

がん臨床試験における後治療の影響を補正した解析

がん第三相試験における真のエンドポイントは Overall Survival (OS) であるが、試験期間の短縮等を目指して Progression Free Survival (PFS) を主要評価項目とする試験も増えている。このような試験では倫理的配慮から対照治療群の被験者にも増悪後に試験治療を投与する、いわゆる治療のスイッチングが行われることが多い。治療のスイッチングが生じると OS に対する差は薄まる事が知られており、PFS で差がついたものの OS では差がつかないといった事例が少なくない。一方で特に医療技術評価の文脈においては試験治療の有用性 (Effectiveness) を評価する上で、治療のスイッチングの影響を補正した OS に対する治療効果を推定することも重要である。

このような背景の中、治療のスイッチングを始めとした後治療の影響を補正する解析について英国国立医療技術評価機構 NICE から Technical Support Document (TSD) が 2014 年に発出されている。TSD では治療のスイッチングが生じる場合には、通常の ITT 解析では治療効果を過小評価するバイアスがあり不十分とし、因果推論に基づく補正解析 (Rank Preserving Structural Failure Time Model (RPSFT), Iterative Parameter Estimation (IPE), Inverse Probability Censoring Weights (IPCW), Structural Nested Model (SNM), Two Stage Method) の適用可能性について言及している。2008 年に消化管間質腫瘍に対する Sunitinib の第三相試験で RPSFT が適用されて以来これらの適用事例は近年着実に増えてきており、臨床論文においてもこれらの方法を見かけることは珍しくなくなっている。

本発表では、NICE の TSD で紹介されている後治療の影響を補正する解析方法について解説し、実際にこれらの補正解析が用いられたがん第三相試験の事例をいくつか紹介する。

[文献]

Latimer NR, Abrams KR. NICE DS Technical Support Document 16: Adjusting survival time estimates in the presence of treatment switching. Report by the Decision Support Unit. July 2014.

http://www.nicesdu.org.uk/TSD16_Treatment_Switching.pdf

Latimer NR., et al. Adjusting survival time estimates to account for treatment switching in randomized controlled trials--an economic evaluation context: methods, limitations, and recommendations. *Med Decis Making*. 2014;34:387-402.

Demetri GD., et al. Complete longitudinal analyses of the randomized, placebo-controlled, phase III trial of sunitinib in patients with gastrointestinal stromal tumor following imatinib failure. *Clin Can Res* 2012; 18: 3170-9.

Motzer RJ., et al. "Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2010; 116: 4256-65.

Solomon BJ., et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *New Engl J Med* 2014; 371: 2167-77.

Skaltsa K., et al. Adjusting Overall Survival Estimates after Treatment Switching: a Case Study in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Targeted Oncol* 2017; 12: 111-21.