

Pharmacoepidemiology Discussion Group (PEpiDG)

M14 informal WG

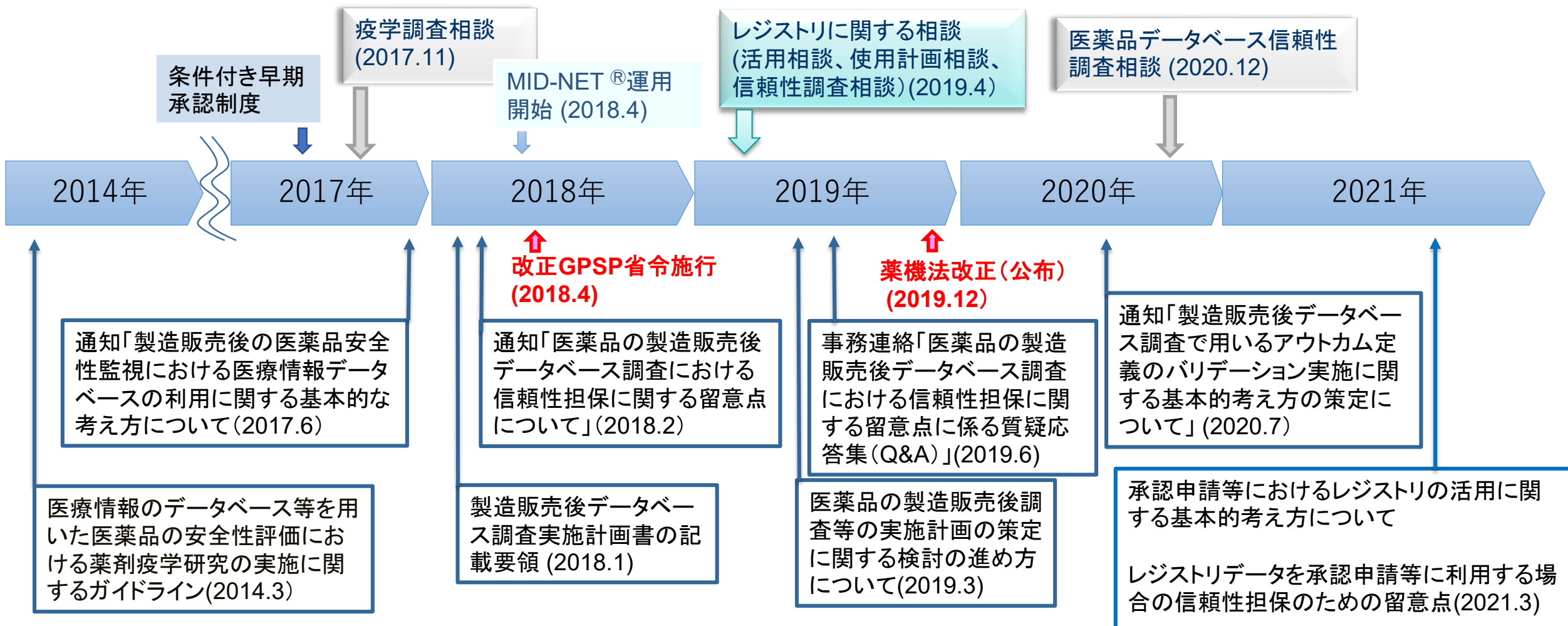
*General principles on planning and designing
pharmacoepidemiological studies that utilize real-world data for
safety assessment of a medicine*

安全性評価においてRWDを活用した薬剤疫学調査の計画・デザインに関する
一般原則（仮題）

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 医療情報活用部

梶山 和浩

医薬品開発へのRWDの活用に向けた国内の状況



RWDより得られた結果の国際的な受け入れ可能性の向上に向けて、薬事申請に利用する際の技術的・科学的な要件について国際的な議論が必要

PMDA/MHLWからICHに対する提案：Reflection Paper

■ 2019年6月 ICH Assembly採択

■ 提案の目的

- to harmonize the technical scientific requirements related to pharmacoepidemiological studies submitted to regulatory agencies.
- promote a globally-harmonized approach in post-marketing safety-related regulatory actions based on the most current scientific evidence.



ICH Reflection Paper
Endorsed by the ICH Assembly on 5 June 2019

ICH Reflection paper

Strategic Approach to International Harmonization of Technical Scientific Requirements for Pharmacoepidemiological Studies Submitted to Regulatory Agencies to Advance More Effective Utilization of Real-World Data

Background

In recent years, the sophistication of pharmacoepidemiological studies conducted in various countries worldwide has advanced dramatically alongside more active use of Real-World Data (RWD). Many regulatory agencies and industries are now conducting epidemiological safety assessments based on data gathered during the post-marketing stage. In the last 10-years, the only ICH activity related to pharmacovigilance has been the revision of the PSUR guideline (E2C)¹, and ICH currently has no forum in which to facilitate the exchange of information related to pharmacoepidemiological studies, such as issues faced by epidemiologists in their daily work. Therefore, best practices, relevant know-how, and personnel experiences related to pharmacoepidemiology concerns are not being adequately shared among the different regulatory agencies, resulting in a lack of communications among regulatory agencies and industries.

Some regulatory guidelines related to epidemiological evaluation during the post-marketing stage have been already published in each region, such as the FDA, United States Guidance for Industry “Best Practices for Conducting and Reporting Pharmacoepidemiologic Safety Studies Using Electronic Healthcare Data”², the European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP) guidances³ related to the planning and execution of pharmacoepidemiological studies, and the PMDA “Guidelines for the Conduct of Pharmacoepidemiological Studies in Drug Safety Assessment with Medical Information Databases”⁴, among others.

PMDA/MHLWからICHに対する提案： Reflection Paper

■ 検討方針

1. 各地域のRWDに関するガイドラインの作成状況を踏まえて、国際調和に関する議論が可能な範囲を検討
2. RWDに関するガイドライン作成の提案に向けたトピックの優先順位付け
3. 作成すべきガイドラインの提案
4. ICHガイドラインの作成作業

	Workload	Deliverable	Timing*
1 st Stage	<ul style="list-style-type: none">• Information exchange for mutual understanding of situations including contents of local guidelines in each region (mainly e-mail/TC based)• Considering the specific areas and opportunities for international harmonization	<ul style="list-style-type: none">• List of Harmonizable areas in ICH	2019.Q4 -2020.Q2
2 nd Stage	<ul style="list-style-type: none">• Prioritizing harmonization area as ICH guidelines• Creating overall structure of these guidelines (i.e. the relationships between the different guidelines)	<ul style="list-style-type: none">• Priority list and overall structure of all guidelines	2020.Q3 -2021.Q1
3 rd Stage	<ul style="list-style-type: none">• Creating opportunity proposal for high priority topics to propose a form of expert working group• Opportunity proposal for the other topic will be created in order of priority	<ul style="list-style-type: none">• Opportunity proposal	2021.Q2 -2021.Q3
4 th Stage	<ul style="list-style-type: none">• Following regular ICH process; New Topic proposal, adoption and Steps 1-4	<ul style="list-style-type: none">• ICH Guideline	2021.Q4 -20XX.QX

*Note: The timing will be optimized by the discussion group; some opportunity proposals may be reported in shorter term, whereas other topics may need a long-term discussion.

PMDA/MHLWからICHに対する提案：Reflection Paper

■ 検討方針

1. 各地域のRWDに関するガイドラインの作成状況を踏まえて、国際調和に関する議論が可能な範囲を検討
2. RWDに関するガイドライン作成の提案に向けたトピックの優先順位付け
3. 作成すべきガイドラインの提案
4. ICHガイドラインの作成作業

	Workload	Deliverable	Timing*
1 st Stage	<ul style="list-style-type: none">• Information exchange for mutual understanding of situations including contents of local guidelines in each region (mainly e-mail/TC based)• Considering the specific areas and	<ul style="list-style-type: none">• List of Harmonizable areas in ICH	2019.Q4 -2020.Q2
3 rd Stage	<ul style="list-style-type: none">• Creating opportunity proposal for high priority topics to propose a form of expert working group• Opportunity proposal for the other topic will be created in order of priority	<ul style="list-style-type: none">• Opportunity proposal	2021.Q2 -2021.Q3
4 th Stage	<ul style="list-style-type: none">• Following regular ICH process; New Topic proposal, adoption and Steps 1-4	<ul style="list-style-type: none">• ICH Guideline	2021.Q4 -20XX.QX

Pharmacoepidemiology Discussion Group (PEpiDG) 発足

*Note: The timing will be optimized by the discussion group; some opportunity proposals may be reported in shorter term, whereas other topics may need a long-term discussion.

Pharmacoepidemiology Discussion Group (PEpiDG)

ICH Pharmacoepidemiology Discussion Group (PEpiDG)

■ 活動期間: 2019年9月～2021年11月

■ 目的

- 薬剤疫学的調査に関する技術的・科学的な要件の調和に向けた検討

■ 参加団体

ANVISA, Brazil	Bill and Melinda Gates Foundation
CDSCO, India	EC, Europe
EFPIA	FDA, United States (Regulatory Chair)
Health Canada, Canada	JPMA
MHLW/PMDA, Japan (Rapporteur)	NMPA, China
PhRMA	SFDA, Saudi Arabia
Swissmedic, Switzerland	TGA, Australia
WHO	

PEpiDGにおけるこれまでの活動(1/2)

2019年 6月 Reflection paperの採択

2019年11月 第1回WEB会議

- ・ PEpiDGの作業目標、スケジュールの共有

2019年12月～2020年2月

- ・ RWDの活用に関するガイドライン作成が必要なトピック案を各団体から募集

2020年 3月 第2回WEB会議

- ・ 提案のあったトピックについて議論
- ・ トピック提案の優先順位の検討のため、既存のガイドラインを比較する GAP Analysisを開始

2020年 4月～ 7月

- ・ GAP Analysisを実施

2020年 8月 第3回WEB会議

- ・ GAP Analysisを踏まえ、ガイドライン作成が必要なトピックの優先順位を決定

2020年10月 第4回WEB会議

- ・ 一つ目のトピックの提案をPEpiDG内で合意

2020年12月 新規トピックに関するConcept Paper OutlineをMCに提案

“General principles on planning and designing pharmacoepidemiological studies that utilize real-world data for safety assessment of a medicine”

GAP Analysis : RWDの活用に関する各地域のガイドラインの比較

■ 作業の目的

- 新規ICHガイドラインを作成するトピックの優先順位を検討するため、RWDの活用に関する各地域のガイドラインにおいて、共通に定められている内容(トピック)を特定する。

GAP Analysis : RWDの活用に関する各地域のガイドラインの比較

US-FDA : 1 Swissmedic : 4 EFPIA : 20 SFDA : 1 NMPA : 1 Health Canada : 5 PMDA : 7

The total number of guidelines submitted by 7 parties: 39

duplication

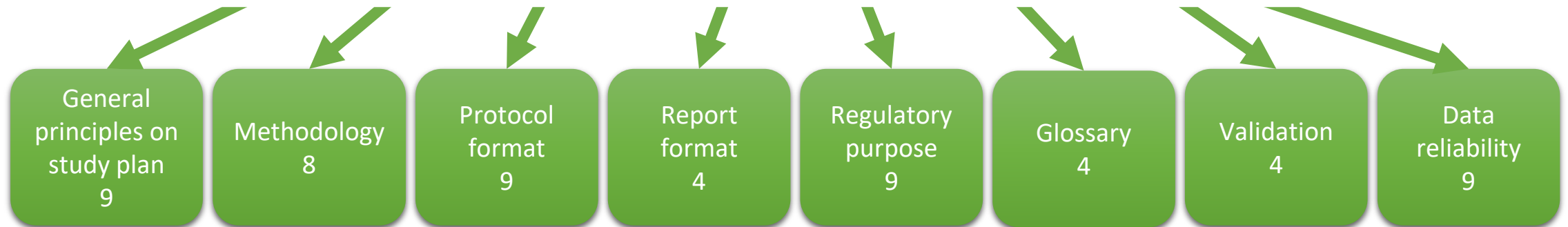
The unique number of guidelines submitted by 7 parties: 28

The number of guidelines for GAP analysis: 24

Exclusion criteria

Non-drug guideline: 1 (Deceive guideline)
Clinical Trial guideline: 1
Scientific article: 1 (bias analysis guideline)
ICH guideline: 1 (E2E)

Guidelines were categorized into 8 topics* based on their contents



* Guidelines describing more than one topic are categorized in multiple relevant topics.

<https://www.pmda.go.jp/files/000241195.pdf>

GAP Analysis : RWDの活用に関する各地域のガイドラインの比較

■ 結果

Topics	Number of regions	Number of guidelines	Number of guidelines published by						
			US-FDA	EMA/ENCePP	NMPA	MHLW/PMDA	Health Canada	SFDA	ISPE
Protocol format	5	9	1	2	0	2	1	1	2
Purpose of RWD/RWE utilization	5	9	4	2	1	1	1	0	0
General principles on study plan	4	9	2	1	0	2	1	0	3
Methodology	4	8	2	2	1	1	0	0	2
Data reliability	4	9	3	1	0	3	1	0	1
Reporting format	3	4	0	1	0	1	0	1	1
Validation	3	4	1	1	0	1	0	0	1
Glossary	2	4	3	0	1	0	0	0	0

RWDの活用に関する多くのトピックについて、複数の地域において既にガイドラインが作成されている。

GAP Analysis : RWDの活用に関する各地域のガイドラインの比較

■ 結果

Topics	Number of regions
Protocol format	5
Purpose of RWD/RWE utilization	5
General principles on study plan	4
Methodology	4
Data reliability	4
Reporting format	3
Validation	3
Glossary	2



Key items	Number of regulatory guidelines (Number of regions)
General considerations	4 (4)
Database selection	6 (4)
Design considerations	5 (4)
Target population	4 (4)
Exposure definition	5 (4)
Outcome definition	5 (4)
Analyses	5 (4)
Data management	4 (4)
Limitation	1(1)

PEpiDGにおけるこれまでの活動(2/2)

2019年 6月 Reflection paperの採択

2019年11月 第1回WEB会議

- ・ PEpiDGの作業目標、スケジュールの共有

2019年12月～2020年2月

- ・ RWDの活用に関するガイドライン作成が必要なトピック案を各団体から募集

2020年 3月 第2回WEB会議

- ・ 提案のあったトピックについて議論
- ・ トピック提案の優先順位の検討のため、既存のガイドラインを比較する GAP Analysisを開始

2020年 4月～ 7月

- ・ GAP Analysisを実施

2020年 8月 第3回WEB会議

- ・ GAP Analysisを踏まえ、ガイドライン作成が必要なトピックの優先順位を決定

2020年10月 第4回WEB会議

- ・ 一つ目のトピックの提案をPEpiDG内で合意

2020年12月 **新規トピックに関するConcept Paper OutlineをMCに提案**

“General principles on planning and designing pharmacoepidemiological studies that utilize real-world data for safety assessment of a medicine”

提案の目的

- The proposed guideline will **outline recommendations on general considerations when utilizing RWD for drug safety assessments**, such as: data source selection, study design, definitions of target populations, exposure and outcome(s), and analytic approaches.
- The guideline will promote faster access of patients to new drugs by giving **more confidence for pharmacovigilance activity with RWD** and **accelerating rapid accumulation of safety data** in an internationally harmonized way in real world setting.
- It also promotes **sharing post-marketing safety information among different regulatory agencies**, leading to better decision making.

ICH ASSEMBLY “VANCOUVER” VIRTUAL MEETING

AGENDA

Wednesday 17 and Thursday 18 November 2021

Wednesday 17 November 2021 – 13h to 15h Geneva time

9.20. M14 informal WG: General principles on planning and designing pharmacoepidemiological studies that utilize real-world data for safety assessment of a medicine (informal WG Leader: Dr. Moeny – FDA, United States; Regulatory Chair: Dr. Kajiyama – MHLW/PMDA, Japan)

- The Assembly is invited to note the status of establishment of the M14 informal WG.

➤ The Assembly is invited to adopt the agenda for the teleconference.

1. Membership and Observership



M14 informal WG :

General principles on planning and designing pharmacoepidemiological studies that utilize real-world data for safety assessment of a medicine

安全性評価においてRWDを活用した薬剤疫学調査の計画・デザインに関する一般原則（仮題）

■ 目的

- The proposed guideline will outline recommendations on general considerations when utilizing RWD for drug safety assessments, including data source selection, study design, definitions of target populations, exposure and outcome(s), and analytic approaches.

■ 参加团体

ANVISA, Brazil	BIO
CDSCO, India	EC, Europe
EFPIA	FDA, United States (Leader)
Global Self-Care Federation	Health Canada, Canada
IFPMA	IGBA
JPMA	MFDS, Republic of Korea
MHLW/PMDA, Japan (Regulatory Chair)	NMPA, China
PhRMA	SFDA, Saudi Arabia
TFDA, Chinese Taipei	WHO

■ ガイドライン策定に向けた作業の流れ(想定)

☞ M14 informal WGの発足

↓ Final Concept Paperの作成

↓ Business Planの作成

↓

M14 formal EWGの発足

↓ Work Planの作成

↓ Step 1: Consensus Building

↓ Step 2a: Consensus on the Technical Document

2b: Endorsement of the ICH Draft Guideline

↓ Step 3: Public Regulatory Consultation and Discussion

↓ Step 4: Adoption of the ICH Harmonized Guideline

Step 5: Implementation

おわりに

- 安全性評価にRWDを活用する取り組みは、日本を含む複数の地域において既に開始されており、その結果は規制当局への提出資料として用いられているなど、安全対策措置の検討に利用されている。ICHの活動をとおして、これら資料の国際的な受け入れ可能性を向上させることで、より迅速な安全対策の検討・実施に貢献できるものと期待している。
- M14では、既に各国で活用実績が蓄積されている安全性評価へのRWDの活用について、国際的な考え方の整理を行う。一方で、安全性評価へのRWDの活用に関する考え方は、有効性評価に活用する場合にも適用できる可能性がある。そこで将来的には、M14で合意が得られた内容を踏まえることで、RWDを有効性評価に活用する際の国際的な考え方について、効率的な議論が実施できるものと期待している。