

2025년도
KAHTA 전기 학술대회

개별환자자료를 이용한 간접비교 방법론: 이론과 적용

Population-adjusted indirect comparison

충북대학교 정보통계학과 지희정

(heejung.jee@chungbuk.ac.kr)

내용

- 배경
 - 치료효과(추정, 절대적 치료효과, 상대적 치료효과)
 - 교란요인, 예후요인, 효과변경요인
 - 교환가능성 가정
- 개별환자자료를 이용한 인구보정 간접비교
 - 매칭보정 간접비교
 - 모의 치료 비교
 - 다수준 네트워크 메타회귀
- 인구보정 간접비교 방법 적용 시 고려사항

배경: 치료효과

- 추정대상 모수(Estimand)

: 주어진 임상시험 목표에 의해 제기된 임상질문을 반영하는 치료효과에 대한 명확한 설명(참조: 식약처)

다른 치료 조건에 있는 동일한 시험대상자와 비교했을 때의 결과가 모집단 수준에서 요약되는 것

- Data

- T: 치료제(A vs B), Y: 결과변수, X: 환자정보

- $ATE = E(Y(A) - Y(B)) = E(Y(A)) - E(Y(B))$

환자가 치료 A를 받았을 때 실제 결과값과 치료 B를 받았을 때 실제 결과값의 차이에 대한 평균

X	T	Y(A)	Y(B)
	A		?
	A		?
	B	?	
	B	?	

counterfactual

치료 A를 받은 사람은
B를 받았을 때의 결과를 알 수 없다.

치료 B를 받은 사람은
A를 받았을 때의 결과를 알 수 없다.

배경: 치료효과

- T: 치료제(A vs B), Y: 결과변수, X: 환자정보
- $ATE = E(Y(A) - Y(B)) = E(Y(A)) - E(Y(B))$
- 여기서 우리가 구할 수 있는 값은 조건부 기대값이므로, $E(Y|T = A) - E(Y|T = B)$ 는 구할 수 있다.

그러나 일반적으로 ATE와 조건부 기대값의 차이는 같지 않다.

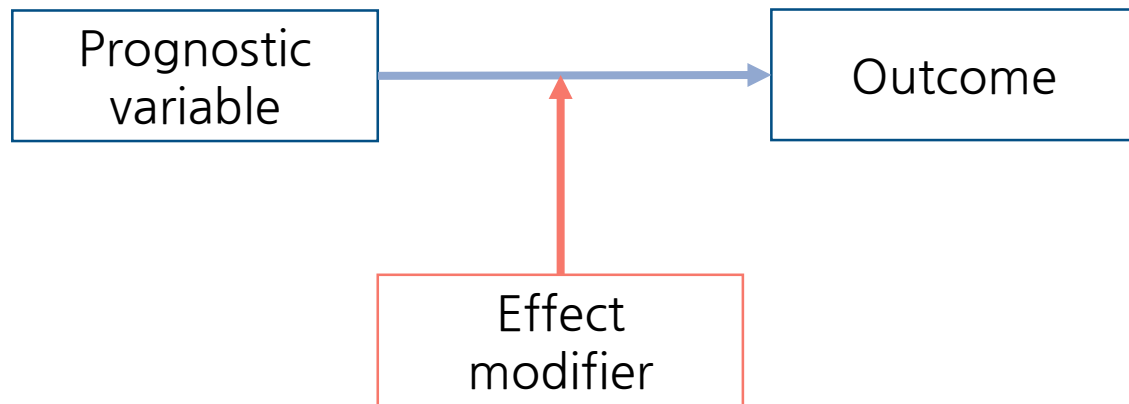
$$ATE = E(Y(A) - Y(B)) \neq E(Y|T = A) - E(Y|T = B)$$

X	T	Y(A)	Y(B)
	A		?
	A		?
	B	?	
	B	?	

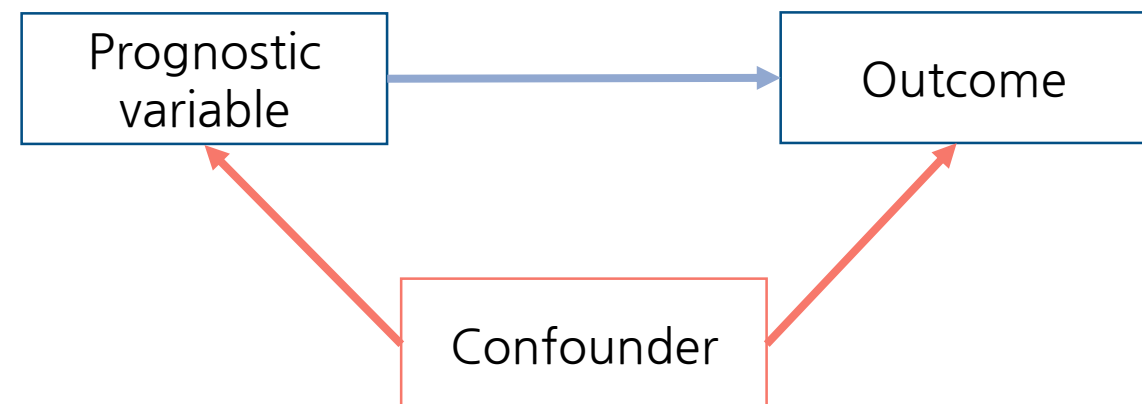
배경: 교란요인, 예후요인, 효과변경요인

- **예후요인**(Prognostic variables) : 관심 결과에 영향을 미치는 환자의 특성(공변량)
- **효과변경요인**(Effect modifiers) : 치료효과를 변경시키는 공변량
 - 효과변경요인의 수준에 따라 치료효과가 다르게 나타나는 것을 말함(상호작용)
- **교란요인**(confounder): 치료를 받을 가능성과 결과 모두에 영향을 미치는 특성

• Effect modifier



• Confounder



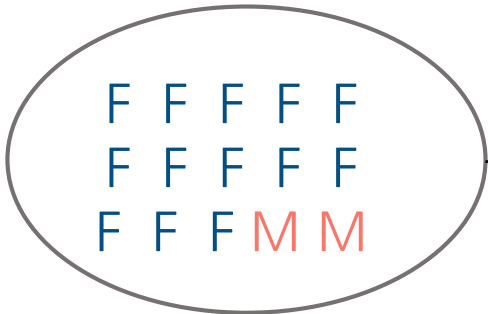
배경: 교란요인, 예후요인, 효과변경요인

- **교란요인**은 치료(Treatment)와 결과(Outcome) 모두에 영향을 미쳐 치료 효과 추정 시 비뚤림을 유발하는 변수로 분석에서 보정(adjust)이 필요함.
- **효과변경요인**은 치료효과의 크기 또는 방향을 변화시키는 요인으로(상호작용 효과), 이질성이 클 경우 결과를 결합하는데 어려움이 있음.
 - ✓ 모든 효과변경요인이 교란요인이 되는 것은 아님
 - 효과변경요인은 치료에 영향을 미치지 않을 수 있음
 - ✓ 교란요인이 효과변경요인이 될 수도 있음
 - 교란요인의 수준에 따라 치료효과가 다르게 나타날 수 있음

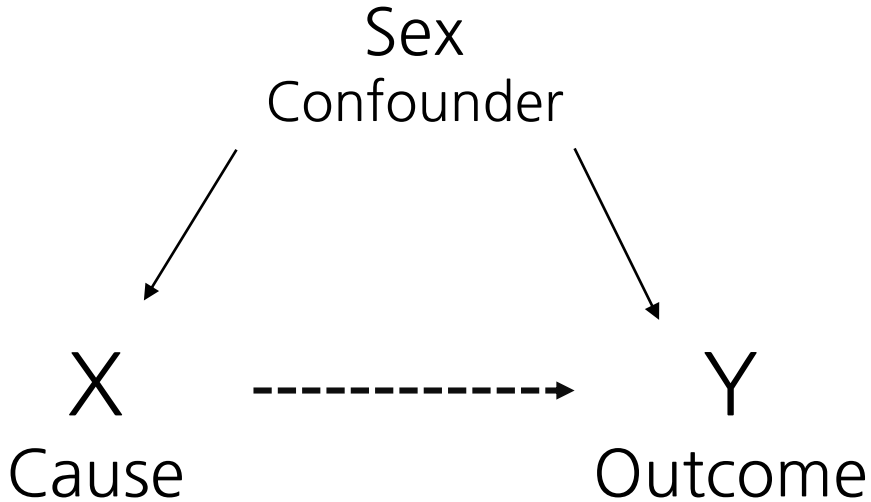
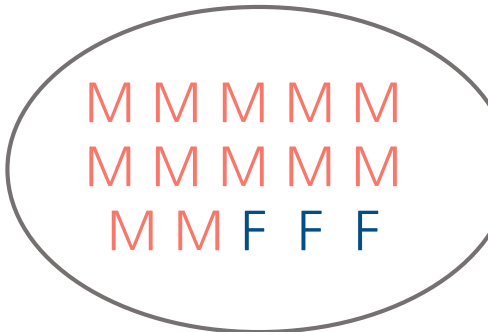
배경: 치료효과 추정의 비뚤림



$T = 1$



$T = 0$



배경: 치료효과 추정의 비뚤림

$$ATE = E(Y(A)) - Y((B)) \neq E(Y|T = A) - E(Y|T = B)$$

- $E(Y | T = A) - E(Y | T = B)$ 은 인과효과가 아니다. 왜냐하면 **두 개의 다른 집단을 비교**하기 때문이다. 두 집단 간의 차이는 처리 외의 다른 요인들에 의해 영향을 받을 수 있다.
- $E(Y(A) - Y(B))$ 는 인과효과이다. **동일한 사람들이** 치료제 A를 받았을 때(T=A)와 치료제(T=B)를 받았을 때의 결과를 비교하기 때문이다.
- **편향이 없는 치료효과를 추정하기 위해서는 교환가능성이 확보되어야 한다.**
 - ① Randomized controlled trial (RCT)- 무작위배정
 - ② 편향을 보정하는 통계적 방법을 적용

교환가능성 가정(exchangeability)

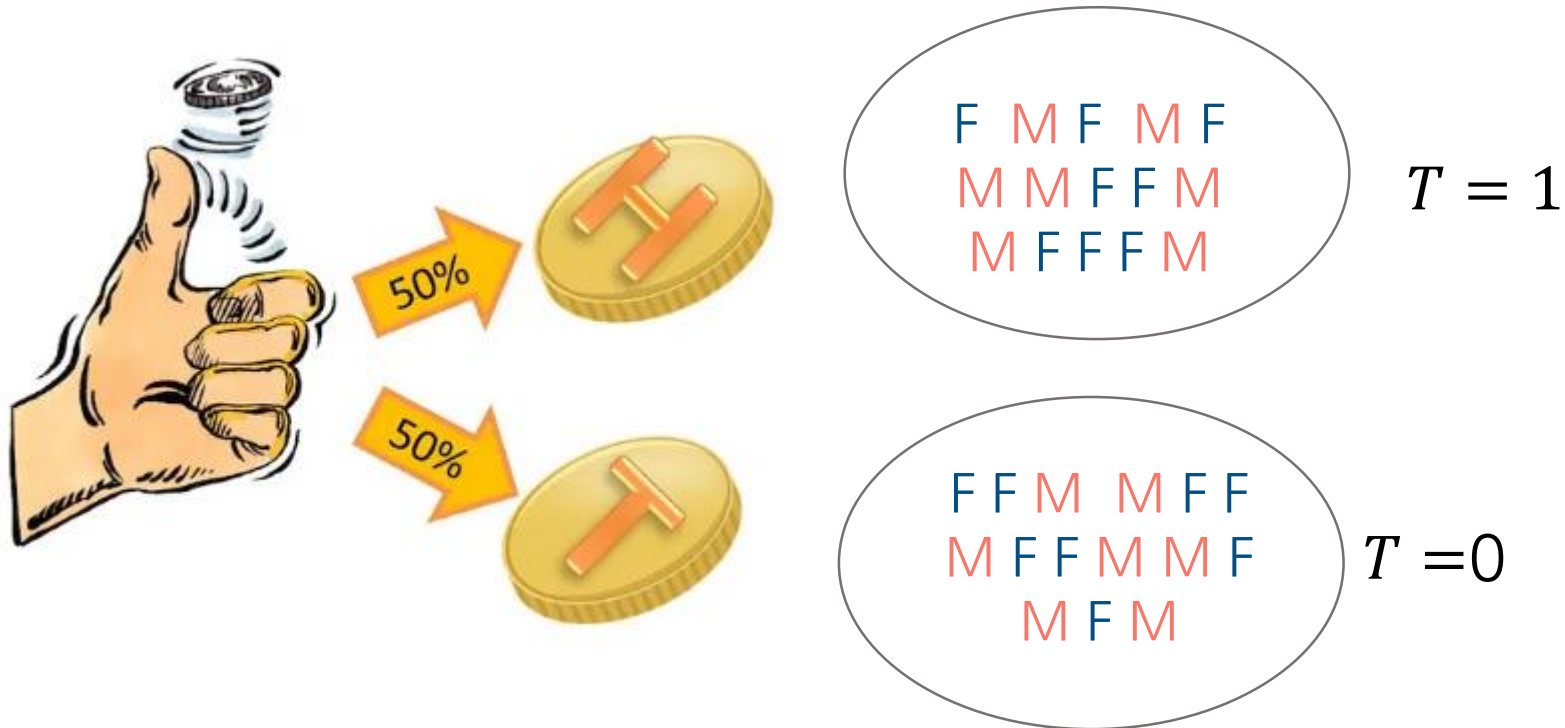
- 교환가능성: 한 그룹의 환자를 다른 그룹으로 대체하면 동일한 치료효과를 기대할 수 있음
연구(치료)와 결과가 독립($Y(1), Y(0) \perp T$) 임을 의미

$$ATE = E(Y(A)) - E(Y(B)) = E(Y|T = A) - E(Y|T = B)$$

교환가능성 가정은 간접비교와 직접비교에서 치료효과를 타당하게 추정하기 위해 만족되어야 하는 가장 핵심적인 가정

- 무작위배정 비교 임상시험(RCT)의 경우 교환가능성 가정이 유지됨.
 - 각 처리군의 환자들이 임상시험에 포함되었을 때 관심 있는 결과를 제시할 수 있는 평균 위험(average risk)가 동일함.
 - 상대적 치료 효과에 대한 편향이 없는 추정치를 도출할 수 있음

Randomized Controlled Trial (RCT)



Selection bias=0

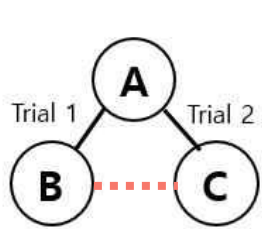
<https://collegedunia.com/exams/coin-toss-probability-formula-mathematics-articleid-4538>

간접비교(Indirect comparison)

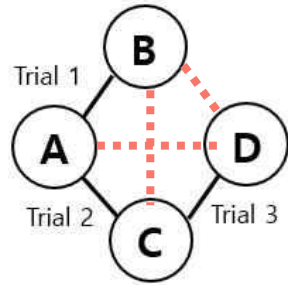
- 간접비교는 두 약물 또는 치료법에 대한 직접 비교 임상시험이 없는 경우, 서로 다른 연구에서 **도출된 결과를 활용**하여 두 약제 간의 상대적 효과를 추정하는 방법이다.
- 간접비교 통계 방법
 - 단순비교
 - Bucher의 방법
 - 네트워크 메타분석
 - 개별환자자료를 이용한 방법
 - 매칭보정 간접비교, 모의 치료 비교, 다수준 네트워크 메타회귀

간접비교(Indirect comparison)

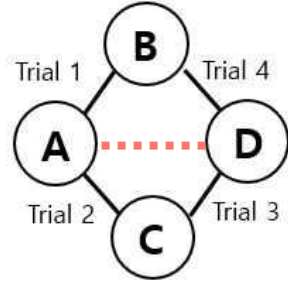
- 간접비교의 다양한 형태



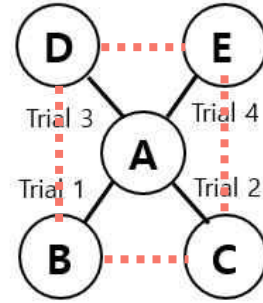
(1)



(2)



(3)



(4)

..... 간접비교

(1)은 가장 단순하고 기본적인 간접비교 형태

(2)는 여러 단계의 공통대조군 A와 C를 거쳐 B와 D를(혹은 B와 C, A와 D를) 간접비교하는

(3)은 비교하는 A와 D 약제간 공통대조군이 여러 개(즉, B와 C) 존재하는 형태

(4)는 공통대조군 A를 기준으로 비교대상 처치 약제가 네 가지 존재하는 형태

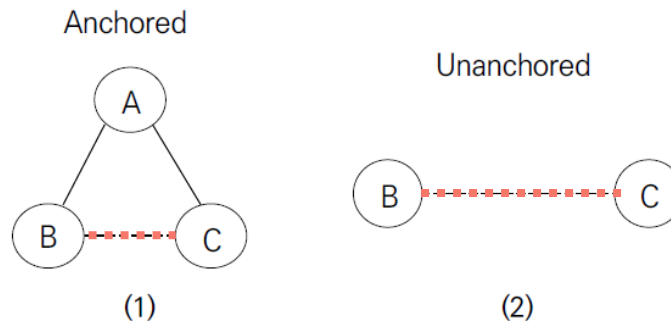
간접비교(Indirect comparison)

- **공통대조군이 있는 간접비교(anchored indirect treatment comparison)**

임상 연구에서 “A 대 B”와 “A 대 C”의 결과를 이용해 “B 대 C”를 추정하는 것을 공통대조군이 있는 간접비교라고 하며, 여기서 공통대조군은 “A”이다.

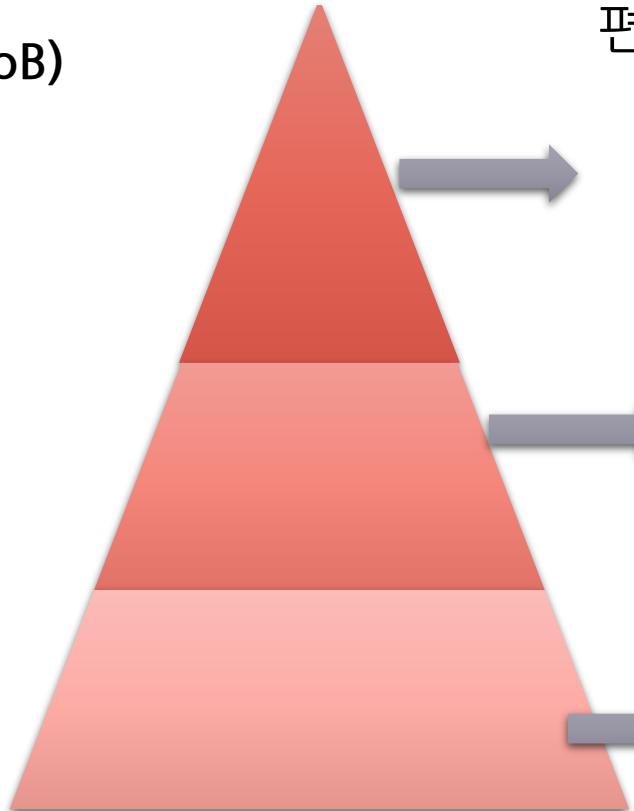
- **공통대조군이 없는 간접비교(unanchored indirect treatment comparison)**

공통대조군이 없는 간접비교는 신청약제와 비교약제가 서로 다른 대조군과 비교된 경우로, 대조군 차이로 비뚤림 발생 가능성이 높다. 단순비교는 부적절하며, 비뚤림과 이질성 보정을 위한 통계적 방법이 필요하나, 적용 시 가정에 민감하므로 신중해야 한다.



증거수준

비뚤림 위험(RoB)



편향의 위험이 작고 적절한 표본크기로 수행된 **무작위배정임상시험**

- ✓ 무작위배정은 모든 효과변경요인과 예후요인들이 치료제와 독립이 되도록 보장 (**교란요인이 없음**)

직접비교자료는 교란 없이 임상적 효과 개선 정도를 정확하게 추정할 수 있는 가장 신뢰할 수 있는 근거로 간주된다.

공통대조군이 있는 간접비교

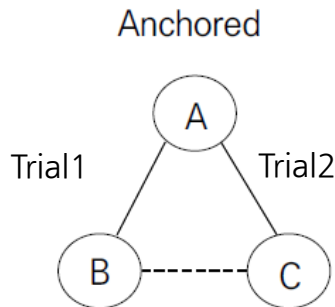
- ✓ 편향의 위험이 작고 적절한 표본크기로 수행된 직접 비교한 임상시험 자료가 존재하지 않는 경우 간접비교 방법을 통해 두 임상시험 결과를 통합하여 간접적으로 효과를 추정할 수 있다.

공통대조군이 없는 간접비교

간접비교에서 교환가능성

- 교환가능성: 한 연구의 환자를 다른 연구으로 대체하면 동일한 상대적 치료효과를 기대할 수 있음 연구(치료)와 결과가 독립($Y(1), Y(0) \perp T$) 임을 의미

- 두 임상시험에서 대조군에 해당하는 환자 집단의 임상적 특성이 동일하거나, 효과변경요인 및 교란요인(confounder)의 분포가 유사함을 의미한다.
- 교환가능성 가정은 간접비교에서 도출되는 상대치료효과 측정치가 타당성을 갖기 위해 만족되어야 하는 가장 핵심적인 가정



예) 공통대조군 A를 이용하여 간접비교를 할 때,

- Trial1과 Trial2는 공통대조군이 비교하는 약제가 다르다는 것을 제외하고는 모든 측면에서 동일하다고 가정하는 것

연구대상자의 특성, 결과변수, 비교약제, study design...

절대적 치료효과와 상대적 치료효과

- 모집단 P에서 치료제 B와 치료제 C의 절대적 치료효과(absolute effects)

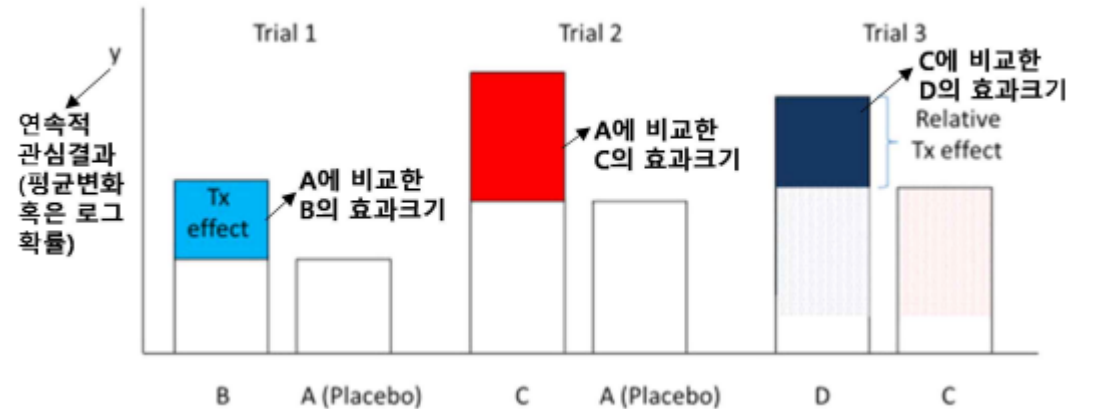
$$\Delta_{BC(P)} = \mu_{B(P)} - \mu_{C(P)}$$

여기서 $\mu_{A(P)}, \mu_{B(P)}, \mu_{C(P)}$ 는 모집단 P에서 치료제 A, B, C에 대한 결과의 기대값

- A라는 공통대조군이 있는 경우 모집단 P에서 치료제 B와 치료제 C의 상대적 치료효과(relative effects)

$$\theta_{BC(P)} = d_{AB(P)} - d_{CA(P)}$$

여기서 $d_{AB(P)} = \mu_{B(P)} - \mu_{A(P)}, d_{CA(P)} = \mu_{C(P)} - \mu_{A(P)}$ 이다.



절대적 치료효과와 상대적 치료효과의 추정

- 공통대조군이 있는 간접비교에서 절대적 치료효과와 상대적 치료효과의 추정
 - 단순비교- 절대적 치료효과의 추정

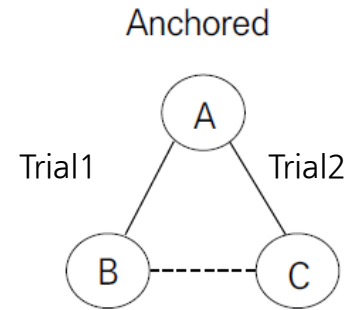
$$\hat{\Delta}_{BC(P)} = \bar{Y}_{B(AB)} - \bar{Y}_{C(AC)}$$

여기서 $\bar{Y}_{B(AB)}, \bar{Y}_{C(AC)}$ 는 $\mu_{B(AC)}, \mu_{C(AC)}$ 의 추정량으로 AB시험 모집단에서 치료제 B에 대한 결과의 평균과 AC시험 모집단에서 치료제 C에 대한 결과의 평균이다.

- Bucher의 방법 - 상대적 치료효과의 추정

$$\hat{\theta}_{BC(P)} = \hat{d}_{BA(AB)} - \hat{d}_{CA(AC)}$$

여기서 $\hat{d}_{BA(AB)} = \bar{Y}_B(AB) - \bar{Y}_A(AB), \hat{d}_{CA(AC)} = \bar{Y}_C(AC) - \bar{Y}_A(AC)$ 이다.



인구보정 간접비교의 가정

- 절대효과의 항등성(constancy of absolute effects)
 - 두 시험 간 예후요인이나 효과변경요인의 분포 차이가 없어야 하며, 치료 C의 절대 결과가 AB 시험과 AC 시험에서 동일해야 한다.
 - 그러나 실제 임상시험에서는 무작위배정이 시험 내에서만 이루어지므로, 시험 간에 동일한 공변량 분포를 가정한 것은 거의 **현실적으로 적용이 어려운 매우 강한 가정이다.**
- 조건부 절대효과의 항등성(conditional constancy of absolute effects)
 - AB 시험에서 특정 공변량 조건 하에 관측된 개인 수준의 결과가 AC 시험에서도 동일하게 나타난다고 보는 것이다. 이러한 가정 하에서는 보정방법(예:성향점수 가중법, 회귀모형)을 통해 AC 모집단의 절대 결과를 예측할 수 있으며, 예측값에 기반한 비교가 가능하다.
 - 그러나 이러한 경우 모든 예후요인과 효과변경요인이 두 시험에서 모두 관측되어야 하며, 모두 모형에 포함되어야 한다는 점에서 **강한 가정이라** 할 수 있다.

인구보정 간접비교의 가정

- 상대효과의 항등성(constancy of relative effects)
 - AC 시험에서 관측된 C 대비 A의 상대적 치료효과가 AB 시험에서도 동일하다는 가정이다. 이는 두 시험 간 효과변경요인이 완전히 균형을 이루고 있음을 의미한다. 이러한 가정의 타당성은 관측된 효과변경요인의 분포를 비교함으로써 일정 부분 확인할 수 있다.
 - 그러나 측정되지 않은 효과변경요인에 대해서는 해당 가정의 성립 여부를 판단하기 어렵기 때문에, 누락된 변수의 존재 가능성에 대해 신중한 검토가 필요하다.
- 조건부 상대효과의 항등성(conditional constancy of relative effects)은
 - 동일한 공변량 값에서 AC 시험에서 관측된 C 대 A의 상대 치료효과가 AB 시험에서도 동일하다는 가정이다.
 - 효과변경요인만 조정하면 되어 가장 현실적인 가정으로 평가된다.
 - 현재 공통대조군이 있는 간접비교에서 주요 인구보정 방법(매칭보정 간접비교, 모의 치료 비교, 다수준 네트워크 회귀)은 이 가정을 기반으로 하고 있다.

개별환자자료를 이용한 인구보정 간접비교

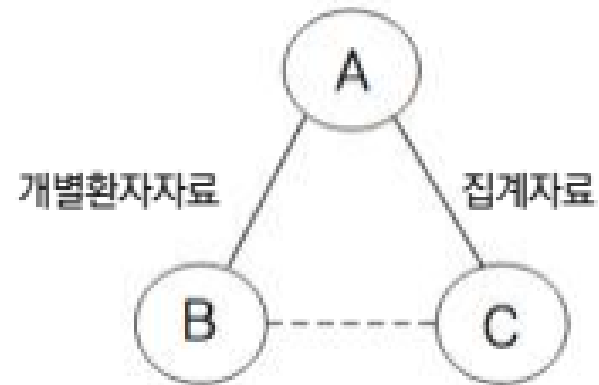
- **단순비교**는 치료군 간 절대효과가 동일하다는 매우 강한 전제인 **절대효과의 항등성**가정을 필요로 한다. 이 가정이 충족되지 않는 경우, 시험 간 교환가능성이 성립하지 않으며, 치료효과의 비교가 타당하지 않게 된다.
- **Bucher 방법**은 **상대효과의 항등성**이라는 비교적 강한 가정을 전제로 한다. 이는 두 시험 간 (측정된 또는 측정되지 않은)효과변경요인의 분포가 동일하다는 것을 의미한다. 이러한 분포 차이가 존재할 경우, 교환가능성이 위배되고 간접비교의 타당성이 훼손된다.
- 반면, **인구보정 간접비교**(population-adjusted indirect comparison)는 모집단 간 효과변경요인의 차이를 보정함으로써, 상대효과의 항등성보다 완화된 가정인 **조건부 상대효과의 항등성**을 가정한다. 이로 인해 교환가능성이 성립하지 않을 위험이 단순비교나 Bucher 방법보다 상대적으로 낮으며, 보다 신뢰성 있는 치료효과 추정이 가능하다.

개별환자자료를 이용한 인구보정 간접비교

- 치료제 A와 B를 비교하는 개별환자자료(Individual patient data, IPD) 연구와 치료제 A와 C를 비교하는 집계자료(Aggregate data, AgD) 연구를 이용한 간접비교 방법

: 매칭보정 간접비교(Matching-adjusted indirect comparison, MAIC)와 모의 치료 비교(Simulated treatment comparison, STC), 다수준 네트워크 메타회귀(Multi-level network meta regression, ML-NMR)

- MAIC : 가중치 기반
- STC, ML-NMR : 회귀 예측모형 기반



개별환자자료를 이용한 인구보정 간접비교

- **인구보정 간접비교 방법은** 개별환자자료를 활용하여 시험 간 효과변경요인에 대한 불균형을 보정한 방법이다.
 - 조건부 상대효과의 항등성 가정으로 완화된 가정임
 - AC연구모집단에서 치료효과를 추정
- **보정된(adjusted) 상대적 효과의 추정**

$$\hat{\theta}_{BC(AC)} = \hat{d}_{BA(AC)} - \hat{d}_{CA(AC)} = (\hat{Y}_{B(AC)} - \hat{Y}_{A(AC)}) - (\bar{Y}_{C(AC)} - \bar{Y}_{A(AC)})$$

AB 시험의 개인 환자 데이터(IPD)를 사용하여 AC 시험의 모집단에서 치료제 A,B의 결과를 예측

매칭보정 간접비교(MAIC)

- **매칭보정 간접비교**(Matching-Adjusted Indirect Comparison, MAIC)는 개별환자자료 (Individual Patient Data, IPD)를 활용하여 임상시험 간 모집단의 차이를 보정하는 가중치 기반의 인구보정 간접비교 방법이다.
- 특히 효과변경요인의 분포 차이로 인해 직접적인 비교가 어려운 경우,
- 효과변경요인으로 확인된 변수들을 포함하여 성향점수 모형을 구축하고, 이를 통해 도출된 가중치를 이용하여 비교대상 연구와의 공변량 분포가 일치하도록 모집단을 정하여 상대적 치료 효과를 추정한다.

매칭보정 간접비교(MAIC)

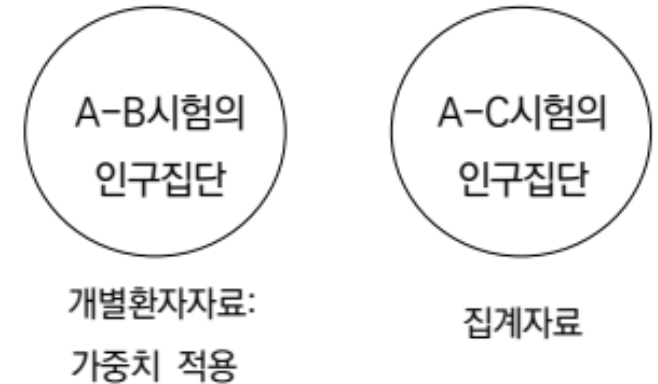
- AB 연구에서 각 개인에 대한 가중치 w_{ik} 를 추정함.
 - 재가중된 성향점수 방법과 유사함
 - Moment 또는 Entropy 균형 방법*을 사용하여 추정

$$\hat{y}_{k(AC)} = \frac{\sum_{i=1}^{N_{k(AB)}} y_{ik(AB)} w_{ik}}{\sum_{i=1}^{N_{k(AB)}} w_{ik}}$$

여기서 가중치 w_{it} 는 처리 t를 받은 i번째 개체의 AB 시험 대비 AC 시험에 등록될(enrolled) 오즈

- AC 연구모집단에서 치료제 B대비 A의 보정된 평균치료효과

$$\hat{d}_{BA(AC)} = \hat{Y}_{B(AC)} - \hat{Y}_{A(AC)}$$



*Belger M, Brnabic A, Kadziola Z, Petto H, Faries D. Inclusion of Multiple Studies in Matching Adjusted Indirect Comparisons (MAIC). Paper presented at: ISPOR 20th Annual Meeting; Philadelphia, PA, USA,

매칭보정 간접비교(MAIC)

- MAIC는 조건부 상대효과의 항등성(conditional constancy of relative effects) 가정을 전제로 하며, 관측되지 않은 효과변경요인이 없고, 충분히 보정되어야 한다.
- 그러나 모든 누락된 효과변경요인이 있거나 가중치 산출 과정에서 유효표본크기(effective sample size)가 크게 감소할 경우, 추정의 정밀도나 일반화 가능성이 제한될 수 있으므로 신중한 적용이 요구된다.
- 유효표본크기(ESS)

$$ESS = \frac{\left(\sum_{i=1}^n w_i\right)^2}{\sum_{i=1}^n w_i^2}$$

모의 치료 비교(STC)

Simulated treatment comparison (STC)

- 신청약제가 포함된 임상시험에서 효과변경요인(effect modifier)과 결과변수 간의 관계를 모델링한 후, 비교 대상 연구(집계자료)의 환자군 특성에 맞추어 신청약제의 결과값을 예측함으로써 상대적 치료효과를 추정한다.
- 결과 회귀 모형을 **AB 연구의 IPD에 적합** 효과변경인자와 치료제의 상호작용

$$g(\mu_{(AB)}) = \beta_0 + X_{(AB)}^T \beta_1 + (Z_{(AB)}^T \beta_B + \gamma_B) I(t = B)$$

$g(\cdot)$: 치료효과의 척도에 따라 적절한 연결함수(예: binary outcome에 대해 로짓함수)

- AC 연구모집단에서 치료제 B 대비 A의 예측된 평균치료효과 $\hat{d}_{BA(AC)} = \bar{x}_{AC}^T \hat{\beta}_B + \hat{\gamma}_B$

모의 치료 비교(STC)

- STC는 조건부 상대효과의 항등성(conditional constancy of relative effects) 가정을 기반의 인구보정 간접비교 방법이다.
- 예후요인(prognostic variables)은 모형의 예측력을 향상시키는 데 활용될 수 있으나, 상대적 효과를 추정하는데 반드시 포함되어야 하는 것은 아니다.
- STC는 회귀모형의 설정(specification)에 민감하므로, 모형이 적절하게 구성되지 않을 경우 치료효과 추정에 편향이 발생할 수 있다. 또한 MAIC와 마찬가지로, 모든 효과변경요인이 정확히 식별되고 모형에 포함되어야 하며, 그렇지 않을 경우 조건부 상대효과의 일반화 가능성에 한계가 발생한다. 따라서 이러한 가정의 충족 여부에 따라 분석의 신뢰성과 결과 해석에 신중한 접근이 요구된다.

다수준 네트워크 메타회귀(ML-NMR)

- 다수준 네트워크 메타회귀(Multi-Level Network Meta-Regression, ML-NMR)는 개별환자자료와 집계자료를 통합하여 분석할 수 있는 확장된 형태의 네트워크 메타분석 방법이다.
- 이 접근법은 다수의 치료법을 포함하는 더 큰 네트워크에서 추론이 가능하다는 이점이 있지만, 적어도 하나의 연구에 대해 개별환자자료가 필요하며, 각 치료법에 대해 충분히 많은 집계자료 연구가 요구된다.
- 이 방법은 조건부 상대효과의 항등성(conditional constancy of relative effects) 가정을 기반으로 한다. 이 방법에서도 모형에 포함되는 효과변경요인 신중한 선정이 매우 중요하며, 잠재적으로 중요한 효과변경요인이 누락될 위험이 존재한다.
- 모의 치료 비교 방법과 마찬가지로 회귀모형 기반의 방법이기 때문에 모형이 잘못 설정(mis-specification)된 경우 치료효과 추정에 편향이 발생할 수 있다. 또한 이 방법은 공유 효과변경요인(shared effect modifier) 가정을 기반으로 한다. 이 가정은 효과변경요인이 모든 치료에서 동일하다는 것을 전제로 하지만, 실제로는 효과변경요인을 비교하는 치료에 따라 달라질 수 있다.

인구보정 간접비교 적용 시 고려사항

효과변경요인의 선택

- 인구보정 간접비교(MAIC, STC, ML-NMR)의 타당성은 **효과변경요인의 적절한 식별과 이들 의 모형 내 포함 여부**에 크게 좌우된다. 분석에서는 **모든 관련 효과변경요인이 누락 없이 포함 되는 것이 중요**하며, 이를 위해 사전에 임상적 근거 또는 외부 문헌을 기반으로 효과변경요인 을 명확히 정의해야 한다.
- 특히 시험 간 효과변경요인의 분포 차이가 클 경우, 이러한 차이를 보정에 반드시 고려해야 한 다. 한편, **효과변경요인의 선택에 있어 통계적 유의성만을 기준으로 판단하는 것은 주의가 필 요하다.** 표본수가 적은 경우에는 시험 간 실질적인 불균형이 존재하더라도 통계적으로 유의하 지 않게 나타날 수 있기 때문이다.

인구보정 간접비교 적용 시 고려사항

목표모집단의 정의

- 인구보정 간접비교 방법은 비교 대상인 집계자료 시험(AC 시험)에서 보정된 치료효과를 추정하는 방식이다.
- 따라서 AC 시험의 연구 모집단이 실제 의사결정에 필요한 목표 모집단(target population)을 대표할 수 있는지를 평가하는 것이 중요하다. 이는 AC 시험에서의 치료효과가 다른 모집단에서는 동일하게 나타나지 않을 수 있기 때문이다.
- 따라서 분석에 앞서 목표 모집단을 명확히 정의하고, AC 연구 모집단과의 차이를 검토해야 하며, 이러한 모집단 간의 대표성 문제는 간접비교 결과의 해석과 정책적 의사결정에 반드시 고려되어야 한다.

인구보정 간접비교 적용 시 고려사항

회귀모형 기반의 인구보정 간접비교

- 회귀모형 기반의 인구보정 간접비교(STC, ML-NMR)는 모형에 기반한 예측을 수행하기 때문에, **모형의 적합도에 민감하게 영향**을 받는다. 결과변수와 공변량 간의 관계가 비선형적인 경우에는 비선형 항을 포함하여 모형을 설정해야 적절한 적합이 가능하다. **모형 내에 효과변경요인 외에도 예후요인을 추가로 포함하는 것은 치료효과의 비뚤림(bias)을 줄이지는 않더라도, 모형의 예측력을 향상시키고 추정값의 정밀도(precision)를 높이는 데 기여할 수 있다.**
- 한편, AB 시험과 AC 시험 간 모집단의 공변량 분포가 충분히 겹치지 않는 경우에는, 예측값이 IPD의 관측 범위를 벗어나게 되어 **외삽(extrapolation)의 위험**이 커지므로 주의가 필요하다. 또한 회귀모형 기반 방법은 기본적으로 개인 수준의 **조건부 치료효과(conditional treatment effect)를 예측하며, 이는 간접비교에서 관심인 모집단 전체에 대한 주변 치료효과(marginal treatment effect)와는 다르다.** 따라서 조건부 효과를 주변 효과로 전환하는 과정에서는 추가적인 가정이 필요하며, 이 과정에서 편향이 발생할 수 있음을 인지하고 해석에 주의해야 한다.

인구보정 간접비교 적용 시 고려사항

가중치 기반의 인구보정 간접비교

- MAIC는 가중치 기반의 인구보정 간접비교 방법이다. 가중치 기반의 인구보정 간접비교에서는, 보정된 가중치 집단이 비교 대상 모집단과 충분히 유사한 분포를 가지는지를 평가하는 것이 중요하다. 이를 위해 변수별로 보정 전후 공변량 분포의 차이가 해소되었는지를 확인해야 한다.
- 보정 여부를 평가할 때는 변수별 평균 차이에 대한 단순한 통계적 유의성 검정에만 의존하는 것은 권장되지 않는다. 특히 표본 수가 적은 경우, 효과변경요인의 실질적인 분포 차이가 존재하더라도 검정력이 부족하여 통계적으로 유의하지 않은 결과가 도출될 수 있기 때문이다. 따라서 분포의 중첩 정도 및 시각적 확인 등 다양한 방법을 종합하여 판단할 필요가 있다.
- 또한 MAIC에서는 가중치의 분포를 평가하여 일부 극단적인 가중치가 결과에 과도한 영향을 미치지 않는지를 확인해야 하며, 유효표본크기(Effective Sample Size, ESS) 또한 함께 보고되어야 한다. ESS가 작을수록 치료효과 추정의 불확실성이 커지며, 이는 보정된 모집단이 실제 비교 대상 모집단과 실질적으로 다를 수 있음을 시사한다. 이러한 경우, 인구보정 결과의 일반화 가능성과 해석에 신중한 접근이 요구된다.

인구보정 간접비교 적용 시 고려사항

공통대조군이 없는 간접비교

- 공통대조군이 없는 경우(unanchored)에는 치료군 간 상대적 효과를 직접적으로 추정할 수 없기 때문에, 단순비교가 고려될 수 있다. 그러나 **단순비교는 절대효과의 항등성이라는 매우 강한 가정을 필요로 하며, 이 가정이 충족되지 않을 경우 심각한 비뚤림이 발생할 수 있다.** 이보다 다소 완화된 형태의 가정이 조건부 절대효과의 항등성이다. 이 가정하에서는 성향점수를 활용한 가중치, 회귀모형, 매칭, 강건한 추정 방법(robust estimation) 등 다양한 인구보정 방법이 적용될 수 있다.
- 치료효과에 영향을 줄 수 있는 모든 관련 예후요인과 효과변경요인이 정확히 식별되어 모형에 포함되어야 하며, 개별 환자 수준에서 결과를 정밀하게 예측하고, 절대적 치료효과를 신뢰성 있게 추정할 수 있어야 한다. **이러한 조건을 충족하기 위해서는 간접비교에 포함되는 모든 연구에서 개별환자자료의 확보가 필수적이다.**
- 한편, 공통대조군이 없는 간접비교에 활용되는 성향점수 기반 방법들(가중치, 회귀모형 기반 접근)은 원칙적으로 공통대조군이 있는 간접비교에서의 방법론적 고려사항과 대부분 유사하게 적용된다. 다만, 공통대조군이 없는 간접비교에서는 치료군 간 직접 비교를 가능하게 하는 공통 비교군이 부재하므로, 불완전한 보정이 이루어질 경우 비뚤림의 위험이 훨씬 더 클 수 있다.

Reference

- 건강보험심사평가원, 신약의 임상적 유용성 평가를 위한 간접비교 지침 개정 연구. 2024.
- 건강보험심사평가원. 임상적 유용성평가를 위한 간접비교 수행단계별 자료제출 지침. 2014.
- HTA CG. Methodological Guideline for Quantitative Evidence Synthesis: Direct and Indirect Comparisons. March 2024.
- HTA CG. Practical Guideline for Quantitative Evidence Synthesis: Direct and Indirect Comparisons. March 2024.
- NICE DSU Technical Support Document 7: Evidence Synthesis of Treatment Efficacy in Decision Making: A Reviewer's Checklist. January 2012.
- Phillippo DM, Ades AE, Dias S, Palmer S, Abrams KR *et al*. Methods for population-adjusted indirect comparisons in health technology appraisal. *Med Decis Making*. 2018;38(2):200-11.
- Phillippo DM, Dias S. Ades AE, Welton NJ. Assessing the performance of population adjustment methods for anchored indirect comparisons: a simulation study. *Statistics in medicine*. 39(30):4885-4911.

- **Acknowledgement**

This research was supported by the Health Insurance Review and Assessment Service, HIRA, Korea.

