

【欠測のあるデータの解析：テーマ1】

Dry Powder Mannitolを承認すべきか？

最終発表

【承認賛成チーム】

【論点1】

欠測の割合と主解析

- 「推測したいもの (estimand)」
 - 「全症例が計画された最終時点まで投与し続けられた場合の有効性を評価する」前提でMMRMをprimary analysisとした
 - 欠測メカニズムはMARを仮定
- 「推測したいもの」に対してAEによる早期中止が多くMMRMは妥当ではなかった
 - ITT populationで解析すべきだったが, mITT populationで見る価値はあり
 - Week 6までに中止した被験者の背景情報を特定してLabelに反映することも考えられる
 - 本来ならばEstimand 6が妥当だっただろう
- こういう評価をしていれば承認可能だったかも？
 - Week 6までの評価時点を増やす, flexible regimenにすることにより早期脱落を減らす工夫
 - mITTをprimary populationとすることに対してFDA/EMAに確認し, 了承したのか疑問

【論点2】 感度分析の方法

- FDA: ITTでWeek 26時点のレスポングー解析(中止症例はnon-responder)
- EMA: ITTでWeek 26時点のLOCF/BOCF/MI/PatternMix
- 主解析では期間全体を見て6週から26週のaverage effectを評価
- Estimand6に対応した解析
 - FDAのresponder解析では中止例にかなり強いペナルティを課している。(過度に保守的)
 - EMAで行われたWeek 26時点の感度解析の結果から、本剤の一定の有効性は示唆される。特に中止例に対してペナルティを課したPMMでも301試験では優越性を示している
 - Average effectのprimary endpointを使用するならpMIの結果を持って薬効を主張することも可能だろう(実際には実施されていない)

承認賛成チームの意見

- 本剤が難治性の小児希少疾患への適応を意図している薬剤であること、本来考えていたEstimand3は正しくなかったかも知れないが、感度分析の結果から、Estimand6でも一定の効果が見れたことから、本薬剤の承認を進言する

【もし追加で臨床試験をするならば】

- Estimand 6 に対応する評価を行うことを前提に計画する
- Week 6までの評価時点を増やす
- flexible regimenにすることにより早期脱落を減らす工夫
- 欠測をデザイン上で除外できないならば、pMIを主解析とすることも考えられる

【欠測のあるデータの解析：テーマ1】

Dry Powder Mannitolを承認すべきか？

最終発表

[承認反対チーム]

【論点1】

欠測の割合と主解析

- Estimand 3 (mITTを対象としているので厳密には異なる)を設定している
 - 中止症例に対する有効性の影響を考慮できていないので不適切では？
- 試験間で中止割合にバラツキ(15%~30%程度)
 - 有効性の群間差にも違いがある
- 主解析 MMRM: 26W時点の評価完了を想定
 - 欠測メカニズムがMARと断定できない(有害事象や同意撤回による中止が多い)

<改善すべき点>

- 脱落を考慮したEstimandを設定すべきだった
 - レスポonder解析によるUtility Estimandや, AUCを評価するEstimand4,5など
 - “中止した”ことも結果の一部では？
- 中止しなかった症例を対象としたEstimand(Estimand2など)の設定もあり得る
 - 希少疾患なのでtoleratorをtarget populationとすることは否定しない

【論点2】

感度分析の方法

- FDA,EMAが実施している感度分析には、“感度”の意味が異なるものが混ざっている
 - Estimand3の下での主解析の欠測メカニズムに対する“感度”：PMM+MMRM
 - ✓ MI+MMRMの結果がPrimaryのMMRMと異なった⇒MIの補完モデルの詳細が不明
 - Estimand1に対する“感度”：responder-analysis(FDA), BOCF-ANCOVA, LOCF-ANCOVA
- PMMによるMNARの下での感度分析
 - 中止時点によるパターン分類, 中止時点ごとにペナルティ
 - PrimaryのMMRMとの結果が異なったので、MARではない？
 - 中止理由によるパターン分類を考えてもよかったのでは？
- LOCF-ANCOVA, BOCF-ANCOVAはSEの付け方が適切でない(SEの過小評価の可能性)
 - MI,PMMと並べたForest Plot で評価(有意か否か)をするのは適切でない
 - LOCF/BOCF-like imputation のように欠測値の不確実性も考慮した解析が良かったのでは？

【その他の論点】

- 日本で承認されている類薬(プルモザイム)の試験結果を見ると、301,302よりも中止割合が明らかに少ない