

NMAチーム
グループディスカッション

第7回データサイエンスラウンドテーブル
2023/06/30

ディスカッションテーマ

- テーマ1：臨床開発での利用可能性
- テーマ2：非統計担当者とのコミュニケーション方法（グループA/B）
- テーマ3：解析における留意点とその解決方法など（グループC）

※グループAとBは当日はひとつのグループとしてディスカッションした

テーマ1

- NMAが利用できそうな場面又は利用したい場面，それらの場面での期待する効果について挙げてください
- 本テーマのディスカッション時のお願い
 - NMAの利用の経験や知識があれば，積極的に内容の紹介や結果についてグループ内に情報共有してください
 - 具体的な課題に対する議論だけではなく，仮定を置いた議論も歓迎です

【グループA/B】 テーマ 1 臨床開発での利用可能性

最も現実的な利用場面

非劣性マージン設定：プラセボ経由の実薬間接比較のNMA。プラセボ比較データがある状況は少なくない。社内で文献を持ってきて、NMAし、マージン設定に活かした。

最も理想的な利用場面

用量反応NMA：例、鬱領域。P3で用量を変えながらプラセボ対照試験を複数実施することもある。
期待効果： プラセボ効果も想定されるので、その調整も可能かもしれない。

• 他の理想的な利用場面

- **Go/No-Go意思決定**：薬剤が豊富な領域、ゆえに実薬対照が求められる状況。
 - 期待効果：薬剤が多いので位置づけを知ることができる。他剤との比較の様子見ができる。どのくらいのエフェクトサイズが得られたらGoするかも検討できる。
- **安全性**
 - 安全性の位置づけを測る。マーケット戦略として他剤との差別化に利用可能かもしれない。
 - 二型糖尿病について、有効性の評価のみならず、低血糖有害事象を評価した事例もある。

• その他

- 同じ目的のNMAを2社同時並行に実施した事例。査読も通した。
- NMA実施を検討したが、必要な情報が集まらないなどを理由に実施しなかったことがある。
- Individual patient dataがあれば、MAICやSTCも選択肢になりNMAは選択されないこともあろう。

【グループC】 テーマ1 臨床開発での利用可能性

- バイオシミラーの同等性マージンの設定にも利用可能
 - 間接比較を用いてマージン設定しようとした経験がある
- 既存のネットワークに新薬の結果を加えて、ポジションを検討
 - 直接比較の試験がないときに相対的な位置づけを把握する
- 診療ガイドライン策定などの際に薬剤間の比較を行う
 - 治療法の選択に利用できる
 - 治療薬の順位付けのためにヒストリカルコントロールのデータ等も利用する
- Ph2試験のデータを利用して開発戦略に応用されうる
- EMAにおいて、希少疾病の指定の際に、既存治療の間接比較にNMAの間接比較を行おうとしている

[Committee for Orphan Medicinal Products \(COMP\): Work Plan 2023 \(europa.eu\)](https://european-council.europa.eu/media/en/press-communications/infographic/infographic-comp-work-plan-2023.pdf)

利用場面

- バイオシミラーの同等性マージンの設定
- 既存のネットワークに新薬の結果を加え、ポジションを検討
- 診療ガイドライン策定などの際に薬剤間の比較を行う

テーマ2

• 非統計家とのコミュニケーションについて

• 考えられるやりとり

- どこまでの試験を解析に含めるべきか？治療Aと治療Bを比較したいとき，治療Aもしくは治療Bを含む試験のみを集めてくれるのか，それとも各治療の比較対象を含む試験を可能な限り集めるべきなのか？
- どうやってNMAを学べばよいのか？
- 試験間の交換可能性とは？
- 直接比較がない場合の間接比較に妥当性をどう説明するか．NMAの限界とは？
- **異質性はどのようにして評価するのか？**
- **一貫性はどのように評価するのか？**

論点1：異質性をどのように伝える？

ちなみにCipriani, Furukawa, Salanti et al. (2009)では…

- Method: フォレストプロットの視覚的な確認, または I^2 統計量に基づいて統計的異質性を評価した.
- Result: メタアナリシス内で直接比較があるものについて, I^2 統計量が75%を超えているものはcitalopramとreboxetine ($I^2 = 85.0\%$), escitalopramとfluoxetine ($I^2 = 82.7\%$)であった. どちらのケースも2つの試験しかなかった.

$$I^2 = \frac{\text{研究間分散}}{\text{研究内分散} + \text{研究間分散}} \times 100$$

論点2：一致性の評価をどのように伝える？

ちなみにCipriani, Furukawa, Salanti et al. (2009)では…

- Method: 一致性の評価のために、直接比較と間接比較の結果を比べるオッズ比を算出し、その95%信頼区間が1を含むか否かを不一致性の基準とした。
- Result: ネットワーク上で直接比較と間接比較が比較可能であった薬剤の組み合わせは全部で70個あった。その中で3つの組み合わせにおいて不一致性の基準を満たした(paroxetine-citalopram-escitalopram; fluvoxamine-venlafaxine-mirtazapine; and sertraline-fluoxetine-bupropion).
→3/70 (4.3%)で不一致という結果に
- 詳細な検討が行われたが、重要な要因は同定できなかった

【グループA/B】 テーマ2

非統計家とのコミュニケーションについて

異質性を考慮した伝え方

- 統計的異質性が認められたら、臨床的異質性（試験の計画・特性）を非統計家と議論する必要がある
- メタアナする前に局所的な異質性（forest plotで確認）を見ていくのも一つか
- I²統計量の性質。試験数が多さが影響するだろうし。異質性があった時に統計家から「その試験を除きましょう」といえるか？基本的には除いた解析は感度分析とし、異質性があっても主解析が主。
- 除いたとしても透明性（客観的な理由・説明）があれば除いても良いのではないか

一致性を考慮した伝え方

- 異質性と同じ要素はあるか。
- 「直接と間接」の不一致性なので、偶然の部分という要素が強いかもしれない。ゆえに、不一致の部分を除くなどの感度分析を行うのが重要だろう。
- 間接比較の数にも依存するのでは？
- やはり、詳細な検討をすることが重要

テーマ3：解析における留意点とその解決方法など 今抱えられている課題を共有し，自由に議論，意見交換する

参考キーワード：

- 目的，アウトカム，解析モデル，プロトコール，チェックリスト・ガイドライン
- RCT，試験規模，Risk of Bias，公表バイアス，選択バイアス
- 被験者背景，用量，投与期間，アウトカム定義の違い
- 解析方法，missing dataの取り扱い，共変量による調整，試験のestimandの違い
- 頻度論・ベイス，固定効果・変量効果
- 直接比較，間接比較，混合比較，Rank Probabilities，SUCRA
- モデル適合度，異質性，不一致性
- 感度分析，メタ回帰，サブグループ解析

【グループC】 テーマ3

解析における留意点とその解決方法など

- 頻度流とベイズ流
 - 費用対効果評価では英国NICEのガイダンスを参考にしているからか、ベイズ流の使用も多い
 - 頻度流とベイズ流のどちらにするか、選択や解釈に困ることもある
 - ベイズ流では、MCMCなどの高度な計算技法を十分に理解せずに使われている例もある
- Inconsistencyの評価方法
 - 多くの方法が開発されている。頻度論・ベイズ流で適用できる方法も異なり、STATA, Rのgemtc, netmeta等の各ソフトウェアに実装されている方法も異なる
- 検定の多重性や複数の信頼区間
 - プラクティス上は、多重性調整まで議論されることはあまりない。検証的な臨床試験とは異なり、厳密に制御する理論的根拠もそこまでない
 - 多重性の問題よりも、バイアスや異質性、consistencyの評価の方が議論にあがることが多い
- 異質性 τ が過小評価される場合がある
 - 色々な疾患領域の τ をもとに、対象となるNMAの異質性を相対的に評価することもある
 - 組み入れ試験数が5試験程度の場合もあるが、このような場合、変量効果モデルの分散成分の推定にはバイアスが入りやすくなる。推定精度の評価も難しい。