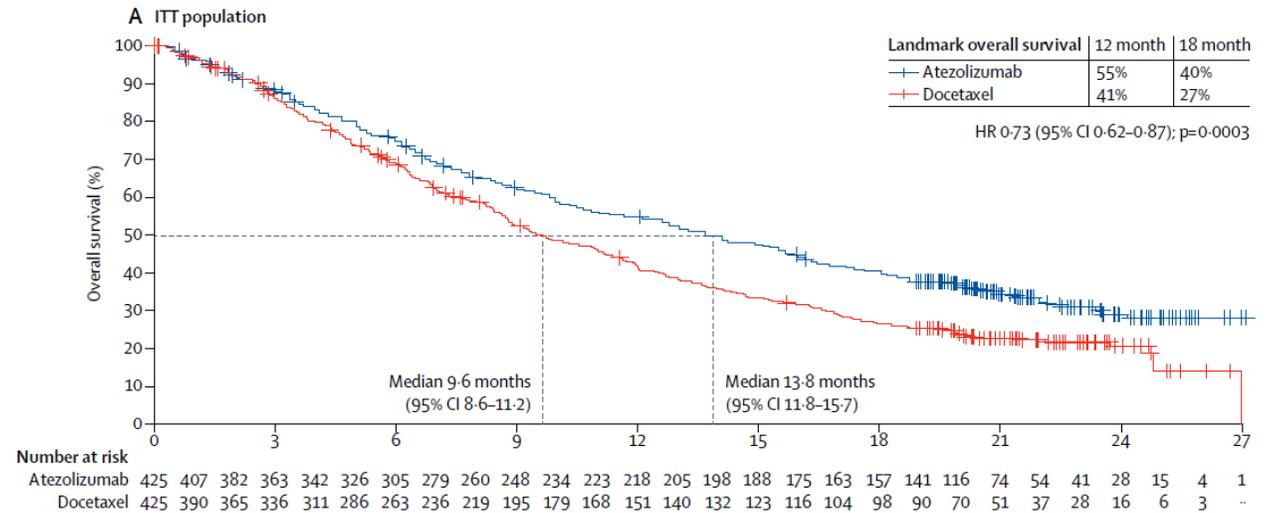
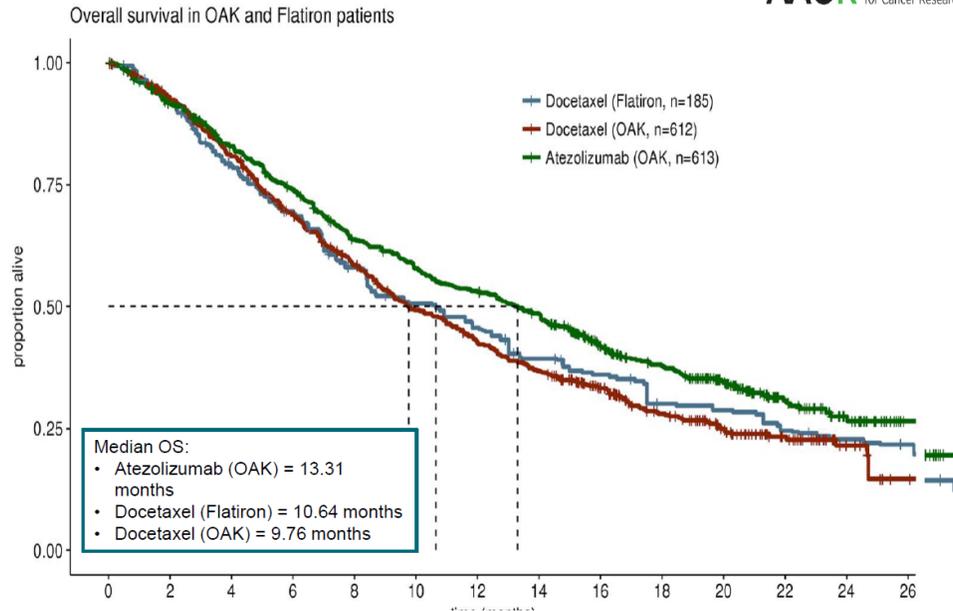
妥当なsynthetic controlがあれば
対照群の対象数を削減できるかもしれない

docetaxel投与例データの抽出 @flatiron-FMI database



External control with propensity score weighting on matched population replicates RCT control arm

2018 AAGR American Association for Cancer Research



※ OAKは1225例がランダム化されたが、主論文では最初に登録された850例をITT集団とした解析が報告されている
 ※ OAKはクロスオーバー禁止

傾向スコアマッチングを用いてRCTの対照群と予後が同等な集団を抽出

※ 音声のみ

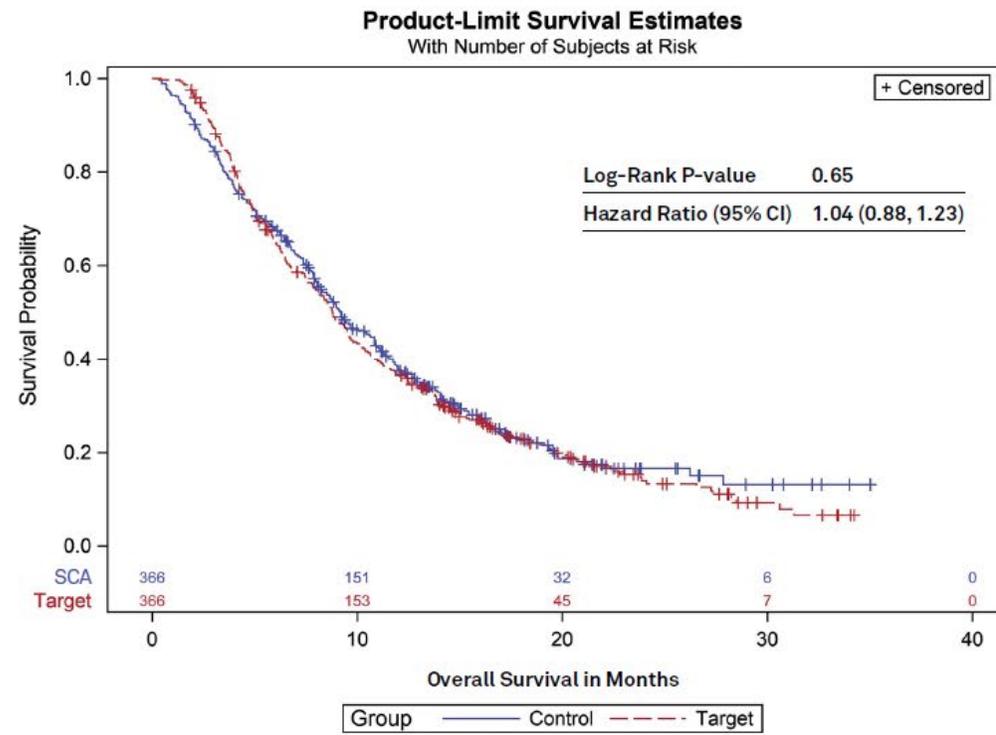
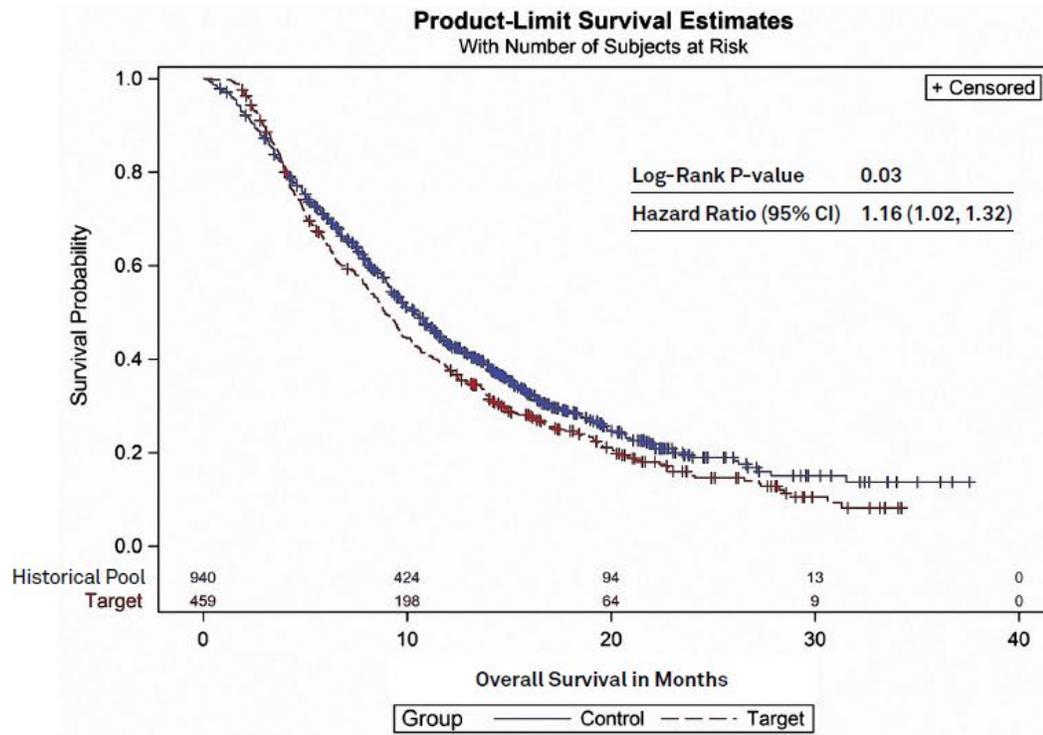
https://webcast.aacr.org/console/player/38938?mediaType=audio&&crd_fl=0&ssmsrq=1560771224088&ctms=5000&csmsrq=5221

営利目的でのご利用はご遠慮ください

■ 複数のデータベースで同様の検討が行われている

- **Medidata** Enterprise Data Store & Project Data Sphere
(左図 : マッチング前、右図 : マッチング後)
- ASCO Cancer LinQ
- FDA clinical trial database などなど

Overall Survival in SCA is Similar to Target Randomized Control



Collaboration project in lung cancer

JAMA | Original Investigation

Association of Patient Characteristics and Tumor Genomics With Clinical Outcomes Among Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Using a Clinicogenomic Database

Gaurav Singal, MD; Peter G. Miller, MD, PhD; Vineeta Agarwala, MD, PhD; Gerald Li, PhD; Gaurav Kaushik, PhD; Daniel Backenroth, PhD; Anala Gossai, PhD, MPH; Garrett M. Frampton, PhD; Aracelis Z. Torres, PhD, MPH; Erik M. Lehnert, PhD; David Bourque, BS; Claire O'Connell, BS; Bryan Bowser, BS; Thomas Caron, BS; Ezra Baydur, BS; Kathi Seidl-Rathkopf, PhD; Ivan Ivanov, MS; Garrett Alpha-Cobb, PhD; Ameet Guria, BS; Jie He, PhD; Shannon Frank, BS; Allen C. Nunnally, JD; Mark Bailey, MS; Ann Jaskiw, BS; Dana Feuchtbaum, BS, MBA; Nathan Nussbaum, MD; Amy P. Abernethy, MD, PhD; Vincent A. Miller, MD

Original Article

Real-World Progression, Treatment, and Survival Outcomes During Rapid Adoption of Immunotherapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

Sean Khozin, MD, MPH¹; Rebecca A. Miksad, MD, MPH^{1,2}; Johan Adam²; Mariel Boyd²; Nicholas R. Brown²; Anala Gossai, PhD, MPH²; Irene Kaganman, PhD²; Deborah Kuk, ScM²; Jillian M. Rockland, MPH²; Richard Pazdur, MD¹; Aracelis Z. Torres, PhD, MPH²; Jizu Zhi, MS, PhD¹; and Amy P. Abernethy, MD, PhD^{1,2}

original report

Characterizing the Feasibility and Performance of Real-World Tumor Progression End Points and Their Association With Overall Survival in a Large Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Data Set

Sandra D. Griffith, PhD¹; Rebecca A. Miksad, MD, MPH¹; Geoff Calkins¹; Paul You, MPH¹; Nicole G. Lipitz¹; Ariel B. Bourla, MD, PhD¹; Erin Williams¹; Daniel J. George, MD²; Deborah Schrag, MD^{3,4}; Sean Khozin, MD, MPH²; William B. Capra, PhD²; Michael D. Taylor, PhD, PharmD²; and Amy P. Abernethy, MD, PhD¹

Article Type: Articles

Using Electronic Health Records to Derive Control Arms for Early Phase Single-Arm Lung Cancer Trials: Proof-of-Concept in Randomized Controlled Trials

Gillis Carrigan¹ PhD, Samuel Whipple¹ MSPH, William B. Capra¹ PhD, Michael D. Taylor¹ PharmD PhD, Jeffrey S. Brown² PhD, Michael Lu¹ PharmD, Brandon Arnieri MS¹, Ryan Copping¹ BSc (Hons), Kenneth J. Rothman⁴ DrPH

flatironと同様のサービスを展開する企業/団体（抜粋）

EMRから抽出したDB

COTA **AETION** **syapse**

Clinical trialの統合DB

medidata
Synthetic Control
Database™

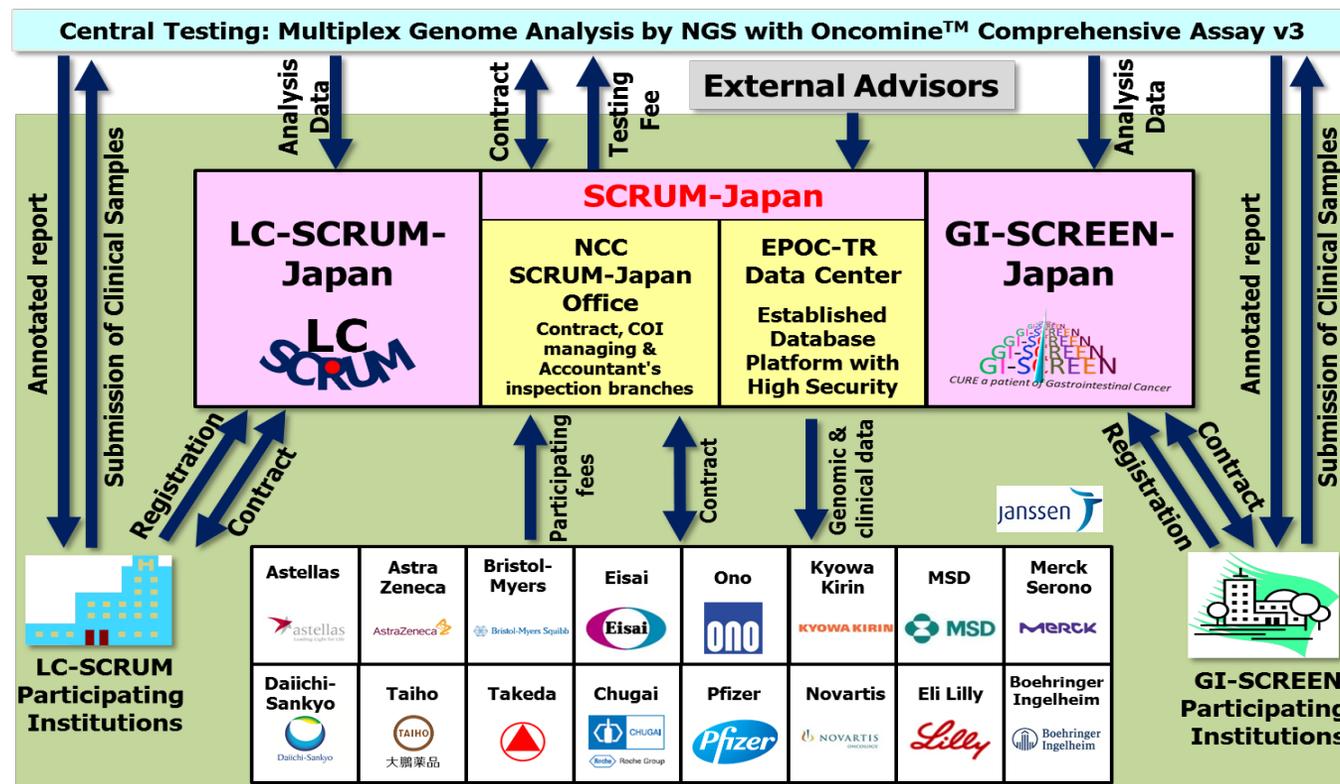
ClinicalStudy
DataRequest.com

国内の企業・団体

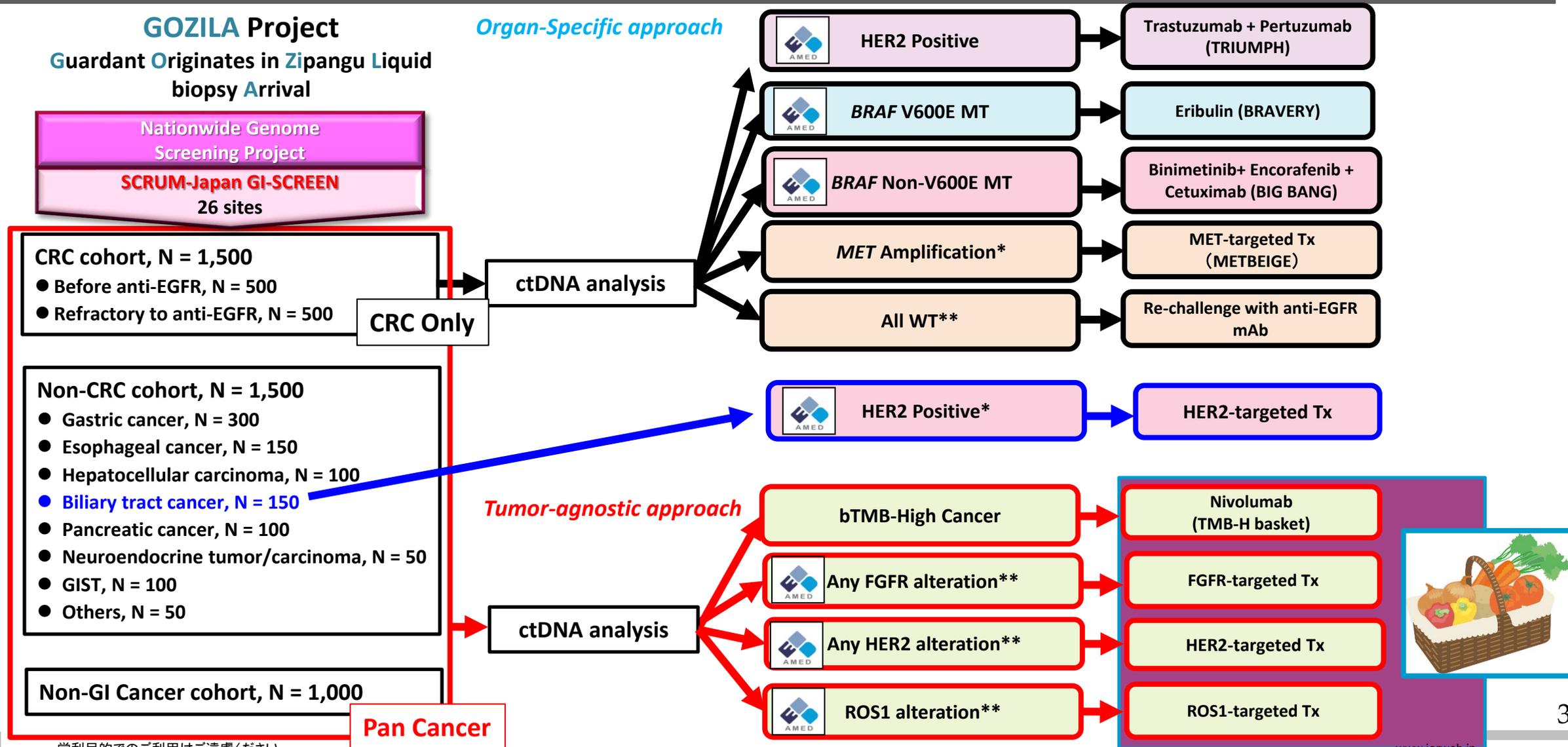
- 株式会社JMDC / リアルワールドデータ株式会社 / メディカルデータビジョン株式会社 / 新医療リアルワールドデータ研究機構株式会社（PRiME-R）

SCRUM-Japan project

- A nationwide genomic screening platform targeting lung and GI cancers**
- collaborating with **17 pharma and more than 240 hospitals in Japan**
- Japanese governmental organizations (termed AMED and PMDA) are also our partner
- A high quality multiplex cancer panel (**NGS panel**) is used in **CLIA-certified Japan/US labo**



Umbrella & Basket trials @SCRUM



Example: TRIUMPH trial (approved in 2022??)

Nationwide Cancer Genome Screening

SCRUM-Japan GI-SCREEN

20 participating centers

TRIUMPH study
7 participating centers

HER2 amplified CRC screened in SCRUM-Japan
(*HER2 ≥ 4 copies*)

13 non-participating centers

HER2 amplified CRC screened in SCRUM-Japan
(*HER2 ≥ 4 copies*)

Primary endpoint: ORR (threshold: 5%, expected: 30%)
 Sample size: 18 (one-sided α : 2.5%, power: 80%)
 When accrual is rapid, sample size will be increased to 25 (90% power)

Central labo

HER2
IHC
HER2
ISH

TRIUMPH study

Investigational regimen

Natural history data
(internal control)

eligible

HER2 positive

ineligible

out of study
for any reasons

SCRUM-Japan Registry

Natural history data
(external control)

Registry

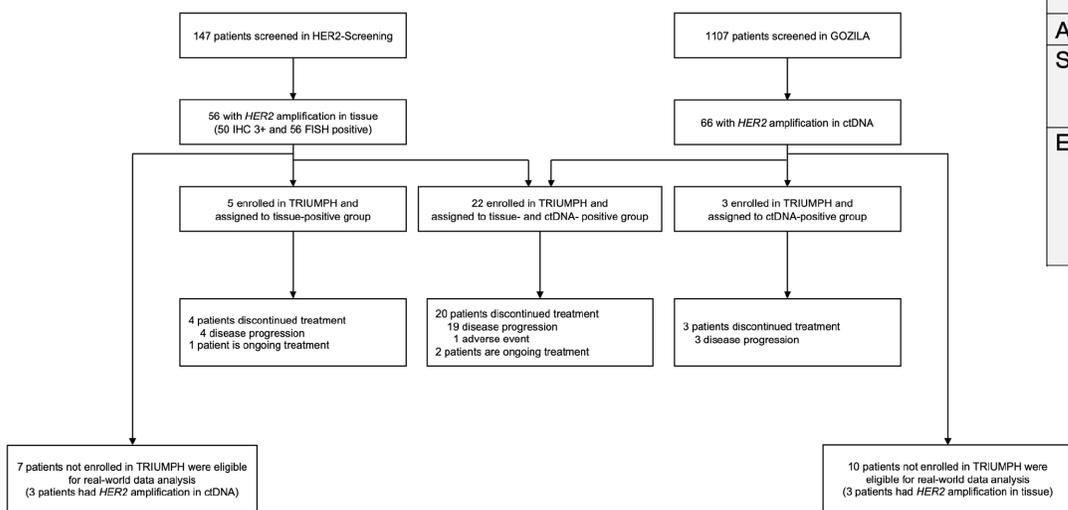
Supplemental analyses in TRIUMPH project

Compare ORR/PFS/OS in TRIUMPH with those in RWD:

Source 1: SCRUM-Japan registry DB (analysis: NCCHE)

Source 2: MyPathway (analysis: Genentech/Chugai)

Source 3: flatiron DB (analysis: Genentech/Chugai)



	Tissue-positive (n=27)	ctDNA-positive (n=25)	SCRUM-Japan Registry (n=14)
Age (years)	58 (26–80)	55 (26–80)	59.5 (25–75)
Sex			
Male	11 (41%)	13 (52%)	6 (43%)
Female	16 (59%)	12 (48%)	8 (57%)
ECOG performance status			
0	15 (56%)	14 (56%)	5 (36%)
1	12 (44%)	11 (44%)	3 (21%)
2	0	0	1 (7%)
Unknown	0	0	5 (36%)

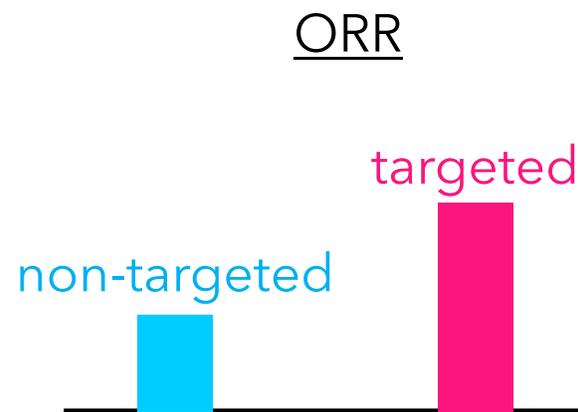
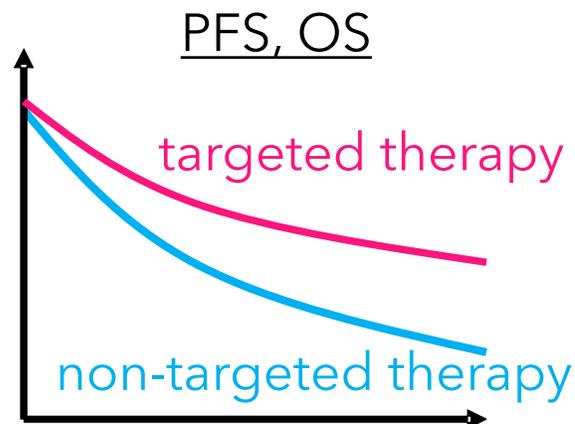
	Tissue-positive (n=27)	ctDNA-positive (n=25)	SCRUM-Japan Registry (n=13)
Complete response	1 (4%)	1 (4%)	0
Partial response	7 (26%)	6 (24%)	0

患者レジストリを対照群で活用するイメージ

使用するデータ

- 治験データ（『**精密な**』患者背景・投与・有効性データ）
 - GCP準拠なので質の問題は最小化されている
- レジストリデータ（『**粗雑な**』患者背景・投与・有効性データ）
 - 雑なSDV・データクリーニングによる質の低下
 - 質の担保以前に、（他院紹介・転院等で）データが存在しない場合もある

得られる結果のイメージ



RCTじゃないことによる問題

交絡

- SCは臨床試験と同じ患者背景でない
- 何らかの方法で交絡の影響を調整しないと正しい治療効果は分からない

blinding

- 結果が分かってしまうことによる問題（選択バイアス・情報バイアス）

その他

- 治療内容に細かな差異があるかも
- 中間事象後のデータ収集法 など

blinatumomab for refractory/relapsed ALL

適応症：成人前駆B細胞急性リンパ性白血病

- 2本のphase2でaccelerated approval @FDA (2014)
 - primary endpointは寛解割合 (%CR/CRh)
 - 206 trial (2010~, 20mo): 寛解割合 = 69% (n=36) > 閾値10%
 - 211 trial (2012~, 21mo): 寛解割合 = 43% (n=189) > **閾値30%**
 - 2013年までにfast track, orphan drug, breakthrough therapyに指定
- **規制当局 (FDA/EMA) からの指摘**
 - **pivotal試験の211 trialの閾値30%は実在するデータを反映しているか？**
 - **メタアナリシス等の手法で閾値30%の妥当性について検討すべき**
 - **regular (full) approvalにはOSの比較結果が不可欠**
- Amgen社の対応
 - 6つの公的研究グループ (5つのhigh volume施設を含む) と契約
 - 大規模な過去対照 (匿名化済み) データを収集

過去対照データを用いた検討

収集データ： n=1139

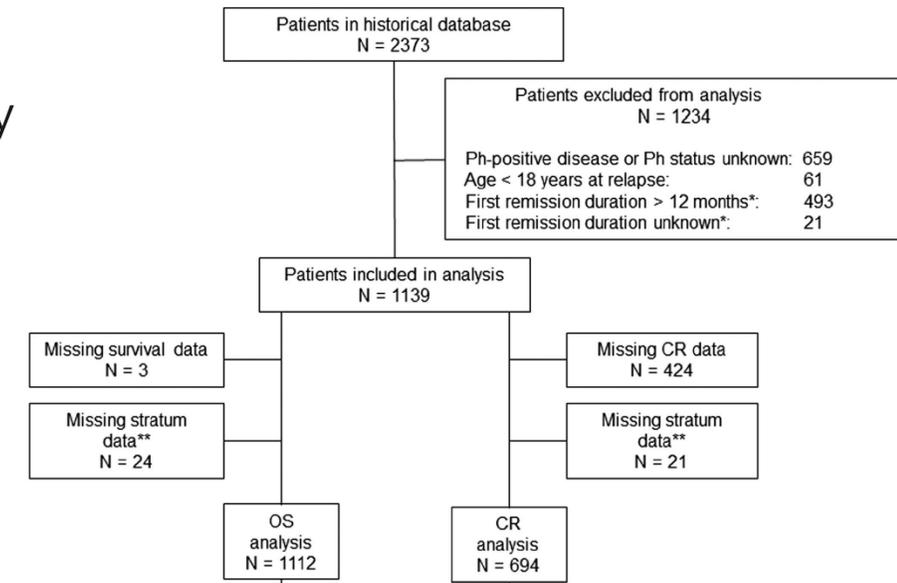
- 適格規準は206/211 trialと概ね同じ、全員salvage therapy
- 寛解割合の解析対象： n=694 (**400例以上が欠測**)
- OSの解析対象： n=1112

閾値の妥当性

- 患者背景（年齢と前治療）を211 trialに合わせる
 - 寛解割合 = 24% [20%-27%]
 - FDAからは他の背景因子も揃えるよう要請あり
- 値が大きく変わらなかったため、「閾値30%は妥当」との結論

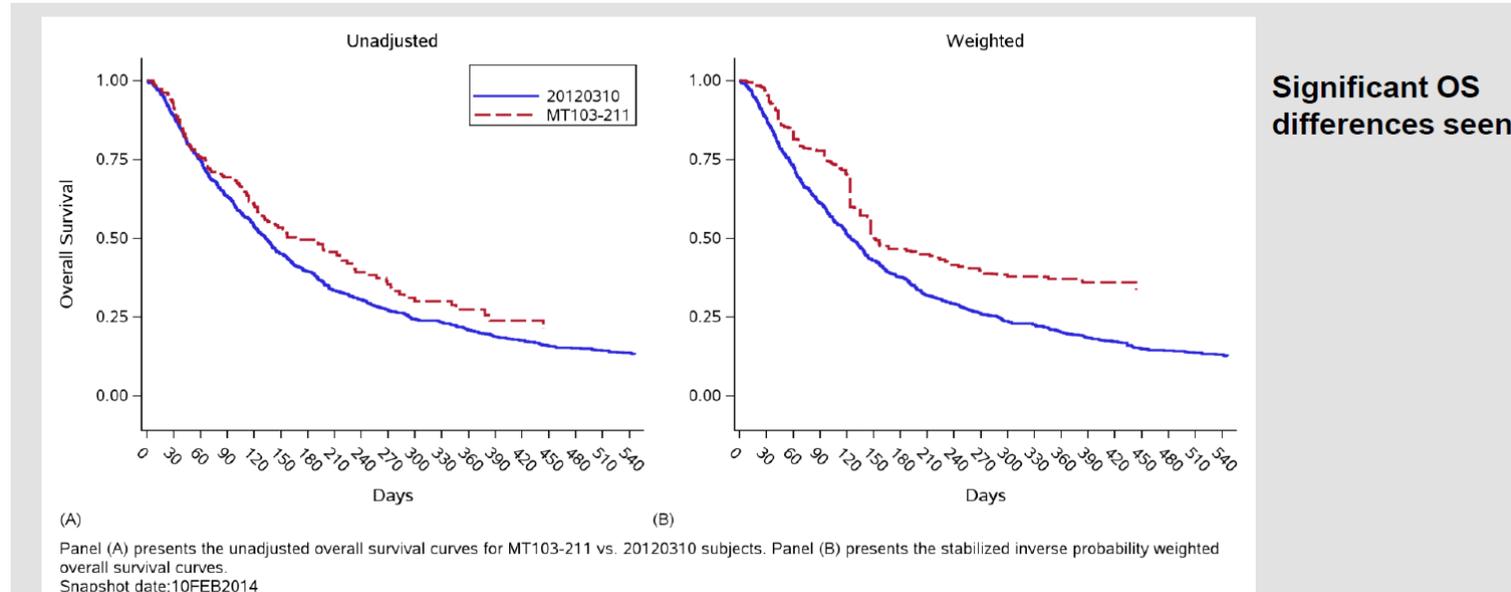
OSの解析

- 傾向スコアを用いて交絡を調整



過去対照データを用いた検討 (cont'd)

傾向スコア調整前 (左図)、調整後 (右図)



– HR by IPTW: 0.54 [95%CI, 0.40-0.73]

FDAもEMAも外部対照を用いた検討結果にsupportiveだった

Supportive comments by FDA / EMA

Accelerated approval @FDA

Statistical Review

*This review finds the **Applicant's historical studies to be supportive** of the complete remission rate not exceeding 30% in relapsed/refractory ALL subjects*

Conditional approval @EMA

Assessment Report (CHMP/469312/2015)

*Based on the observed efficacy and these additional analyses, **a clinical benefit for blinatumomab can be considered established**, but a confirmation from a phase III comparative study is needed in order to better quantify the magnitude of the effect in particular with respect to time related endpoints.*

迅速承認後の動向

phase 3に基づきFDAでregular approval (2017)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia

Hagop Kantarjian, M.D., Anthony Stein, M.D., Nicola Gökbüget, M.D., Adele K. Fielding, M.B., B.S., Ph.D., Andre C. Schuh, M.D.,

FDA Grants Full Approval for BLINCYTO® (blinatumomab) to Treat Relapsed or Refractory B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults and Children

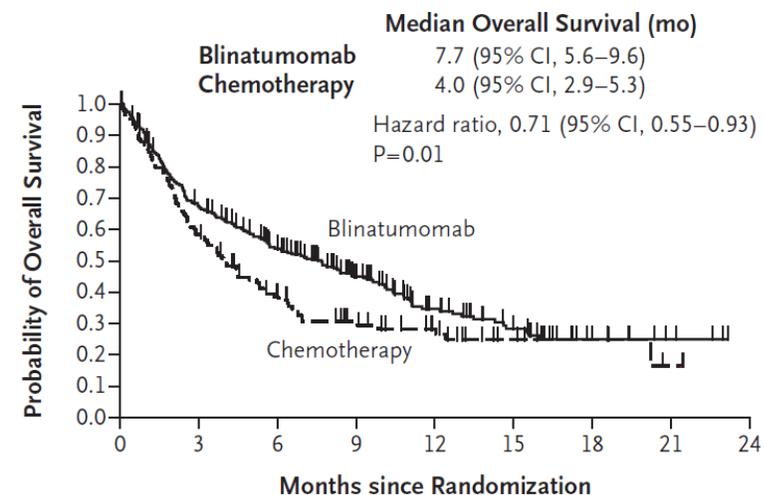
BLINCYTO is the First-and-Only Bispecific T Cell Engager (BiTE®) Immunotherapy to Demonstrate Superior Overall Survival Versus Standard of Care Chemotherapy

Data From the Phase 3 TOWER Study Support Conversion From Accelerated to Full Approval

Indication Expansion Underscores Need for Effective Treatment Options

THOUSAND OAKS, Calif., July 11, 2017 /PRNewswire/ -- Amgen (NASDAQ:AMGN) today

A Overall Survival



No. at Risk

Blinatumomab	271	176	124	79	45	27	9	4	0
Chemotherapy	134	71	41	27	17	7	4	1	0

FDA CDRH統計家の提案: two-stage approach

SAP
@計画時

- 適切なデータソースの選定
- サンプルサイズ設定
- 解析に用いる共変量

$e(X)$ 推定
@登録終了後

- **アウトカムデータを削ったデータセットを作成**
- **独立した統計家が $e(X)$ を推定してマッチング**
- 群間のバランスが取れるまで試行錯誤してOK
- **最終的なデザインのレビューと合意 @ FDA**

第1種の過誤率のインフレに配慮が必要
(解析順の事前規定など)

アウトカム
解析

- アウトカムデータを受領
- 試験の解析担当者が解析実施
- **感度解析の実施 (他の交絡調整法と結果を対比)**

データ作成から解析の段階で直面する問題

対照群ではエンドポイントが計算できない症例がいる

- 奏効割合
 - 標的病変がない症例は除外せざるを得ない
 - 計算できても、**治験と同じ規定で画像検査されない**問題がある
- 生存時間エンドポイント（PFSやOS）
 - 起算日が特定できない
（例：肺がん臨床試験の選択基準）
 - 治療ライン別にデータを集めていても、臨床試験と同じ定義でレジメン数がカウントできる保証はない
 - 「3ヶ月以上の生存が見込める」は主観なのでデータベースでは完全に特定できない

欠測データ

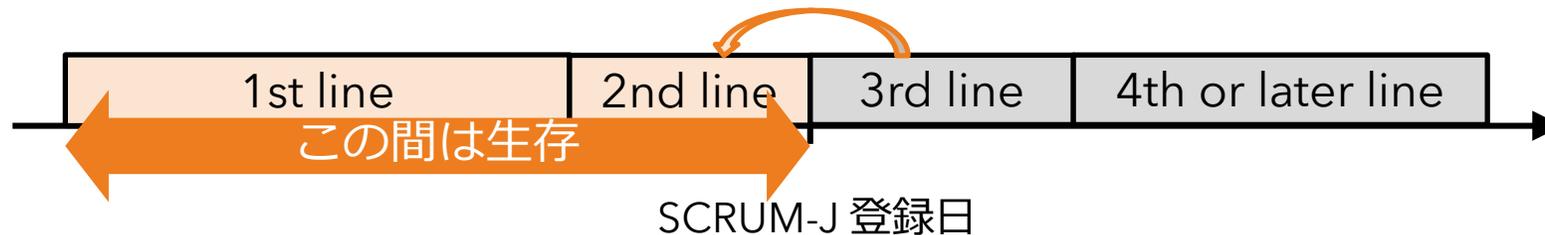
- **きちんと管理されたRWDであれば数は少ないが、存在すれば取り扱いに悩む**

Immortal bias

RWDにデータがあること自体、バイアスになる

例：スクリーニング研究のレジストリ（SCRUM-J registryなど）

- 遺伝子検査されるまで生存した人だけが登録される
- 2nd lineで治験群と対照群を比較する状況で生じるバイアス



- 治験群：2nd lineで登録された患者のデータ
- 対照群：3rd lineまで長生きした患者の2nd lineデータ（**相対的に予後良好**）

Selinexor for advanced multiple myeloma

適応症：標準治療終了後の多発性骨髄腫（迅速承認 @FDA）

申請パッケージに含まれている研究成果

- Pivotal trial: selinexor + dexamethasoneの単群試験（STORM試験のpart 2）
 - ORR=25.4% (31/122) > threshold=10% with one-sided alpha of 2.5%
- Supportive data
 - STORM試験のpart 1（用法・用量が異なる）
 - KCP-330-001（phase 1）
 - **KS-50039 study**
 - **STORM part 2とflatiron healthの外部対照データ (n=64) を比較（endpoint: OS）**

KS-50039 study: main results

Figure 7: Unadjusted OS by Study Population

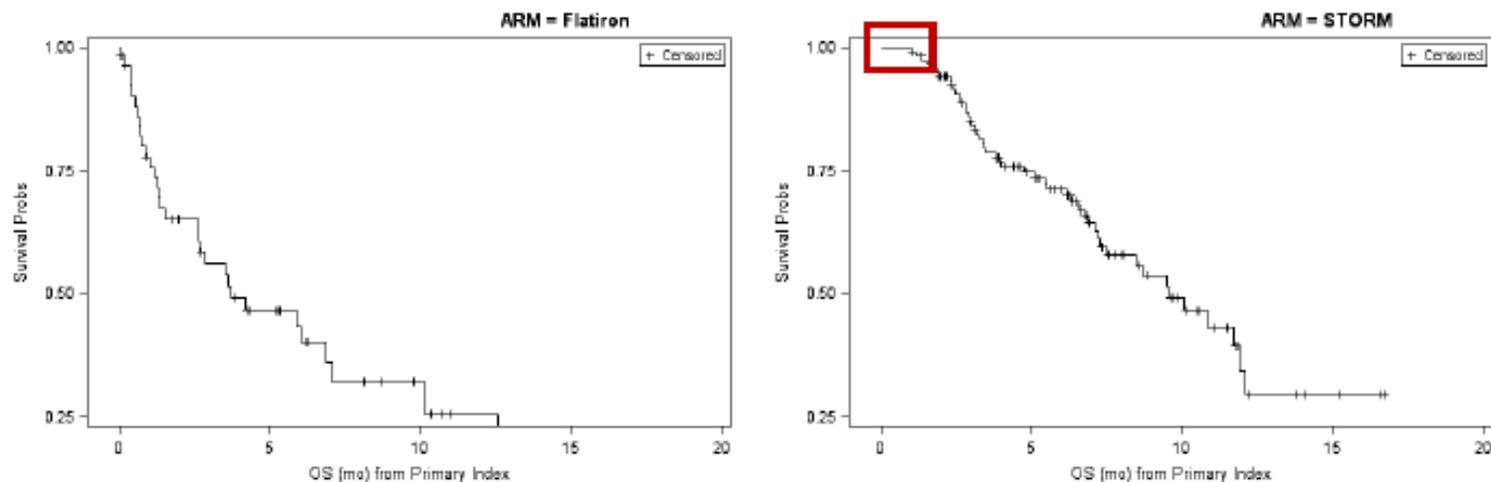


Table 32: Unadjusted OS by Study Population

	FHAD (N = 64)	STORM (N = 122)
Death, n (%)	31 (48.4)	49 (40.2)
Median OS, months (95% CI)	3.7 (2.6, 7.1)	9.5 (7.3, 11.9)
HR (95% CI)	0.41 (0.26, 0.65)	
P-value	0.0001	

(Source: Applicant's KS-50039 Study Report Dated August 6, 2018)

FDA statistical reviewerの指摘

(1) 適格・除外基準の違い（抜粋）

STORM	FHAD
Inclusion Criteria	
Histologically confirmed diagnosis, measurable disease and evidence of disease progression. Symptomatic MM based on IMWG guidelines.	1. International Classification of Diseases (ICD) diagnosis of MM (ICD-9 203.0x or ICD-10, C90.0x, C90).
Measurable disease as defined by at least one of the following: 1. Serum M-protein $\geq 0.5\text{g/dL}$ by serum electrophoresis (SPEP) or for IgA myeloma, by quantitative IgA; or 2. Urinary M-protein excretion at least 200mg/24 hours; or 3. Serum Free Light Chain (FLC) whereby the involved light chain measures $\geq 10\text{ mg/dL}$ and with an abnormal light chain ratio.	2. 2+ documented clinical visits on or after 01/01/2011. 3. Pathology consistent with MM.
Patient must have received ≥ 3 anti-MM regimens including the following: an alkylating agent, lenalidomide, pomalidomide, bortezomib, carfilzomib and a glucocorticoid.	Treatment with lenalidomide, pomalidomide, bortezomib, carfilzomib, and daratumumab (i.e. Penta-exposed).
N/A	Treatment initiation no more than 30 days before the start of structured activity (excludes patients with potentially missing structured Flatiron data).

STORM	FHAD
Exclusion Criteria	
Life expectancy < 4 months	No similar criteria.

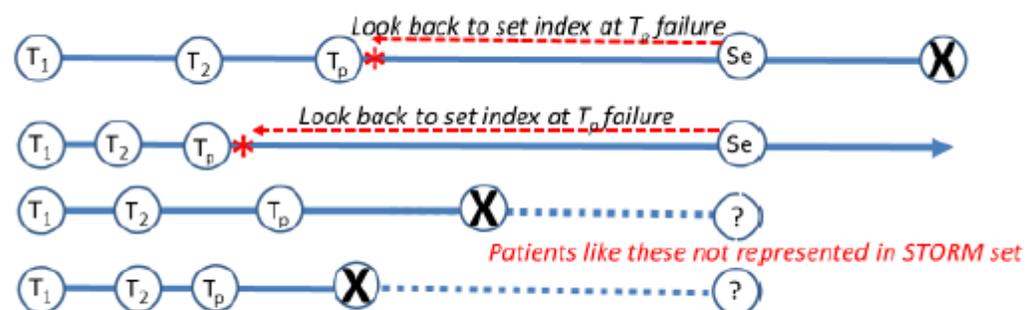
STORMに長生き例が登録されがち・・・

FDA statistical reviewerの指摘

(2) 起算日 (index date of OS) の違い

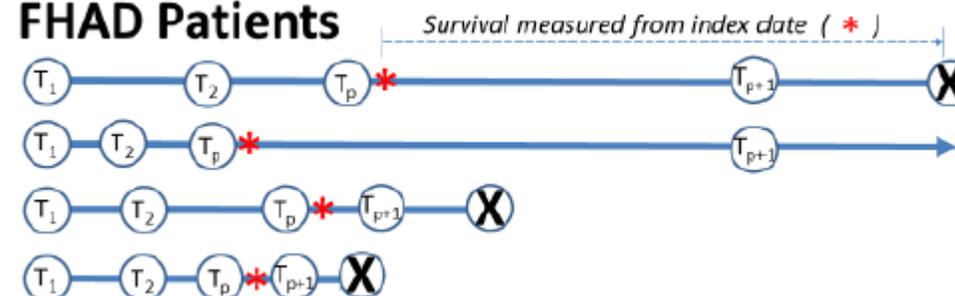
- STORM part 2: selinexor開始直前の治療に対する増悪日
 - 3種類の異なるタイプの治療を実施してからでないとSTORMには登録できない
 - FHAD: 多発性骨髄腫に対する治療レジメンの終了日
 - 3種類の異なるタイプの治療を実施していなくても対象に含まれる
- STORMはindex dateからSTORM登録までタイムラグがある

STORM Patients



(Source: FDA)

FHAD Patients



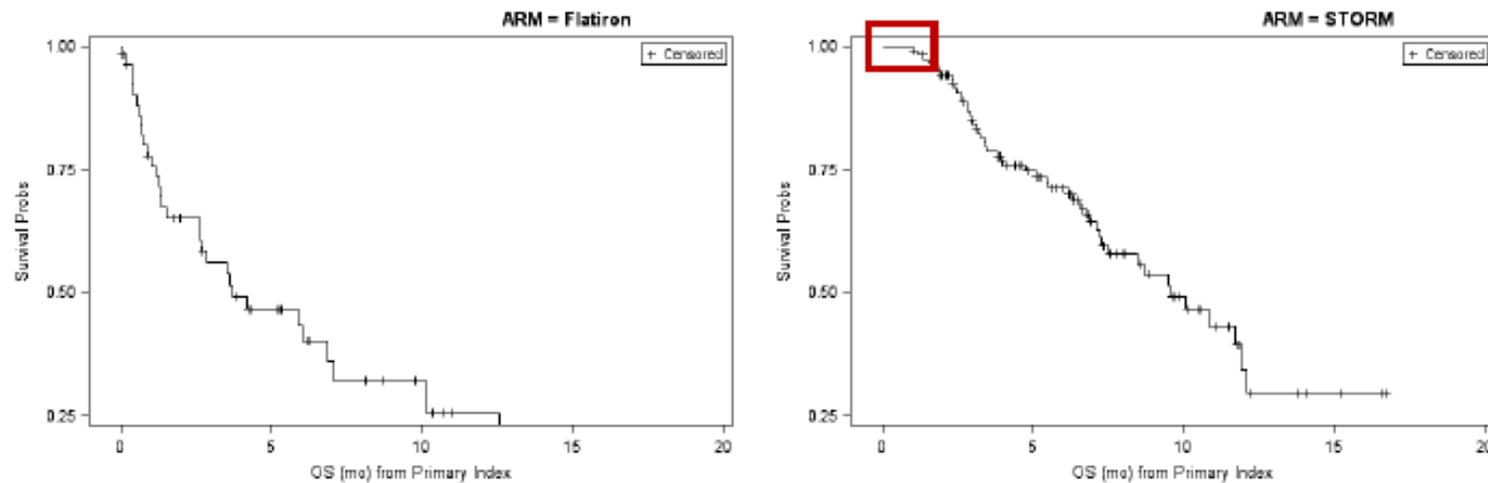
OSの定義はFHADの方が有利かもしれない・・・

FDA statistical reviewerの指摘

(3) 交絡

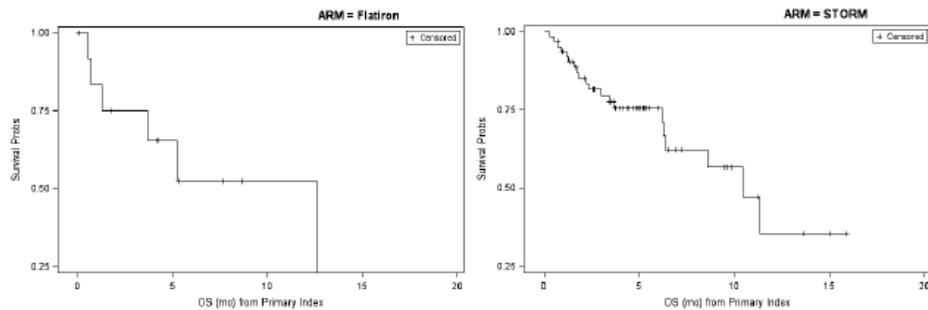
- FHADの方がPSが悪い可能性がある
 - FHADではPSが欠測の症例を全員PS=0として解析していたようである
- STORMの方が進行例が多いが、早期死亡例を除外している

Figure 7: Unadjusted OS by Study Population



比較が妥当である集団を両データから抽出して追加解析

Figure 10: Kaplan-Meier Curves for OS Using Updated Index Date and Selection Criteria



(Source: FDA Analysis)

Table 37: FDA Analysis of OS Using Updated Index Date and Selection Criteria

	FHAD (N = 13) *	STORM (N = 64)
Median OS, months (95% CI)	12.6 (0.7, 12.6)	10.4 (6.3, NE)
HR (95% CI)	0.63 (0.25, 1.58)	
P-value	0.33	

* Patients with platelets $\geq 50,000 \text{ mm}^3$, hemoglobin $> 8 \text{ g/dL}$, and prior use of alkylating agent(s)
(Source: FDA Analysis)

FDA Multi-Discipline Review

Given the **methodological limitations** discussed above, we conclude that the evidence generated from the RWD analysis is **not adequate to provide context or comparison for the overall survival** observed in the STORM patients.

This conclusion is based on the lack of comparability between the STORM and FHAD treatment groups. Furthermore, FDA's analysis finds that **post-hoc strategies to create greater comparability** across cohorts were inadequate and resulted in **very limited sample size and unstable estimates**.

承認申請時に留意すべきこと

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

PMDAについて | 安全性情報 | 添付文書等検索 | 医師用医薬品 | 医師情報 | 再生医療等製品 | 一般用医薬品 | 体外診断用医薬品 | サイト内検索 | よくあるページ一覧 | お問い合わせ

訪問者別ナビゲーション
お好みのコンテンツにご案内します

製品種類別ナビゲーション

ホーム | 審査関連業務 | 安全対策業務 | 健康被害救済業務 | レギュラトリーサイエンス・基幹作成調査・日本実用方 | 国際活動 (ICH-IMDRF等)

このページをよくあるページ一覧に追加する | 本文のみ印刷する | RWD WG

RWD WG

活動内容

レジストリやデータベース等のリアルワールドデータや医療機器等の開発段階から製造販売後における利用に関する基本的考え方及び信頼性の担保に関する*

- RWDの利用に関する行政文書の国内外への周知
- RWDの事業利用の整理、及びその整理結果の
- RWD活用推進に向けたPMDAの取り組みに関する

開始時期

令和3年4月
医薬品、医療機器開発、製造販売後の調査等に利用するCIN対応WGを医薬品に改組し、RWD WGを設置し*

関連部署

新薬審査第一～五部、再生医療製品等審査部、ワフク品質管理、安全対策部、医療機器調査・基準部、信研部、研究支援・推進部、医薬品安全対策第一～二部、

関連通知

英語版についてはこちらに掲載しています。

発出日	通知番号等	通知等の名称
H26.3.31	-	医療情報のデータベースを用いた医薬品の安全性評価に薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン
H29.6.9	薬生薬審発0609第0号 薬生安発0609第4号	製造販売後の医薬品安全性監視における医療情報データベースの利用に関する基本的考え方について
H29.10.26	厚生労働省令第116号	医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令
H30.1.23	-	製造販売後データベース調査実施計画の記載要領
H30.2.21	薬生薬審発0221第1号	製造販売後データベース調査における信頼性担保に関する留意点について
H30.12.19	薬生機審発1219第4号	医療機器の製造販売後データベース調査における信頼性担保に関する留意点について
H31.3.14	薬生薬審発0314第4号 薬生安発0314第4号	医薬品の製造販売後調査等の実施計画の策定に関する検討の進め方について
R1.6.19	事務連絡	医薬品の製造販売後データベース調査における信頼性担保に関する留意点に係る質疑応答 (Q&A) について
R2.3.23	薬生機審発0323第4号	再生医療等製品の製造販売後データベース調査における信頼性担保に関する留意点について
R2.7.31	薬機レテ発発0731002号 薬機審長発第0731002号	製造販売後データベース調査で用いるアウトカム定義のバリデーション実施に関する基本的考え方の策定について
R3.3.23	薬生薬審発0323第1号 薬生機審発0323第1号	「承認申請書におけるレジストリの活用に関する基本的考え方」について
R3.3.23	事務連絡 薬生薬審発0323第2号 薬生機審発0323第2号	「レジストリデータを承認申請書に利用する場合の信頼性担保のための留意点」について
R3.9.29	薬生機審発0929第1号	追加的な検証・介入を伴わない既存の医用画像データ等を用いた診断用医療機器の性能評価試験の取扱いについて

FDA U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION

Home / Science & Research / Science and Research Special Topics / Real-World Evidence

Real-World Evidence

Share | Tweet | LinkedIn | Email | Print

Real-world data (RWD) and real-world evidence (RWE) are playing an increasing role in health care decisions.

- FDA uses RWD and RWE to monitor postmarket safety and adverse events and to make regulatory decisions.
- The health care community is using these data to support coverage decisions and to develop guidelines and decision support tools for use in clinical practice.
- Medical product developers are using RWD and RWE to support clinical trial designs (e.g., large simple trials, pragmatic clinical trials) and observational studies to generate innovative, new treatment approaches.

Content current as of: 02/01/2022

Regulated Product(s)
Biologics
Drugs
Medical Devices
Tobacco

Law(s) & Regulation(s)
21st Century Cures Act of 2016

Publications and Guidance

- Framework for FDA's Real-World Evidence Program (PDF - 2.6MB)
- Guidance: Assessing Electronic Health Records and Medical Claims Data To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products
- Guidance: Assessing Registries to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products
- Guidance: Considerations for the Use of Real-World Data and Real-World Evidence To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products
- Guidance: Data Standards for Drug and Biological Product Submissions Containing Real-World Data
- Guidance: Submitting Documents Utilizing Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drugs and Biologics
- Guidance: Use of Electronic Health Records in Clinical Investigations
- Guidance: Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices
- Publication 2020: Randomized, observational, interventional, and real-world-What's in a name? (PDF - 420MB)

Related Resources

- FDA Issues Draft Guidances on Real-World Evidence, Prepares to Publish More in Future
- FDA Clinical Investigator Training Course, Real-World Evidence- Dec 2021 (PDF - 1.2MB)
- FDA Approves New Use of Transplant Drug Based on Real-World Evidence
- FDA Announces 4 Grant Awards for Projects Exploring the Use of Real-World Data to Generate Real-World Evidence in Regulatory Decision-Making
- CDER Small Business and Industry Assistance Webinar: Framework for FDA's Real-World Evidence Program - Mar 15, 2019

<https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/cross-sectional-project/0021.html>
<https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence>
 営利目的でのご利用はご遠慮ください

データの信頼性に関する取組み @AMED林班/柴田班

臨床試験におけるデータの信頼性担保を目的とした取組み（主なもの）

- 医療現場：いわゆる原資料のALCOA-CEA*
* Attributable / Legible / Contemporaneous / Original / Accurate / Complete / Consistent / Enduring / Available when needed
- 責任医師・データセンター：
研究計画の「作り込み」、モニタリング (SDV)と監査、DM

AMED林班 柴田分担班の取組み

- 患者レジストリデータを医薬品等の承認申請資料等として活用する場合におけるデータの信頼性担保に関する基本的考え方
 - 「レジストリ保有者」と「レジストリデータを承認申請に活用する者」が対象
 - 「レジストリの設計・運用」と「レジストリ活用」について必要事項を整理
 - 倫理的な問題点については言及されていない
- 製造販売後のデータ信頼性に関してはGPSP改正省令（平成30年4月より施行）を参照
<https://www.pmda.go.jp/files/000220766.pdf>

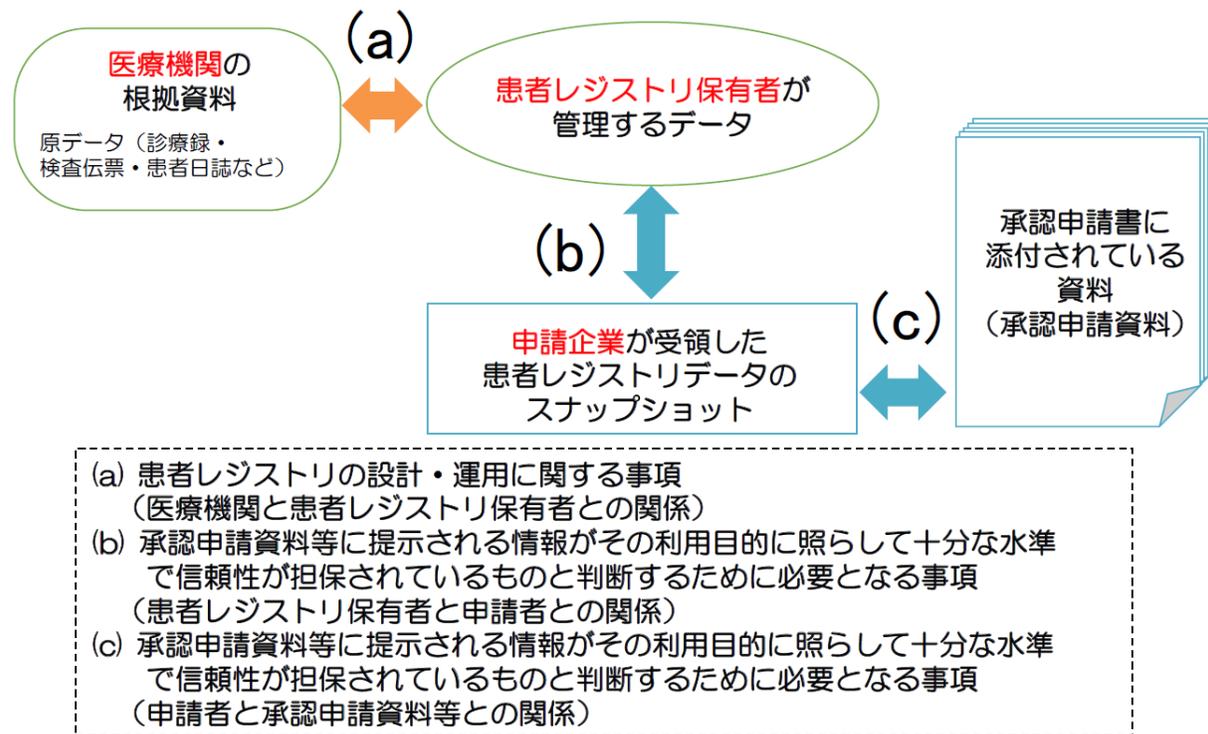
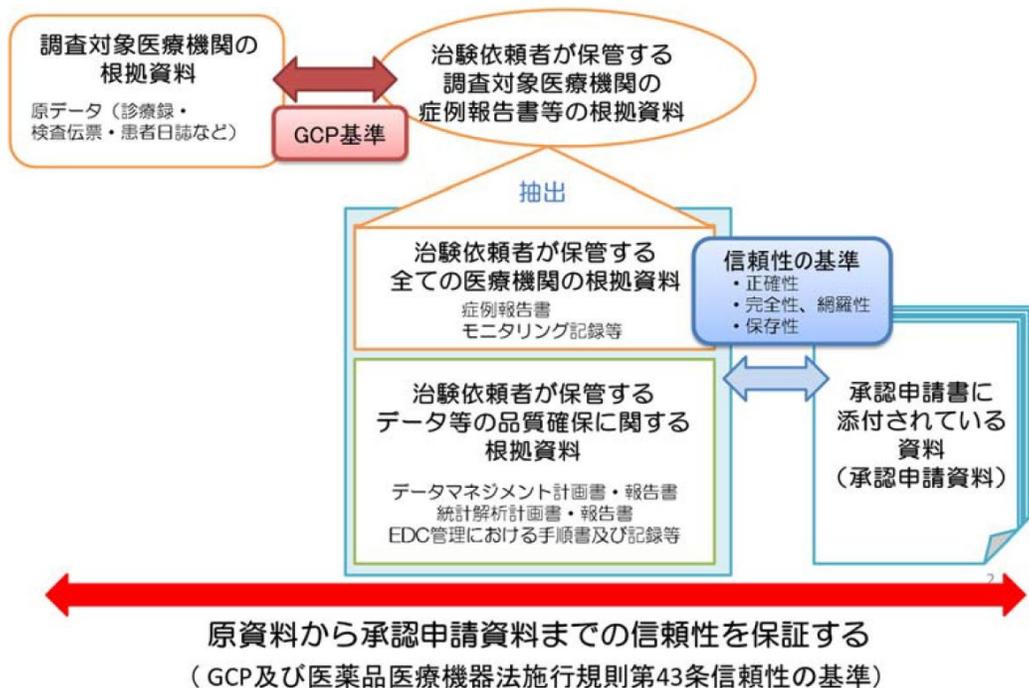
※ 考え方は公開資料がありません。下記URLを参照に事務局までお問い合わせ下さい。

<https://www.pmda.go.jp/review-services/symposia/0065.html>

営利目的でのご利用はご遠慮ください

信頼性の考え方（治験との対比）

【図1】医薬品の治験におけるデータの信頼性保証の概略—GCP基準と信頼性の基準



(a)～(c)での要件

目的	活用方法	医療機関～レジストリ保有者	レジストリ保有者～申請者(企業)	申請者～薬事申請資料
薬事以外	市場調査 治験実施可能性調査 試験計画作成 候補患者リクルート	医療機関とレジストリ保有者の間で取り決め	レジストリ保有者と企業の間で取り決め	—
薬事利用	希少疾患等、通常の治験実施が困難な領域の治験等の対照群	GCPに準じた医療機関の原データと一致性を確認(困難な場合は理由を説明)	申請者による直接確認	適合性調査
	製造販売後調査	医療機関の原データが適切に登録される設計・運用体制となっていることの確認(例えば、定期的な原データとの一致性確認等。困難な場合は理由を説明)	申請者による直接確認	適合性調査

Other cases

				FDA		EMA		NMPA
				Approval	Label Expansion	Conditional Approval	Approval	Label Expansion
Pragmatic	Janssen	Invega sustenna	Schizophrenia		✓ (2018)			
External Comparators	Merck Serono/ Pfizer	Bavencio	Metastatic merkel cell carcinoma	✓ (2017) Accelerated*		✓ (2017)		
		Biomarin	Brineura	Infantile batten disease	✓ (2017)		✓ (2017)	
		Gilead/Kite	Yescarta	Diffuse large B-cell lymphoma	✓ (2017)		✓ (2018)	
		Novartis	Kymriah	Diffuse large B-cell lymphoma			✓ (2018)	
		Fresenius	Omegaven	Parenteral nutrition-associated cholestasis	✓ (2018)			
		Amgen	Blincyto	B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in 1st / 2nd complete remission with MRD ≥ 0.1%		✓ (2018)		✓ (2019)
Observational	Amneal	Tepadina	Pediatric class 3 beta-thalassemia		✓ (2017)			
	Novartis	Lutathera	SSTR-positive (GEP-NETs)	✓ (2018)			✓ (2017)	
	Genentech	Avastin	Metastatic or recurrent squamous NSCLC in combination with platinum-based chemotherapy					✓ (2018)
	Pfizer	Ibrance	HR+, HER2- advanced/metastatic breast cancer in males		✓ (2019)			

MRD = minimal residual disease; SSTR = Somatostatin receptor; GEP-NETs = gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; HR = hormone receptor



アウトライン

希少がん開発でのRWD/RWE活用

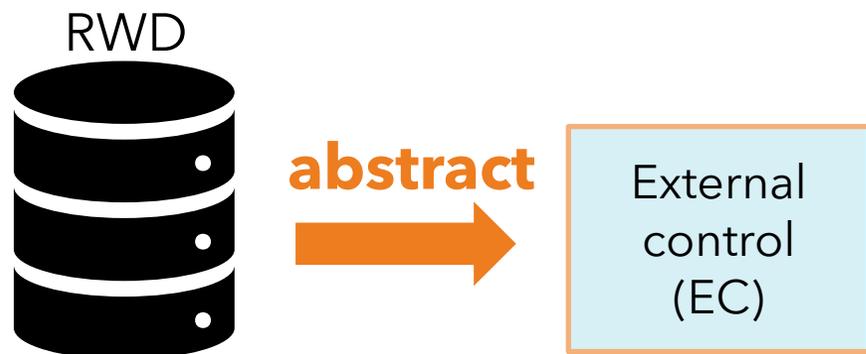
単群 + 外部対照 (synthetic control)

RCT + 外部対照 (hybrid control)

外部対照：2つの活用法

(1) @single arm trial

- Synthetic control arm (SCA)

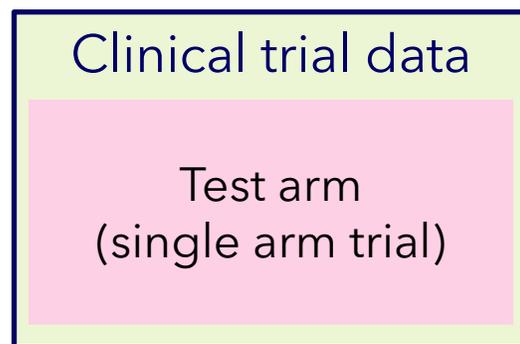


Patient registry

Electronic health records

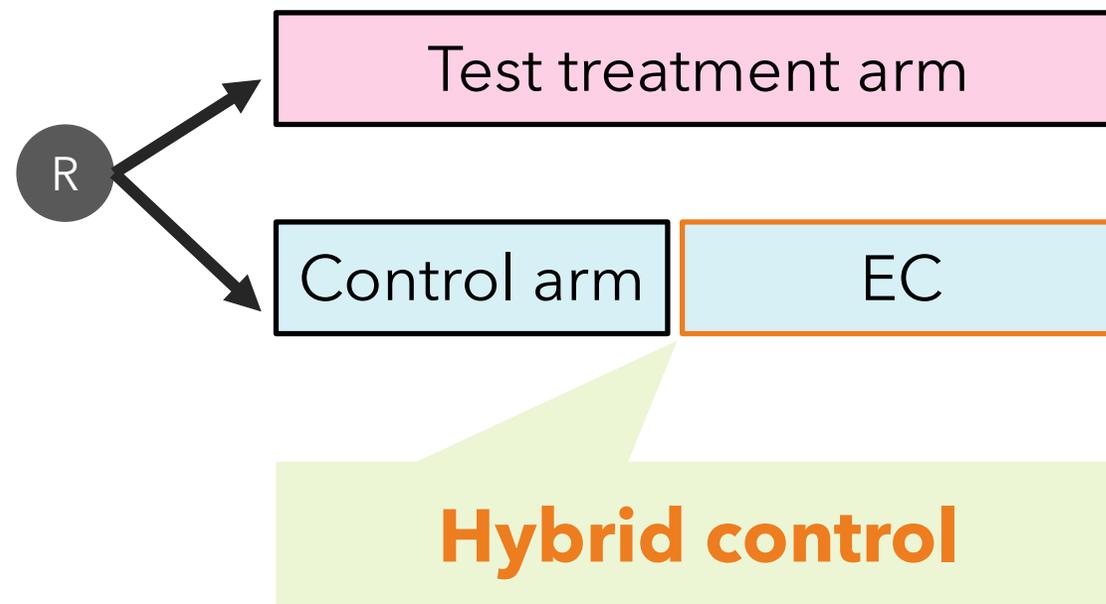
Clinical trial DB

Others (e.g., mobile apps)



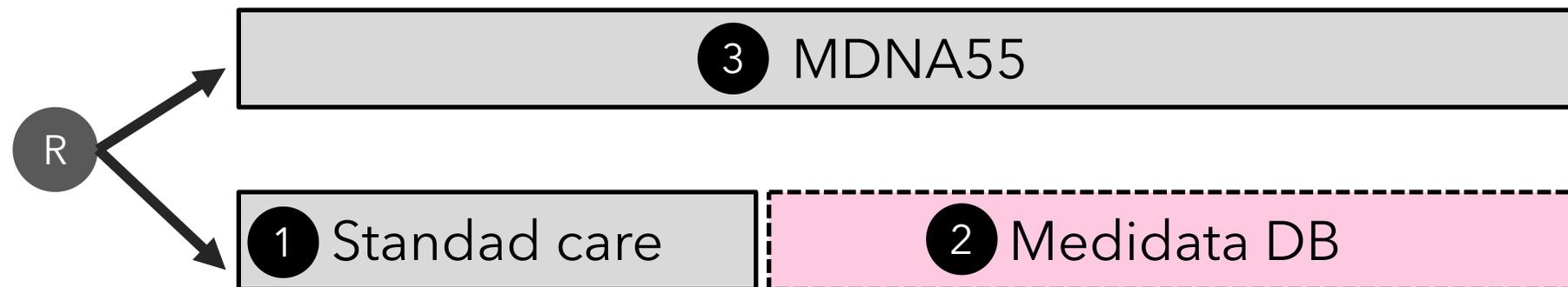
(2) @RCT

- Augment control group using SCA



Hybrid controlの事例

再発脳腫瘍に対する治験（第3相試験）@U.S.



Primary endpoint: OS (1:1 comparison)

The 'End-of-Phase 2' meeting outcome is **very encouraging** for the company and shows that the **FDA is open to utilizing innovative trial designs** to expedite results for conditions where patients have few if any treatment options.

Reference:

<https://ir.medicenna.com/news-releases/news-release-details/medicenna-provides-mdna55-rgbm-clinical-program-update-following>

https://www.oaoa.com/news/business/medidata-synthetic-control-arm-supported-by-the-us-food-and-drug-administration-fda-for-use/article_0b3af804-560e-51d4-8f63-e27361da014d.html

<https://scr.zacks.com/News/Press-Releases/Press-Release-Details/2020/MDNA-Planning-for-Innovative-Hybrid-Registration-Trial-for-MDNA55-article/default.aspx>

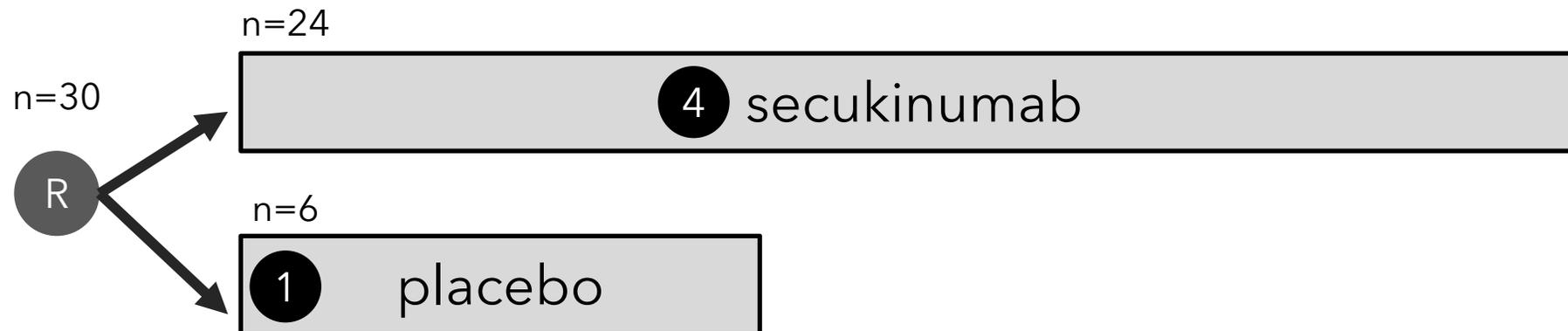
事例：強直性脊椎炎のPoC試験（以降、AS試験）

強直性脊椎炎（ankylosing spondylitis）

- 脊椎・骨盤の炎症が主体となる原因不明のリウマチ性疾患
- NSAIDs/DMARDs/TNF阻害剤が標準治療

Novartis社が実施したsecukinumab（IL-17阻害剤）のPoC試験

- primary endpoint: ASAS20反応割合※



※ ASASは強直性脊椎炎の症状調査表（the Assessment of Spondylo Arthritis international Society criteria for improvement）で、6週時点でASASがベースラインから20%以上改善した患者の割合をASAS20反応割合と呼んでいる

営利目的でのご利用はご遠慮ください

Hybrid control の利点と欠点（主なもの）

利点

- RCTによる懸念・批判材料の軽減
 - 1:1ランダム化に対する倫理的懸念、コスト増の問題を軽減できるかもしれない
- RCT部分の結果が得られる

欠点

- 外部データの信頼性
- 種々のバイアス
 - 解析の透明性（事前規定）、対象選定、エンドポイント収集
- **どういった解析手法を第一に選択すべきか明らかでない**

野村の取り組み

(1) 成果文書の作成 @AMED柴田班 (CIN事業; 2019~2022)

- 新規承認・適応拡大を目的とした臨床試験でRWDを活用する際の**統計的留意事項に関する文書**を作成
- Hybrid controlの章 (執筆: 野村) にて近年の動向や方法論について解説

(2) 定例研究会の実施 (2021.4~)

- メンバー (野村以外)
 - 大東さん (筑波大学医学医療系博士課程3年) ・ 澤本さん (東京大学大学院博士課程2年)
- **今後の目標**
 - **統計家向けのレビュー論文を執筆**
 - **実データ解析の実施**
 - **RWD保有団体・製薬協・規制当局等との意見交換を通して課題の洗い出し**

外部対照の用途に絞り、RWD/RWEの動向を解説

バイアスは臨床試験・DBの性質に強く依存している

- ケースバイケースで考えるべき
- 事例を通して「そんな簡単な話ではない」というイメージを掴んで頂けたら幸いです

改めて考えてみてください：

「希少がんに対してsubstantial evidenceを作るには？」

- Nが少なくてもRCT
- 単群試験 + 外部対照
- 単群試験 + 外部対照 (RWD)
- RCT + 外部対照 (hybrid control)