

QALYの解析に関わる 統計的な問題

東京大学大学院 医学系研究科
健康科学・看護学専攻 生物統計学分野
萩原康博

RCTデータを用いたQALYの統計解析

- 行うとき
 - 臨床研究の健康関連QOLアウトカムとして
 - ▶ 例: 進行肺癌でのGEST試験 (Ueno et al. JCO 2013)
 - 費用効果分析の効果として
 - ▶ 例: 下腿潰瘍でのVenUS II試験 (Soares et al. BMJ 2009)
 - ▶ 事例として紹介
- 本日の話題
 - 試験期間の終了などを理由にした打ち切り
 - ベースライン効用値での調整

アウトライン

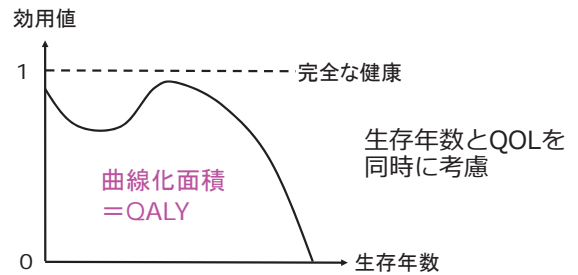
- 事例紹介
 - VenUS II試験データを用いた費用効果分析
 - 統計解析の記載
- 統計的課題
 - 打ち切りデータとQALYの統計解析
 - ベースライン効用値での調整
- 事例での結果とまとめ

事例：下腿潰瘍に対する マゴット療法(ウジ虫)の費用効果分析

- VenUS II ランダム化試験
 - マゴット療法(94+86名) vs ハイドロゲル(87名)
 - 追跡期間：最大12か月
 - ▶ 終盤に登録された患者は6～12か月の追跡期間
 - ▶ 6～12か月のあいだに追跡終了が発生
 - ▶ 死亡はほぼなし (Dumville et al. BMJ 2009.)
 - 効用値の測定 (Soares et al. BMJ 2009.)
 - ▶ EQ-5Dで0、3、6、9、12か月目
- 12か月までのQALYを統計解析
 - 費用効果分析の効果として

QALY(Quality-Adjusted Life Year)

- 経時効用値の曲線化面積
 - 生存年数をQOL(効用値)で重みづけ



Randomized Phase III Study of Gemcitabine Plus S-1, S-1 Alone, or Gemcitabine Alone in Patients With Locally Advanced and Metastatic Pancreatic Cancer in Japan and Taiwan: GEST Study

Quality of Life
To assess the quality of life, the health status of patients on the EQ-5D questionnaire was converted into a single simple utility index ranging from 0 for death to 1 for complete health. Quality-adjusted life-years (QALYs) for individual patients were estimated as the product of the utility index during follow-up and survival time and were compared between the groups, using the generalized Wilcoxon test.
As a result, median QALYs were 0.401 in the gemcitabine group, 0.420 in the S-1 group, and 0.525 in the GS group. The QALY value in the S-1 group was similar to that in the gemcitabine group, and there was no statistically significant difference between the two groups ($P = .56$). The QALY value in the GS group was significantly better than that in the gemcitabine group ($P < .001$). The details of quality-of-life assessments will be reported.

- [...], median QALY were 0.401 in the gemcitabine group, [...]
- The QALY value in the GS group was significantly better than that in the gemcitabine group ($P < .001$).

事例：下腿潰瘍に対する マゴット療法(ウジ虫)の費用効果分析

Cost effectiveness analysis of larval therapy for leg ulcers

Marta O Soares, research fellow,¹ Cynthia P Iglesias, senior research fellow,¹ Martin Bland, professor of health statistics,¹ Nicky Cullum, professor, deputy head of department,¹ Jo C Dumville, research fellow,¹ E Andrea Nelson, reader in wound healing and director of research,² David J Torgerson, professor, director York trials unit,³ Gill Worthy, trial statistician¹ on behalf of the VenUS II team

ABSTRACT
Objective To assess the cost effectiveness of larval therapy compared with hydrogel in the management of the leg ulcers. The Healthcare Commission estimated the annual costs of treatment for leg ulcers at £300m (£340m; \$430m) to £600m. Nursing time required to manage

事例での統計解析の記載

We used inverse probability weighting¹⁹⁻²¹ to estimate the mean time to healing, costs, and QALYs, accounting for the censored nature of these data.²² The weights were evaluated as the inverse of Kaplan-Meier estimator of censoring probability. For QALYs [...], we partitioned the study time horizon in homogenous subintervals (quarterly intervals) [...]. Linear regression was used [...]. We included baseline EQ-5D scores as a covariate in the estimation of QALYs.

- We used **inverse probability weighting** to estimate the mean [...] QALYs, accounting for the **censored nature of these data**.
- The weights were evaluated as the inverse of **Kaplan Meier estimator of censoring probability**.
- For QALYs [...], we partitioned the study time horizon in homogenous subintervals (quarterly intervals) [...]
- Linear regression was used [...]. We included **baseline EQ-5D scores as a covariate** in the estimation of QALYs.

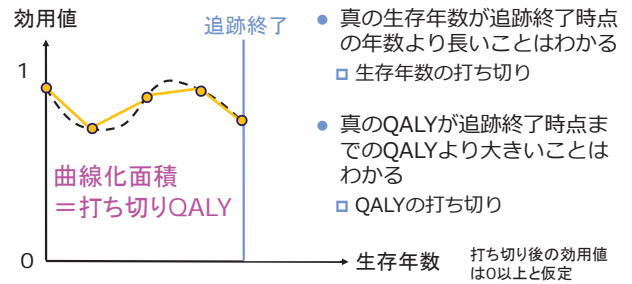
典型的なRCTのデータ構造

| 患者ID | 群 | 観察生存年数 | 死亡あり | 0か月の効用値 | 3か月の効用値 | 6か月の効用値 | ... |
|---------|-----|--------|------|---------|---------|---------|-----|
| HOR-001 | 1 | 0.4 | YES | 0.8 | 0.7 | 死亡後 | ... |
| HOR-002 | 2 | 1.2 | YES | 0.7 | 0.8 | 0.4 | ... |
| HOR-003 | 2 | 0.6 | YES | 0.8 | 欠測 | 0.7 | ... |
| HOR-004 | 1 | 1.5 | NO | 0.9 | 0.8 | 1.0 | ... |
| HOR-005 | 2 | 1.1 | NO | 0.7 | 0.7 | 0.9 | ... |
| HOR-006 | 1 | 2.3 | NO | 0.7 | 0.8 | 0.4 | ... |
| HOR-007 | 1 | 0.3 | YES | 0.5 | 0.6 | 死亡後 | ... |
| ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... |

- 群、観察生存年数、死亡有無、経時効用値
- このデータから患者ごとにQALYを計算して群間比較をしたい

QALY解析における追跡終了と打ち切り

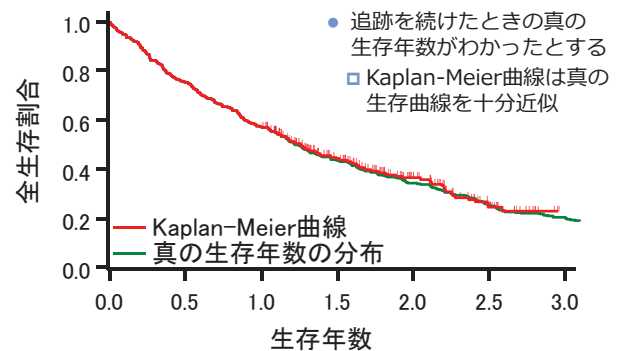
- 死亡前または関心のある時点前に追跡が終了すると真のQALYは不明



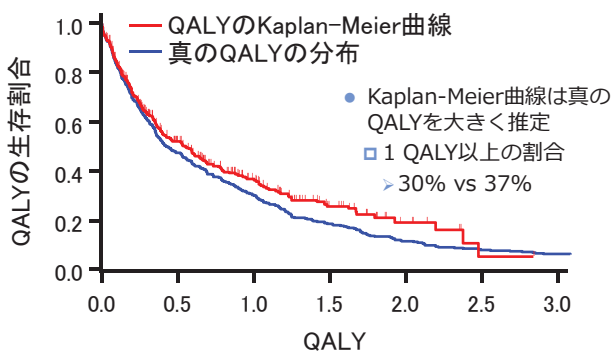
打ち切りデータの統計解析

- 生存時間解析として発展
 - Kaplan-Meier法、ログランク検定、Cox回帰、...
- 自然な応用
 - 生存時間解析手法で打ち切りQALYを解析(?)
 - ▶ Kaplan-Meier法などを適用(?)
- QALYの統計解析へのKaplan-Meier法などの適用は慎重に

典型的なデータの生存年数にKaplan-Meier法を適用



典型的なデータのQALYにKaplan-Meier法を適用



簡単な例で考えてみる

- 先ほどの典型的なデータから6人を抜き出す
 - 効用値は時間とともに変化しない患者
 - 追跡を続けたときの本当の生存年数がわかったとする

| 患者ID | 群 | 真の生存年数 | 観察生存年数 | 死亡あり | 効用値 | 真のQALY | 観察QALY |
|------|---|--------|--------|------|-----|--------|--------|
| Aさん | 1 | 3 | 2 | NO | 0.9 | 2.7 | 1.8 |
| Bさん | 1 | 3 | 2 | NO | 0.5 | 1.5 | 1.0 |
| Cさん | 1 | 3 | 2 | NO | 0.2 | 0.6 | 0.4 |
| Dさん | 1 | 3 | 3 | YES | 0.9 | 2.7 | 2.7 |
| Eさん | 1 | 3 | 3 | YES | 0.5 | 1.5 | 1.5 |
| Fさん | 1 | 3 | 3 | YES | 0.2 | 0.6 | 0.6 |

なぜKaplan-Meier法でQALYの分布を正しく推測できないのか

- 問題は打ち切られた患者の扱い方

| 患者ID | 群 | 真の生存年数 | 観察生存年数 | 死亡あり | 効用値 | 真のQALY | 観察QALY |
|------|---|--------|--------|------|-----|--------|--------|
| Aさん | 1 | 3 | 2 | NO | 0.9 | 2.7 | 1.8 |
| Bさん | 1 | 3 | 2 | NO | 0.5 | 1.5 | 1.0 |
| Cさん | 1 | 3 | 2 | NO | 0.2 | 0.6 | 0.4 |

- 観察生存年数は真の生存年数を予測しない(①)
 - 生存年数では情報のない打ち切り
- 観察QALYは真のQALYを予測(②)
 - QALYでは情報のある打ち切り

なぜKaplan-Meier法でQALYの分布を正しく推測できないのか

- Kaplan-Meier法は情報のない打ち切りを仮定
 - 効用値が関係するQALYの統計解析では成り立たない

Cox et al. JRSS A 1992.
- 推測の誤り具合(バイアスの大きさ)
 - 打ち切りの量が多いほど、大きい
 - 患者間で効用値に差があるほど、大きい
 - ▶ 通常、QALYを大きく見積もる方向のバイアス
- 特に注意すべき状況
 - 群間で生存年数や効用値の分布が異なる場合
 - ▶ 群間比較の際にバイアスが相殺されない

対処法 : IPCW法

(Inverse Probability of Censoring Weighted 法)

- 打ち切られない確率の逆数で打ち切られていないデータを重みづける方法 Zhao et al. Biometrika 1997.
 - 打ち切られた患者のデータをほかの患者が肩代わり

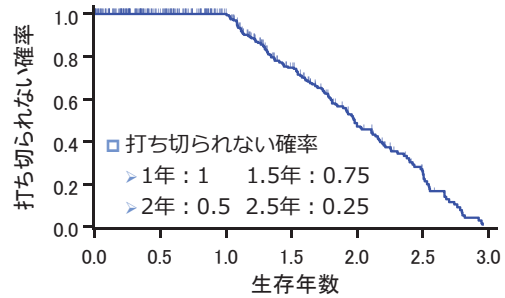
- A~Fさんのデータの打ち切られない確率

- 0~2年 : 1.0
- 2~3年 : 0.5
- ▶ D~Fさんは2人分解析へ貢献

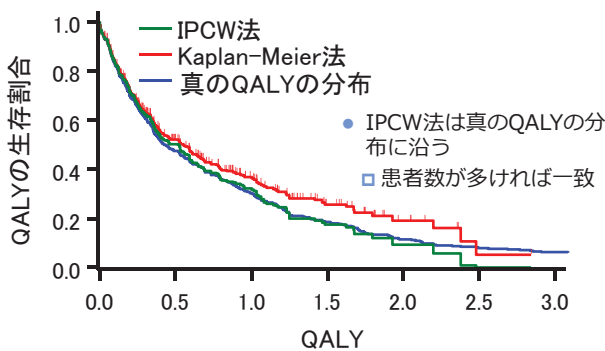
| 患者ID | 群 | 真の生存年数 | 観察生存年数 | 死亡あり |
|------|---|--------|--------|------|
| Aさん | 1 | 3 | 2 | NO |
| Bさん | 1 | 3 | 2 | NO |
| Cさん | 1 | 3 | 2 | NO |
| Dさん | 1 | 3 | 3 | YES |
| Eさん | 1 | 3 | 3 | YES |
| Fさん | 1 | 3 | 3 | YES |

打ち切られない確率の推定

- 生存年数で情報のない打ち切りの場合
 - 打ち切りをイベントとしたKaplan-Meier法で推定



典型的なデータにIPCW法を適用



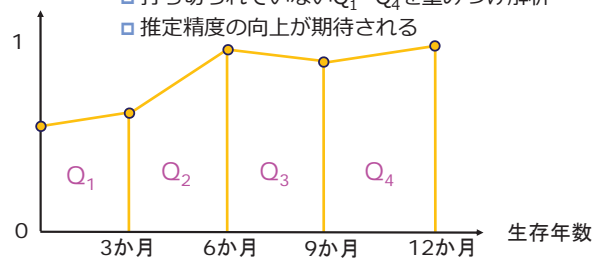
事例での統計解析の記載(再)

We used inverse probability weighting^{19,21} to estimate the mean time to healing, costs, and QALYs, accounting for the censored nature of these data.²² The weights were evaluated as the inverse of the Kaplan-Meier estimator of censoring probability.

- We used **inverse probability weighting** to estimate the mean [...] QALYs, accounting for the **censored nature of these data**.
- The weights were evaluated as the inverse of **Kaplan-Meier estimator of censoring probability**.
- For QALYs [...], we partitioned the study time horizon in homogenous subintervals (quarterly intervals) [...]
- Linear regression was used [...]. We included **baseline EQ-5D scores as a covariate** in the estimation of QALYs.

研究期間を4分割してIPCW法を適用

- 平均QALY = (Q₁の平均) + (Q₂の平均) + (Q₃の平均) + (Q₄の平均)
 - 3、6、9、12か月まで打ち切られない確率を推定
 - 打ち切られていないQ₁~Q₄を重みづけ解析
 - 推定精度の向上が期待される



群間でアンバランスな0か月目の効用値

- 平均EQ-5Dスコアの推移

| | 0か月 | 3か月 | 6か月 | 9か月 | 12か月 |
|---------|-------|-------|-------|-------|-------|
| マゴット療法群 | 0.485 | 0.556 | 0.592 | 0.585 | 0.595 |
| ハイドロゲル群 | 0.539 | 0.559 | 0.566 | 0.628 | 0.625 |

- 0か月目でハイドロゲル群の方が0.05ほど高い
- ランダム化はしているが、QALYへの影響大

Manca et al. Health Econ 2005.

- ベースライン効用値での調整
 - 偶然の偏りの調整
 - 推定精度・検出力の向上 Ramsey et al. Value Health 2015.
 - ▶ ガイドラインでは調整を強く要求

対処法 : QALYの回帰分析

- IPCW法を用いた重み付き回帰
 - $E[Q_k | X_1, X_2] = \beta_{k0} + \beta_{k1}X_1 + \beta_{k2}X_2$ ($k = 1, \dots, 4$)
 - ▶ X₁: 群、 X₂: ベースライン効用値
 - $\beta_{11} + \beta_{21} + \beta_{31} + \beta_{41}$
 - ▶ 12か月までの平均QALYの調整済み群間差
 - 具体的には以下の推定量を計算
 - ▶ $\hat{\beta}_k = \left(\sum_{i=1}^n \frac{\delta_{ki}}{\hat{G}(X_{ki})} X_i X_i^T \right)^{-1} \sum_{i=1}^n \frac{\delta_{ki} Q_{ki}}{\hat{G}(X_{ki})} X_i$
 - ▶ $\hat{G}(t)$: 打ち切りに対するKaplan-Meier推定量
 - ▶ δ_k : 区間kのイベント指示変数、 X_k: 区間kの打ち切り確率評価時点

Willan et al. Stat Med 2005.

事例でのQALYの解析結果

- 12か月までのQALYに群間差はない

| | 12か月までの平均QALY (95% 信頼区間) |
|---------|--------------------------|
| マゴット療法群 | 0.551 (0.505, 0.591) |
| ハイドロゲル群 | 0.540 (0.489, 0.589) |
| 群間差 | 0.011 (-0.067, 0.071) |

- 打ち切り、ベースライン効用値での調整済み
 - ▶ ベースライン効用値を調整しなかったらおそらく群間差の点推定値は負

- 費用効果分析では「費用対効果は同等」と結論

QALY解析での追加の統計的話題

- 費用効果分析における費用の統計解析
 - QALYと同様のデータ構造
 - 費用 = 単位時間当たりの費用 × 生存年数
 - ▷ QALY = 効用値 × 生存年数
- 生存年数の外挿
 - RCTの追跡期間は限定的
 - 費用効果分析で求められることが多い
 - 統計的に複雑で、課題も多い
 - ▷ 参考: Latimer N. NICE TSD 14.

参考文献

- 事例
 - Ueno, Ioka T, Ikeda M, et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST Study. J Clin Oncol 2013. 31:1640-48.
 - Dumville JC, Worthy G, Bland JM, et al. Larval therapy for leg ulcers (VenUS II): randomised controlled trial. BMJ 2009. 338:b773.
 - Soares MO, Iglesias CP, Bland JM, et al. Cost effectiveness analysis of larval therapy for leg ulcers. BMJ 2009. 338:b825.
- 打ち切りを伴うQALY・費用でのIPCW法
 - Cox DR, Fitzpatrick R, Fletcher AE, et al. Quality-of-life assessment: Can we keep it simple? J R Statist Soc A 1992. 155:353-93.
 - Zhao H, Tsiatis AA. A Consistent estimator for the distribution of quality adjusted survival time. Biometrika 1997. 84:339-48.
 - van der Laan MJ, Hubbard A. Locally efficient estimation of the quality-adjusted lifetime distribution with right-censored data and covariates. Biometrics 1999. 55:530-6.
 - Willan AR, Lin DY, Cook RJ, et al. Using inverse-weighting in cost-effectiveness analysis with censored data. Stat Methods Med Res 2002. 11:539-51.
 - Willan AR, Briggs AH. Statistical analysis of cost-effectiveness data. Wiley 2006.
 - Bang H, Tsiatis AA. Estimating medical costs with censored data. Biometrika 2000. 87:329-43.

まとめ

- 打ち切りを伴うQALYの統計解析
 - Kaplan-Meier法などの標準的な生存時間解析手法では誤った推測の恐れ
 - 適切な解析法のひとつはIPCW法
- ベースライン効用値での調整解析
 - 偶然の偏りを調整
 - 推定精度・検出力の向上
 - IPCW法 + 回帰分析で

参考文献

- QALYのベースライン効用値での調整
 - Manca A, Hawkins N, Sculpher MJ. Estimating mean QALYs in trial-based cost-effectiveness analysis: the importance of controlling for baseline utility. Health Econ 2005. 14:487-96.
 - Ramsey SD, Willike RJ, Glick H, et al. Cost-effectiveness analysis alongside clinical trials II—An ISPOR good research practices task force report. Value Health 2015. 18:161-72.
- QALY・費用のIPCW回帰分析
 - Lin DY. Linear regression analysis of censored medical costs. Biostatistics 2000. 1:35-47.
 - Willan AR, Lin DY, Manca A. Regression methods for cost-effectiveness analysis with censored data. Stat Med 2005. 24:131-45.
 - Andrei A, Murray S. Regression methods for the mean of the quality-of-life-adjusted restricted survival time using pseudo-observations. Biometrics 2007. 63:398-404.
 - Tunes-da-Silva G, Klein JP. Regression analysis of mean quality-adjusted survival time based on pseudo-observations. Stat Med 2009. 28:1054-66.
- 生存関数の外挿
 - Latimer N. NICE DSU technical support document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials—extrapolation with patient-level data.
 - Latimer NR. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials—Extrapolation with patient-level data: Inconsistencies, limitations, and a practical guide. Med Disc Making 2013. 33:743-54.
 - Bagust A, Beale S. Survival analysis and extrapolation modeling of time-to-event clinical trial data for economic evaluation: An alternative approach. Med Disc Making 2014. 34:343-51.
 - Jackson C, Stevens J, Ren S, et al. Extrapolating survival from randomized trials using external data: A review of methods. Med Disc Making 2016. [Epub ahead of print]