

事例紹介 ～Dry Powder Mannitol～

製薬協 データサイエンス部会 TF 4

松岡 伸篤

高木 弘毅

土川 克

棚橋 昌也

吉田 早織

鵜飼 裕之

発表構成



- 背景
- 試験結果
- 感度解析
- まとめ

はじめに

- **中止割合**が審査時に議論となった事例の紹介
- Dry Powder Mannitol
 - 嚢胞性線維症(Cystic fibrosis)の治療薬として開発
 - 有効性検証を目的としたPhase 3試験は2つ
 - DPM-CF-301 , DPM-CF-302
 - FDAとEMAの共通の懸念事項(の1つ)
 - (早期の)中止割合が高い
 - EMAは承認(2012年), FDAは承認を認めない判断
- 本発表の内容については製薬協HPに公開
 - http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/allotment/missing_data.html

2013/2/1のThe Sydney Morning Heraldの記事



2013/1/30: Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee開催 → Bronchitol (Dry Powder Mannitol)の認可申請を否決



- The Australian biotechnology industry has been dealt a blow after advisers to US regulators negatively reviewed drug maker Pharmaxis' cystic fibrosis treatment, sending shares in the firm plunging more than 45 per cent.
- Pharmaxis closed on Thursday at 68¢, losing 45.6 per cent in intraday trading, after an independent expert advisory panel to the Food and Drug Administration (FDA) unanimously voted negatively on three areas of a review for Bronchitol, developed in Australia to treat cystic fibrosis patients with lung difficulties.

Reference(2013/2/1)

<http://www.smh.com.au/business/fda-rejection-piles-on-the-pain-for-pharmaxis-20130131-2dnjw.html#ixzz2pQ3mLm9N>

DPM-CF-301 , DPM-CF-302



試験デザイン	二重盲検並行群間比較試験
主要エンドポイント	DB期の平均的なFEV1の絶体差(ml)
主解析	Mixed model for repeated measurement(MMRM)

- 主要解析の結果
 - 301試験: Positive, 302試験: Negative
- 中止割合
 - Mannitol群とControl群で中止割合が異なる
 - 次スライド参照
 - 発生した欠測データの特徴(欠測メカニズム)が解析計画時の想定(Missing at random)と異なっているのでは？
- 審査過程で感度解析を実施

中止割合の結果

- 有効性の主解析ではWeek 6より前に中止した人は除外

	Study CF-301 (N=295)			Study CF-302 (N=305)		
	Number	Number Missing	Percent Missing	Number	Number Missing	Percent Missing
DPM 群						
Week 0	176*	0	0	184	0	0
Week 6	156	20	11.4	174	10	5.4
Week 14	132	44	25	167	17	9.2
Week 26	116	60	34.1	157	27	14.7
Control 群						
Week 0	118	0	0	121	0	0
Week 6	112	6	5.1	119	2	1.7
Week 14	103	15	12.7	116	5	4.1
Week 26	89	29	24.6	111	10	8.3

*Adapted from FDA statistical briefing document

有効性解析に関する懸念



FDA

- 中止割合の不均衡
 - 既知の副作用により**不均衡が生じている**
 - Missing at randomではない⇒MMRMは不適切
 - ITTではなくmodified ITT(mITT)を用いている
 - mITT: Week 6より前に中止した症例を除外

EMA(CHMP)

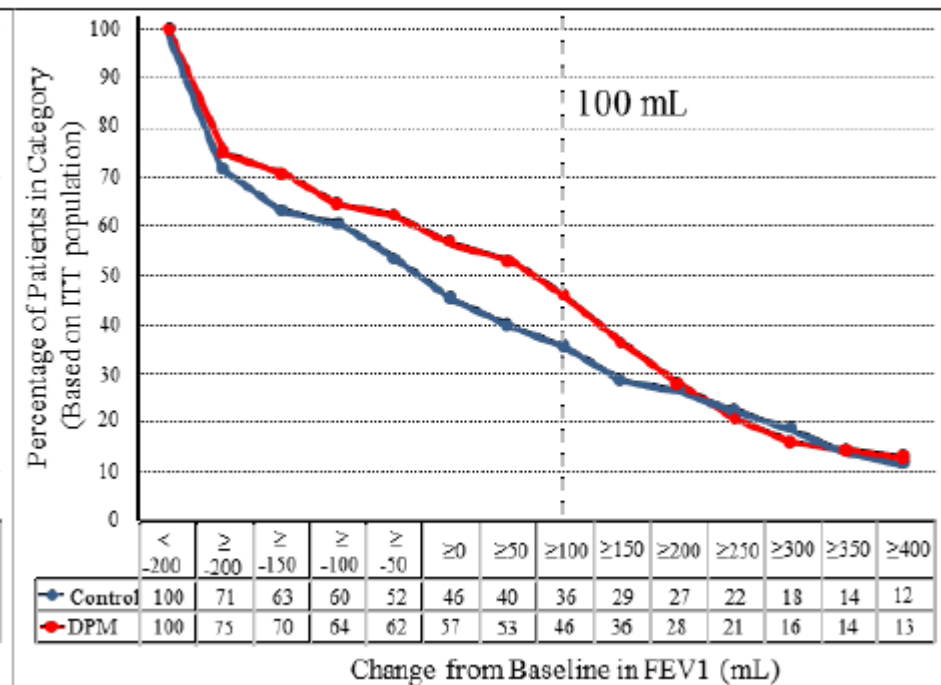
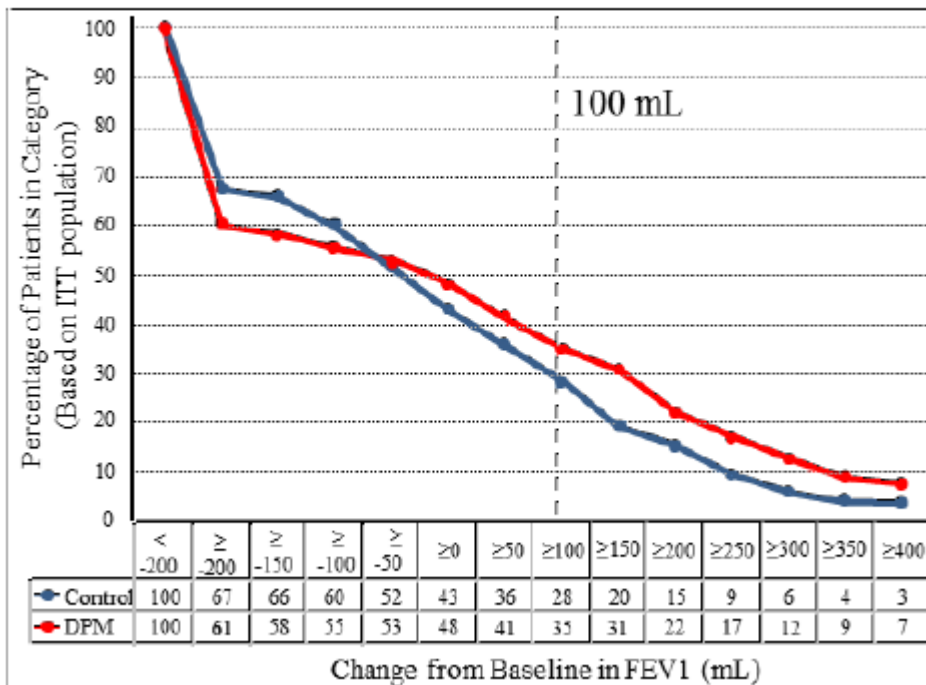
- 26週完了前に約30%の症例が中止したが、**解析手法は欠測を適切に考慮したものではない(301試験)**
 - 初期の中止割合が大きいためMMRMでは治療効果を過大評価している

FDAによる感度解析(1/2)

- 設定した閾値をもとに被験者を治療成功/失敗に分類
 - 中止した被験者は治療失敗に分類
- 解析対象集団をmITTからITTに変更

DPM-CF-301

DPM-CF-302



FDAによる感度解析(2/2)



- レスポンス解析における群間比較

Response Definition	DPM 400mg	Control*	Odd Ratio 95% CI ¹ (DPM vs. Control)	p-value
Study 301				
ITT ²	176	118		
FEV1 absolute increase ≥ 50mL	73 (41%)	42 (36%)	1.23 (0.75, 2.02)	0.420
FEV1 absolute increase ≥ 75mL	66 (37%)	35 (30%)	1.34 (0.80, 2.24)	0.259
FEV1 absolute increase ≥ 100mL	62 (35%)	33 (28%)	1.31 (0.78, 2.21)	0.312
Study 302				
ITT ²	184	121		
FEV1 absolute increase ≥ 50mL	97 (53%)	48 (40%)	1.99 (1.20, 3.31)	0.008
FEV1 absolute increase ≥ 75mL	92 (50%)	44 (36%)	2.01 (1.21, 3.35)	0.007
FEV1 absolute increase ≥ 100mL	84 (46%)	43 (36%)	1.69 (1.02, 2.80)	0.041

} N.S.

*Control consisted of 50 mg inhaled mannitol which, based on the results of study 202, was felt to be an ineffective dose

1. Logistic regression with treatment, rhDNAse use, region (or country for Study 302), baseline FEV1, gender, age, and FEV1 severity at screening (SAP pre-specified model)

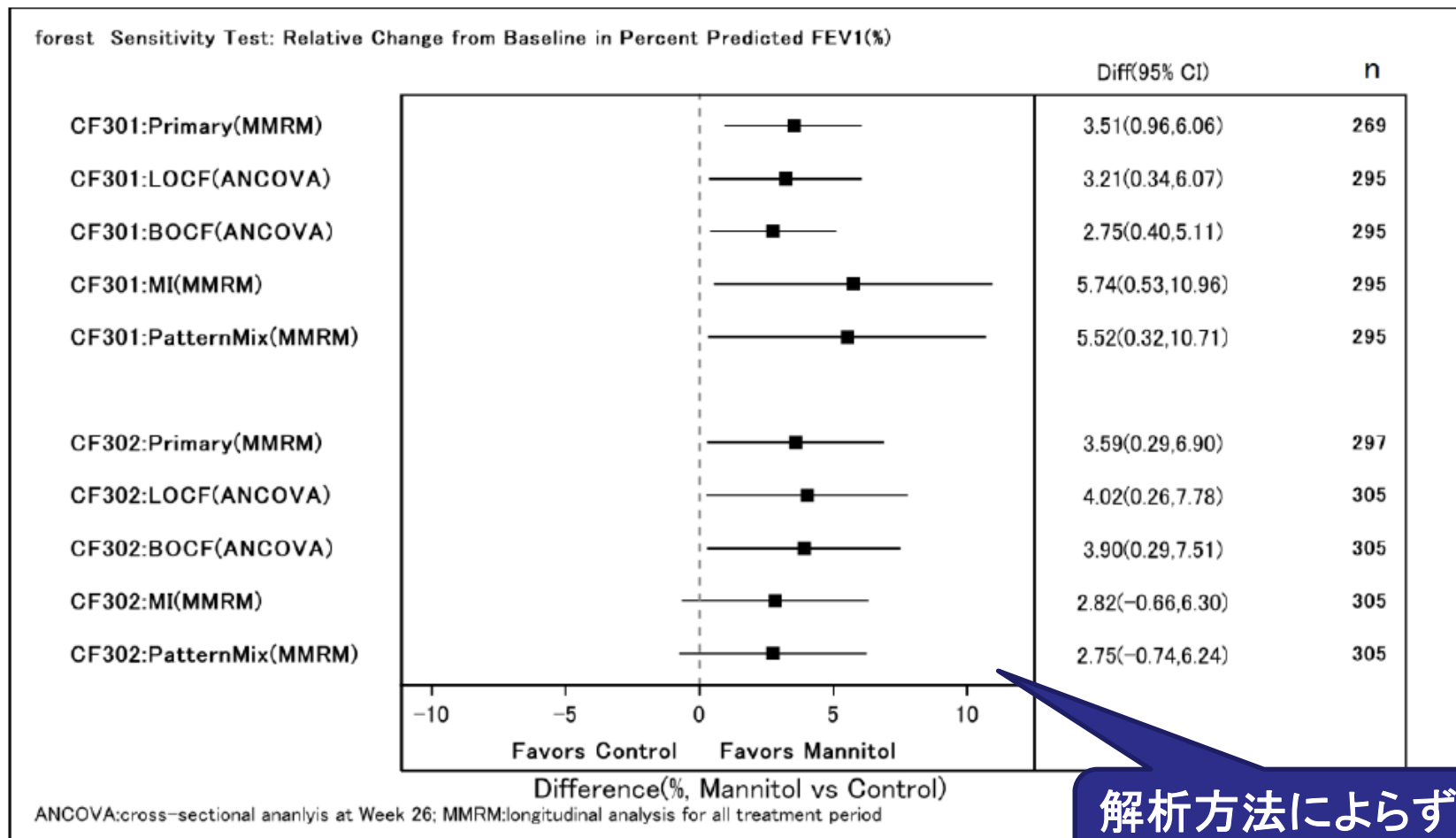
2. Included the patients who dropped out before week 6.

(Source: FDA's Biostatistical Review, Table 8)

EMA(CHMP)が依頼した感度解析結果



- 欠測データを様々な方法によって補完

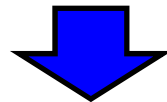


解析方法によらず
安定した結果

FDA, EMAの結論

FDA

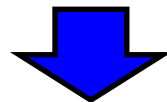
- 301試験：治療に関連する早期中止を主解析で適切に考慮していない
- 302試験：主解析で統計学的有意性を示せず



上記の試験結果に基づいて有効であると結論できない

EMA(CHMP)

- 感度解析の結果，頑健性が示唆



結果の不確実性はあるものの様々な解析や議論の結果，受け入れは可能

FDA: Complete response letter(抜粋)



- FDA complete response letter
 - The determination of efficacy based on the two clinical trials are not adequate because of the treatment-related frequent early dropouts in trial 301 for which the primary statistical analyses did not account and the lack of statistical significance in trial 302 for the primary endpoint

まとめ



- (中止による)欠測データの取り扱いが審査の議題に上がった事例を紹介
 - Dry Powder Mannitol
 - ・ 欠測データを解析に含めた場合と含めない場合で、有効性の結果に一貫性がなかった(FDA)
 - ・ 感度解析の結果、安定した結果が見られた(EMA)
 - ・ 感度解析の結果とその後の議論の結果、FDAとEMAで異なる判断がなされた