

임상적 유용성 평가를 위한 간접비교 지침의 주요 개정 내용

■ 안형진 (고려대학교 의과대학/보건대학원)

목차

임상적 유용성
평가를 위한 간
접비교 지침의
주요 개정 내용

1. 연구의 필요성 및 목적

2. 연구 내용

- 지침서 개정 범위
- 간접비교 정의 및 용어
- 간접비교 주요 가정
- 간접비교 방법론 검토 및 논의

3. 보고서 및 체크리스트

- 간접비교 보고서 목차
- 간접비교 자료 제출 지침 작성 예시
- 간접비교 보고서 자료제출 체크리스트
제안

연구의 필요성 및 목적

Ⅱ 간접비교 수행단계별 자료제출 지침 개정 필요성

- 2010년 용역연구의 결과를 바탕으로 2014년 8월 지침 제정되었으며, 제정된 지 10년 이상의 시간 경과
- 임상 및 제약환경의 변화와 새로운 간접비교 방법론 개발
- 새로운 방법론을 이용한 간접비교가 이미 제출되고 있는 상황임

Ⅱ 새로운 간접비교 방법론의 장단점을 이해하고 관련 **방법론의 적용 및 자료 등을 지침에 새롭게 반영할 필요가 있음**

- || 간접비교지침 이후에 개발된 새로운 방법론 및 임상 및 제약환경을 고려한 간접비교 방법을 고찰하고 평가하여 이를 반영한 국내 지침 개정
- || 이를 통하여 신약의 객관적 효과비교 근거를 제출할 수 있도록 하고 이를 바탕으로 신약의 급여 적정성 및 경제성 평가의 근거로 활용

연구 내용

- 지침서 개정 범위
- 간접비교 정의 및 용어
- 간접비교 주요 가정
- 간접비교 방법론 검토 및 논의
 - AgD 이용: 단순비교, Bucher 방법, NMA
 - IPD 이용: MAIC, STC, 다수준 네트워크메타회귀

II 기존 지침서상 기술된 간접비교 방법 수정 및 추가

- 교환가능성 가정 명확화
- 기존 방법론 업데이트 (단순비교, Bucher 방법, 혼합비교, 네트워크 메타분석)
- 새로운 방법론 추가 (개별 환자 자료를 이용한 간접비교)
- 생존자료의 간접비교시 고려사항 추가
- 비무작위 배정 연구 근거를 이용한 간접비교 방법 추가
- 사후 비열등성 한계 설정 방법

II 자료작성 체크리스트 및 자료제출 체크리스트 업데이트

- 수정된 목차에 맞게 전반적인 체크리스트 업데이트
- 실무진이 간접비교 관련 불확실성을 평가함에 있어 고려해야 할 사항
- 간접비교 가능성 여부를 체크할 수 있는 흐름도 개발

|| 간접비교 자료제출 지침 업데이트

- 문헌 검색 전략 및 간접비교에 포함될 자료 선정
- PICO(population, intervention, control, outcome) 제시
- 간접비교 방법별 분류 방안 제시
- 민감도 분석
- 비뚤림 위험 평가 도구
- 용어 정리

|| 분석 예제 포함

II HTA에서 처치군 간 비교 방법

- 직접비교 – 직접비교 임상시험(head-to-head trials)이 존재 → 쌍별 메타분석
- 간접비교 – 직접비교 임상시험이 존재하지 않는 경우 군 간 비교
 - 공통 대조군이 있는 경우
 - 공통 대조군이 없는 경우
- 혼합비교
 - 직접비교 임상시험 및 헤드 투 헤드 임상시험이 아닌 연구 결과를 이용하여 군 간 비교하는 방법
 - 직접비교 임상시험의 결과를 다른 근거를 이용하여 강화
- 네트워크 메타분석
- 본 연구에서는 직접비교를 제외한 모든 비교를 간접비교라고 광범위하게 정의

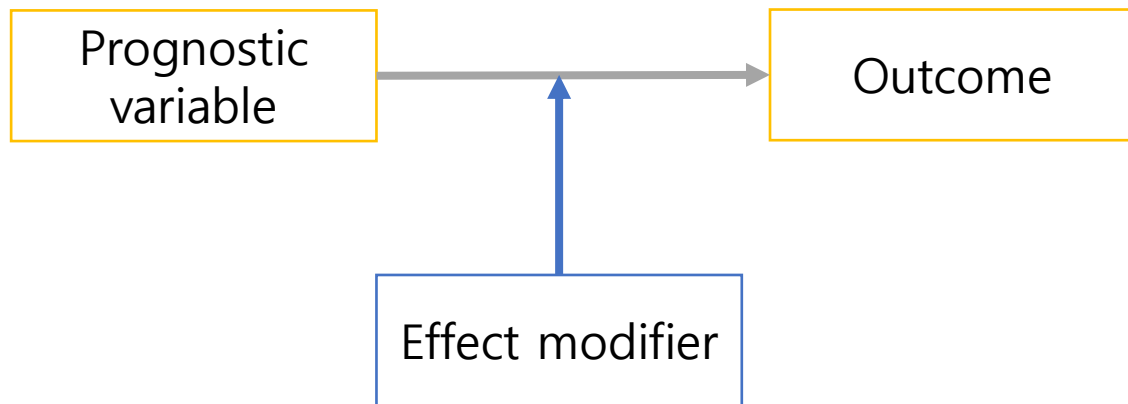
II 교환 가능성

- 교환 가능성은 가장 기본적인 가정으로 한 임상시험의 개인을 다른 임상시험으로 대체할 경우 관찰된 치료 효과가 동일할 것으로 예상되는 가정
- 공식적인 근거 종합을 수행하기 전에 신중하게 평가할 필요
- 교환 가능성 가정이 위반되면 분석 결과에 영향을 미치고 비뚤림 가능성 존재
- 기존 지침서에는 교환가능성과 동질성(homogeneity)을 동일하다고 보았으나 교환가능성은 동질성, 유사성 및 일치성을 만족해야 함
- 동질성, 유사성, 일치성 등의 용어는 문헌에 따라 약간 달리 정의되는 경향이 있고 상호 배타적 개념은 아님

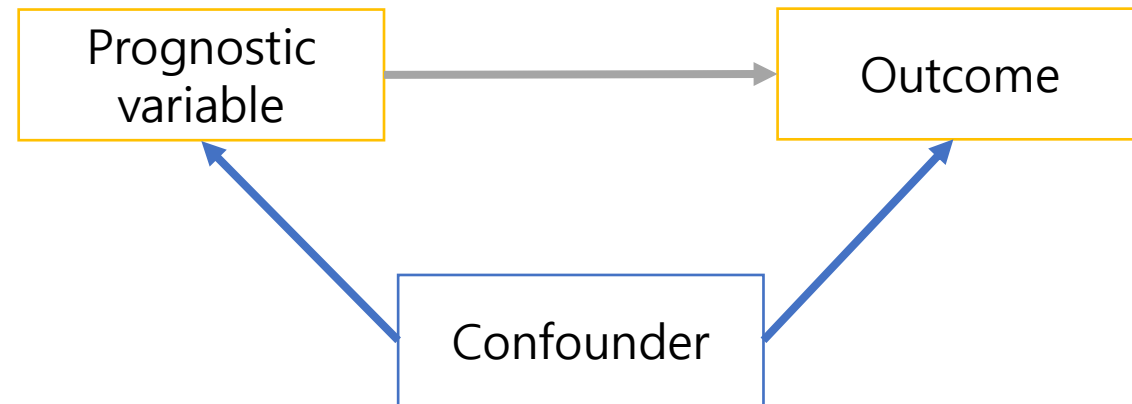
- || 예후변수(Prognostic variables) : 어떤 치료를 받는지에 관계없이 관심 결과에 영향을 미치는 환자의 특성
- || 효과 변경인자(Effect modifiers) : 두 처리 간의 상대적 효과를 바꾸는 특성으로 효과 변경인자의 수준에 따라 치료 효과가 다르게 나타남.
 - 효과 변경인자는 상대치료효과를 정의하는 척도(예: RD, RR, OR)에 따라 다를 수 있으며, 비교하고자 하는 치료쌍에 따라서도 달라질 수 있음.
 - 특정 특성이 예후 변수이자 효과 변경인자가 될 수 있지만 일반적으로 모든 예후 변수가 효과 변경인자와 동일하지는 않음
- || 교란인자(confounder): 치료를 받을 가능성과 결과 모두에 영향을 미치는 특성
 - 교란인자는 필연적으로 예후변수이면서 효과 변경인자가 될 수 있음

|| 효과 변경인자와 교란인자

• 효과 변경인자



• 교란인자



효과 변경인자의 수준에 따라 예후변수가 결과변수에 미치는 영향이 다름 ->
통계적으로 치료와 임상시험(또는 연구대상자) 간 교호작용(interaction)을 의미

|| 효과 변경인자가 존재하고, 효과 변경인자의 분포가 연구 간에 서로 다른 경우
연구간 이질성을 보정하기 위해 모집단 보정 방법을 사용할 수 있음

II 유사성 (Similarity)

- 전이성(transitivity)이라고도 함
- 연구간에 효과 변경인자(예: 성별, 나이 등)의 분포 차이가 없음을 의미
- 측정되지 않은 효과 변경인자를 평가하는 것은 불가
- 연구 설계 및/또는 환자 특성에서 연구 간 차이가 상당한 수준으로 관찰되는 경우 교환 가능성 가정 위배
- 연구 설계와 환자 집단이 충분히 유사한 것으로 간주되는 경우에만 관심 있는 치료 효과에 대한 신뢰할 수 있는 추정치 도출
- 잠재적 효과 변경인자 식별: 연구 및 환자 특성(추적 관찰 기간 포함)
- 중재와 비교 대상의 특성: 예: 용량, 병용 치료
- 결과의 특성 (예: 결과의 정의)
- 베이스라인에서의 관련 결과의 관찰값

II 동질성 (Homogeneity)

- 전통적인 메타분석에서 요구하는 가정. 연구들은 양적으로 병합되기에 충분히 동질해야 함
- 임상적 동질성
 - 연구들 간 환자 선정 제외기준, 환자들의 기저위험, 연령 및 성별, 진단기준, 용량 또는 약제 복용 스케줄 처리의 종류, 결과변수 정의, 추적기간, 연구 지역 및 연구 상황 등이 동질함
- 통계적 동질성
 - 각 연구결과에 관한 요약자료 처리효과에 대한 측정값 및 CI의 크기가 통계적으로 차이가 없음

II 일관성 (consistency)

- 혼합비교에서 직접비교에 의한 치료효과와 간접비교에 의한 상대 치료효과가 동일함

direct effect of i vs. j = indirect effect of i vs. j

- 일관성 평가는 네트워크 구조 별로 다를 수 있기 때문에 적절한 방법으로 수행 필요함
 - 단일 루프: Bucher의 2단계 방법
 - 복잡한 네트워크: 포괄적인 일관성 평가를 위해 global test 및 local test 별도로 수행 (Cochrane 권장 사항)
 - Global test: 전체 네트워크 불일치 여부를 동시에 평가 (ex. Design-by-Treatment Interaction model)
 - Local test: 개별 루프나 노드와 같은 네트워크의 특정 부분에 중점을 두고 특정 비교에서 직접비교와 간접비교 분리하여 평가 (ex. Node splitting methods, loop-specific approach를 통한 불일치 요인(IF) 확인)
 - 베이지안 네트워크 메타분석: posterior mean difference나 credible interval을 이용하여 추가적 평가 가능
- 비일관성이 확인되는 경우: 효과변경인자 조정, 비일관성 모형 사용, 베이지안 모형 사용, 민감도 분석 등을 통하여 잠재적인 비일관성 원인의 탐색 및 최소화 필요

|| 상대효과의 일관성

- 연구 간에 상대효과가 일관됨을 의미함. 효과 변경인자에 불균형이 없어야 하며, 표준간접비교에서 필요한 가정

|| 상대효과의 조건부 일관성

- 대조군이 있는(anchored) 모집단 보정 간접비교에서의 가정임. 모든 효과 변경인자가 알려져 있고 분석에서 조건부로 포함되면, 연구 간에 상대효과가 일관됨을 의미
- 상대효과의 일관성 가정보다 완화된 가정. 무작위배정으로 예후변수의 효과는 상쇄됨.

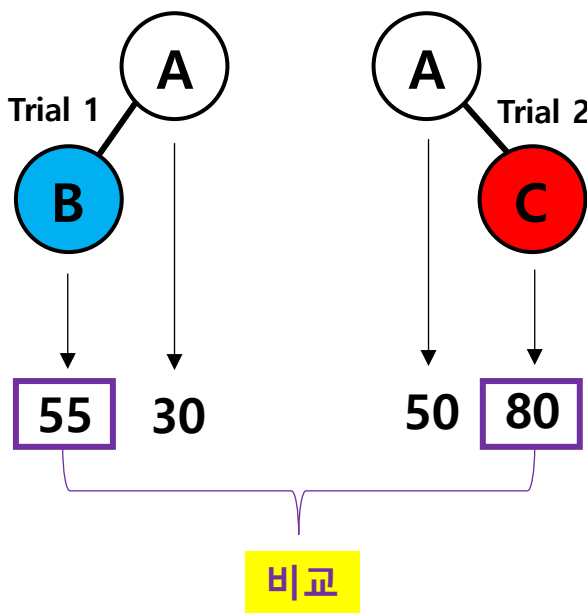
|| 절대효과의 조건부 일관성

- 처리군의 절대적 결과가 예후 변수와 효과 조절자의 주어진 수준에서 일정하다고 가정한다는 것을 의미함. 대조군이 없는(unanchored) 모집단 보정 간접비교에서의 가정
- 매우 강력한 가정

II 간접비교 가정이 만족되지 않는 경우

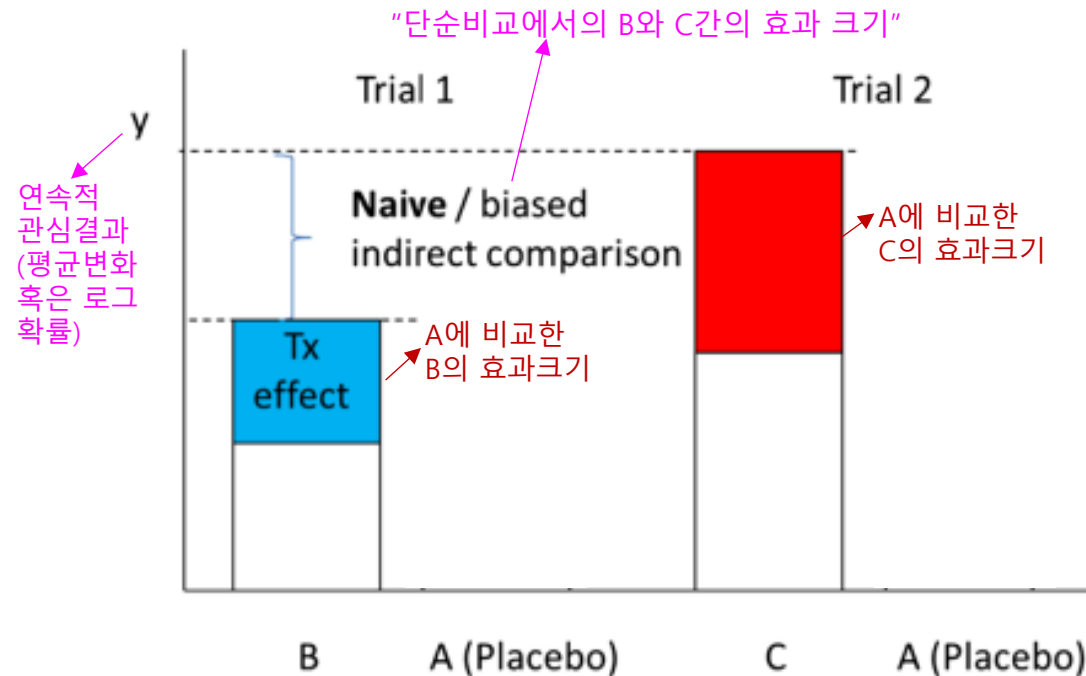
- 부집단으로 분할
- (네트워크) 메타 회귀 사용
- 연구 제외
- 민감도 분석
- 모집단 보정 간접 비교 (population adjusted indirect comparison): MAIC, STC, ML-NMR

- || 두 개의 치료법을 비교할 때, 각 치료법이 서로 다른 연구에서 동일한 대조군과 비교된 경우, 각 연구의 결과를 '단순히' 비교하는 방법
- || 연구들 간의 차이를 고려하지 않기 때문에, bias와 혼란요소가 존재할 수 있으며, 연구 설계, 환자 특성, 측정 방법 등이 다를 수 있으므로, 신뢰성이 떨어질 수 있음

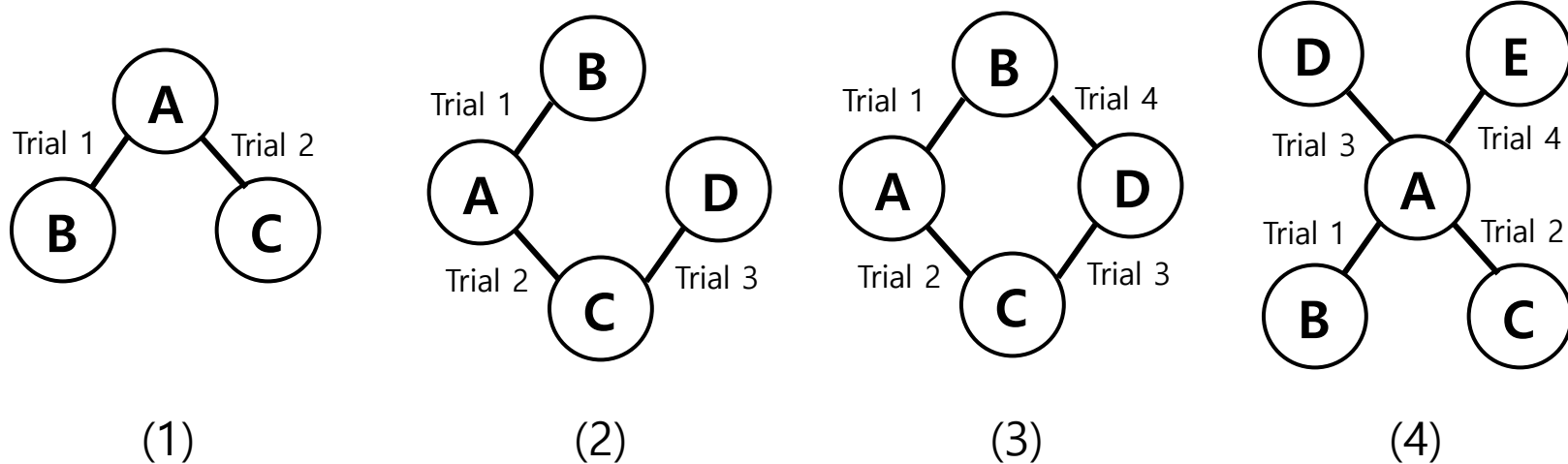


연구효과의 차이가 인정되지 않는 단순비교 예시

- B와 C는 서로 다른 연구에서 동일한 대조군 A와 비교되었으나, 각 연구의 결과가 단순히 비교됨
- C와 B의 효과차이가 과대평가됨, bias 존재



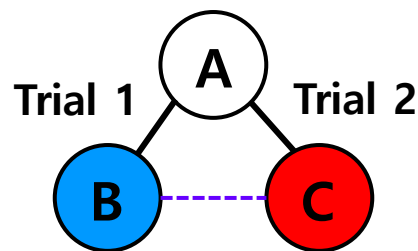
|| 공통대조군이 있는 간접비교



- (1) 가장 단순한 형태
- (2) 여러 단계의 공통대조군을 거치는 형태
- (3) 비교하는 약제 간 공통대조군이 여러 개 존재하는 형태
- (4) 한 개 공통대조군 기준으로 비교대상 약제가 여러 개 존재하는 형태

Bucher-adjusted indirect comparison method: 두 개의 독립된 연구 결과를 바탕으로 두 치료법 간의 상대적 효과를 간접적으로 비교

Trial 1: B약제와 A 대조약제를 비교한 연구
Trial 2: C약제와 A 대조약제를 비교한 연구



각각의 연구에서 얻은 치료 효과 (ex. RR, OR) 추정

Trial 1에서 얻은 효과 추정치: θ_{BA}

Trial 2에서 얻은 효과 추정치: θ_{CA}

간접비교처럼 여러 연구결과를 통합하는 경우, OR 같은 비율형 자료는 로그변환 (lnOR)을 통해 정규성을 확보하여 계산과 해석을 용이하게 하는 것이 일반적

B약제와 C약제 간의 상대적 효과 추정 (간접비교 추정치)

$$\theta_{BC} = \theta_{BA} - \theta_{CA} \quad \text{\textcolor{violet}{\theta의 정규성을 가정하면}}$$

$$SE(\theta_{BC}) = \sqrt{(SE(\theta_{BA}))^2 + (SE(\theta_{CA}))^2}$$

$$\theta_{BC} \text{의 } 95\% \text{ CI} = \theta_{BC} \pm 1.96 \times SE(\theta_{BC})$$

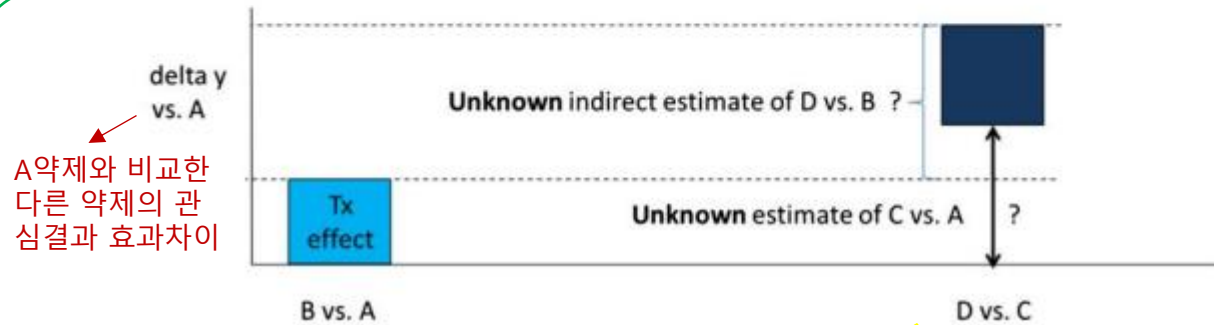
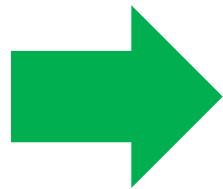
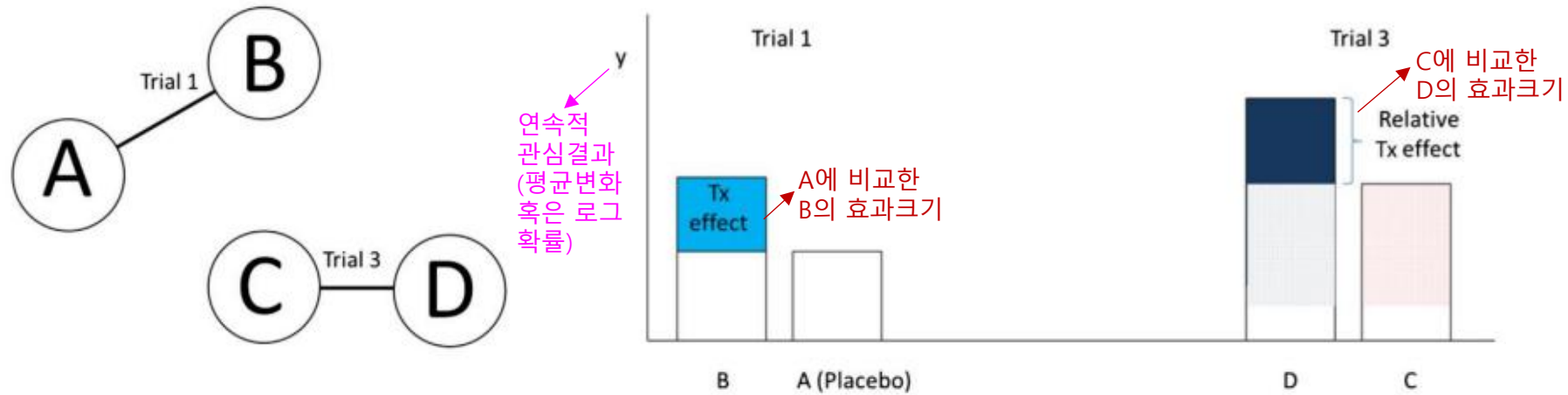
→ θ_{BC} 의 95% 신뢰상한과 하한의 차이:
 $2 \times 1.96 \times SE(\theta_{BC})$

II 공통대조군이 없는 간접비교

- 전통적인 방법 적용 안되고, 복잡한 통계적 기법을 사용하여 연구 간의 차이를 조정하고 이질성을 고려하여 분석 수행.
- 과거 대조군 이용하여 벤치마킹하는 방법, 닛이 없는 기반의 STC, MAIC (Matching-Adjusted Indirect Comparison) 등의 방법이 있고, 최근에는 정확도와 효율성을 높인 Two-Stage MAIC (2022) 등 개발됨
- Bias가 존재할 수 있으며, 직접적인 비교보다 신뢰성이 떨어질 수 있어 추천되지 않는 방법임

간접비교 효과 추정치: 공통대조군 없는 경우

[23]



공통대조군이 없는 AB 및 CD 연구로 인해
간접비교 시 상당한 비틀림 위험이 예상됨

II 비뚤림(Bias)

- 간접비교는 비교성이 갖추어진 RCT 결과가 아니며, 관찰연구처럼 비뚤림이 존재할 수 있음
- 공통 대조군이 동일하게 유지되지 않거나, 연구설계 및 환자특성 등이 다르거나, 처치효과에 영향을 주는 혼란요인이 있는 경우 비뚤림이 발생할 수 있음
- 간접비교를 할 때 선택 비뚤림과 같은 중요한 비뚤림을 최소화하지 못하기 때문에 간접비교의 결과와 해석은 조심스럽게 논의되어야 함

→ **간접비교의 유효성:** RCT에서 수행되는 중재 비교 이외의 모든 중요한 요인이 평균적으로 유사할 때만 적절함

II 임상적 유용성 평가를 위한 단순비교 적용

- 집계된 자료 (AgD)를 이용한 **단순비교는 비뚤림이 존재하므로 원칙적으로 허용되지 않음.**
- 단일군 (single-arm) 임상시험: 일반적으로 공통대조군이 없는 경우 근거 수준이 낮기 때문에 간접비교에 고려하지 않으나, 희귀질환, 혁신 치료제, 매우 충족되지 않은 의료 수요가 있는 약제이면서 윤리적인 이유나 실현가능성의 이유로 RCT를 진행할 수 없어 단일군으로 임상시험을 진행하여 그 결과로 (긴급) 약물사용 승인을 받는 경우가 있음
- **비교연구 결과를 사용할 수 없고 근거 생산을 위한 다른 선택의 여지가 없는 경우 예외적으로 단순비교를 사용할 수 있음.**

→ 엄격한 잣대로 신중하게 검토되어야 하고, 집단 간 비교 가능성을 자세히 설명해야 하며, 이를 보완할 수 있는 RWE 등의 추가 연구가 필요할 수 있음.

→ 개별 환자자료 (IPD)를 사용 가능한 경우, 연구들 간 효과 변경인자 특성 분포를 보정하여 단순비교 방법의 약점을 보완할 수 있음.

|| 신청약제와 비교약제 간의 **임상적 비열등성을 간접비교를 이용하여 평가하고자 할 때**

- 간접비교에서 사용하는 임상시험에서 각 약제가 공통대조군을 위약으로 두는 경우, 우월성 검정으로 약제의 효과를 평가하였으므로 사전에 결정된 비열등성 한계값이 없음
- 이 경우 간접비교에서는 **사후적으로 비열등성을 평가**하여야 함 (불확실성 존재)

|| 신뢰성 있는 간접비교 결과를 얻기 위해,

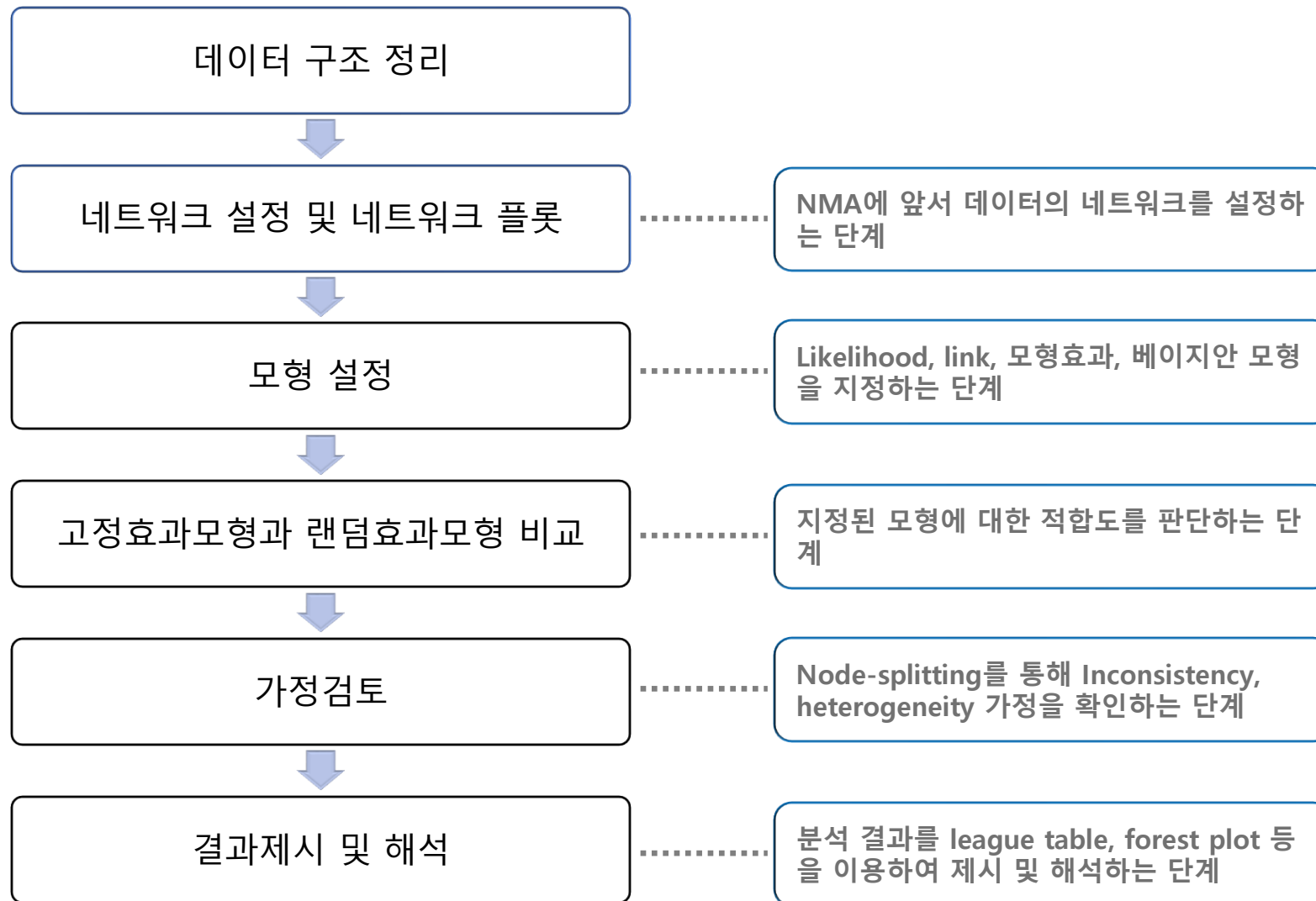
- 분석에 포함할 수 있는 충분한 수의 연구와 고품질의 자료 확보 필요
- 적절한 메타회귀모형을 이용하여 결과에 비뚤림을 초래할 수 있는 요소들을 파악하고, 잠재적 혼란요인 보정 수행

- || 치료군과 대조군 두 군의 치료효과를 비교하고자 할 경우 두 군을 직접 비교한 기존 연구가 충분할 경우 **직접비교** 방법을 사용
- || 만일 직접비교 연구가 없다면 (일반적으로) 공통대조군이 있는 경우 **간접비교** 방법을 사용
- || 직접비교와 공통대조 간접비교 연구결과를 모두 고려하는 **혼합비교**



|| 네트워크 메타분석(Network meta-analysis; NMA)

- 혼합비교와 공통대조 간접비교를 통합하고, 근거 문헌이 network 형식으로 연결된 경우
- 선정된 연구 network 안에서 직접적 근거와 간접적 근거를 모두 통합하여 단일 분석에서 3개 이상의 중재를 동시에 비교하는 기법



- II 치료 효과를 추정하기 위해 직접적인 (즉, 관찰된) 근거와 간접적인 근거를 모두 결합함 (전이성 가정 기반). 두 비교의 직접적인 근거를 결합하여 세 번째 비교에 대한 유효한 간접 근거를 도출할 수 있을 때 일관성이 충족됨.
- II Node splitting 등 방법을 사용하여 network의 일관성 확인함. 비일관성 발견되면 결과 전체의 타당성이 위협받으며, 이러한 경우, 전체 network에서 연구/설계 간의 체계적인 차이를 유발할 수 있는 특성을 확인해야 함.
- II 빈도주의 또는 베이지안 접근 방식을 사용하여 분석 가능. 전반적인 결과는 일반적으로 매우 유사함. 베이지안 계층 모델을 기반으로 한 NMA에서는 효과 크기 차이를 예측하는 연구 공변량을 추가할 수도 있음. 그 결과 네트워크 메타 회귀 모델이 생성됨.

- || 다양한 치료나 개입의 상대적 효과의 공동 평가에 유용
 - || 이용 가능한 직접 및 간접 근거를 하나의 모형에 결합하여 이용가능
 - || 적절하게 수행되면, 직접 또는 간접 추정치와 비교하여 처치 효과에 대한 더 정밀한 추정치를 산출 (효과 크기 추정의 정확도 높임)
 - || 서로 직접 비교한 적이 없는 개입을 포함하여 모든 개입 쌍 간의 추정치를 산출 가능
 - || 처치 순위 및 계층 추정: 동일한 분석에 대한 모든 관심 처치의 동시 비교를 통해 특정 처치 결과에 대한 상대 순위 추정. 모든 가정이 충족되고 결과가 충분히 결론적이면, 어떤 처치가 보다 효과적인지 직관적으로 제시하여 의사결정에 도움 줄 수 있음
- || **임상적 유용성 평가:** NMA 활용해 임상 데이터를 종합하고 이를 임상적 유용성 평가를 수행하면 헬스케어 분야에 대한 종합적인 의사결정에 도움이 됨. **엄격하고 신뢰성을 보장할 수 있는 적절한 방법으로 수행된다면, 임상적 유용성 평가를 위한 강력한 근거 제공이 가능할 수도 있음**

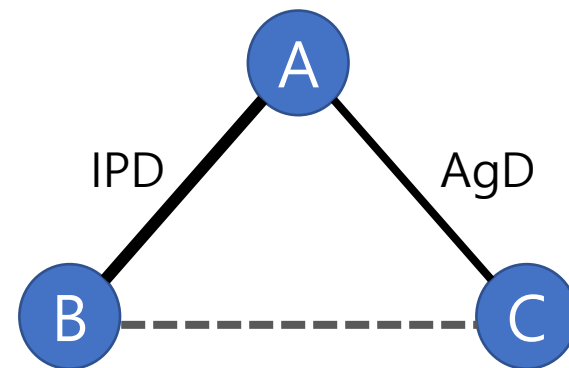
- || 광범위한 연구 질문을 하기 때문에, 체계적인 문헌고찰의 각 단계에서 선별, 분석까지 더 많은 연구가 필요.
따라서 시작 전에 필요한 전문성, 시간 및 자원 예측이 중요
- || 표준 메타분석보다 통계적으로 더 복잡하므로 주의 필요
- || NMA는 서로 다른 일련의 처치들을 비교하는 연구가 결합될 수 있을 정도로 유사할 때만 적절함
- || 포함시키는 연구 수가 부족하거나, 동질성 및 유사성 가정 검토를 충분히 하지 않으면 잘못된 결론내릴 가능성
- || 불일치나 잠재적 비뚤림이 있는 경우, 결과를 해석하고 결론을 도출할 때 많은 주의 필요
- || **임상적 유용성 평가:** 엄격하고 신뢰성을 보장할 수 있는 적절한 NMA를 수행할 수 있는지가 관건. 엄격한 조건과 가정에 대하여 충분히 타당성 검증이 이루어져야 하며, 통계적 접근방법에 한계를 가지고 있음을 항상 고려해야 함 (Wells 등 2009; 한서경, 2013).
- || NMA 결과를 검증하기 위한 방안으로서, Bucher 방법을 사용해 신청약제와 비교대안 간 추가적 효과비교 필요

II 개별환자자료(Individual patients data; IPD)

- 모든 연구에서 개별환자자료를 사용할 수 있는 경우, IPD 네트워크 메타회귀(Network meta regression)는 효과 자의 차이를 조정하는 “Gold Standard” 방법임

II 제한된 개별환자자료(Limited individual patients data)

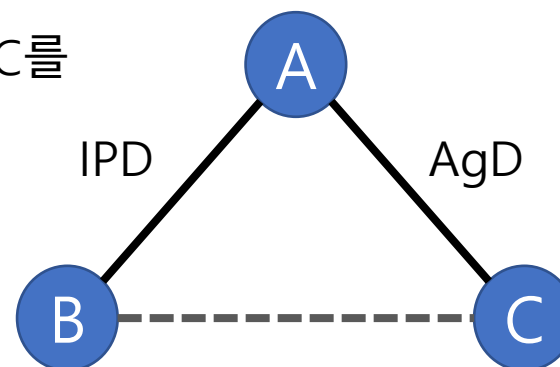
- 많은 경우 제약사는 신청약제 임상시험에 대한 IPD를 가지고 있지만 비교 대안 임상시험의 IPD 자료 확보는 어려움
- 따라서 신청약제 임상시험은 IPD, 비교대안은 집계데이터(Aggregate data)만 사용이 가능한 것이 일반적임



* AgD: Aggregate data

II 모집단 보정 간접비교(Population adjusted indirect comparison)

- 표준 간접비교는 효과 변경인자의 분포에 연구 간에 차이가 없어 상대효과가 모집단 간에 일정하다고 가정함(상대효과의 일관성) $d_{AB(P)} = d_{AB(AB)}$ and $d_{AC(P)} = d_{AC(AC)}$
- 만약 효과 변경인자의 분포에 연구 간에 차이가 있는 경우 표준 간접비교는 비뚤림됨
- 모집단 보정 방법은** 효과 변경인자에 대한 불균형에 대해 보정하는 방법으로 $d_{AB(AB)} \neq d_{AB(AC)}$
 - 표준 간접비교보다 완화된 일관성을 가정하며(상대효과의 조건부 일관성)
 - 특정 타겟 모집단에서 비뚤림 비교가 가능함
 - 치료 A와 B를 비교하는 개별환자자료와 치료 A와 C를 비교하는 집계자료를 이용한 간접비교 방법
 - MAIC : 가중치 접근 방식
 - STC : 회귀 조정을 기반으로 함
 - ML-NMR: 다수준 네트워크 메타 회귀



* 실선은 무작위 대조 시험으로 직접비교 의미,
점선은 간접비교 의미

- || 모집단 보정 간접비교 방법에는 가중치 방법에 근거한 MAIC방법과 결과 회귀모형에 근거한 STC, ML-NMR 방법이 있음
- || MAIC, STC, ML-NMR 방법은 모두 상대효과의 조건부 일관성 가정이 만족되어야 하며, 모든 효과 변경인자가 모형에 포함되어 있어야 함
- || 효과 변경인자는 통계분석 전에 사전에 명시되어야 하며, 그 정당성이 충분히 설명되어야 함.
- || 그럼에도 모든 효과 변경인자를 분석에 포함하였는지는 알 수 없음(불확실성). 따라서 모집단 보정 간접비교는 상대효과에 대한 크기가 큰 경우에 사용되어야 함
 - 누락된 효과 변경인자에 의해 비뚤림된 효과크기가 크지 않을 것으로 판단됨
- || 목표모집단의 정의에 따라 상대효과가 다르게 추정될 수 있으므로 목표모집단에 정의를 사전에 명시해야 함

간접비교 방법에 따른 가정

[35]

가정	표준 간접 비교, NMA	네트워크 메타회귀 분석	공통대조군 MAIC	공통대조군 STC	공통대조군이 부재한 MAIC	공통대조군이 부재한 STC
약제별 결과의 동질성	Y	Y	Y	Y	Y	Y
SUTVA (Stable Unit Treatment Value Assumption)	Y	Y	Y	Y	Y	Y
연구 내 공변량 균형 (무작위배정)	Y	Y	Y	Y	N	N
효과의 일관성 (Constancy)						
- 절대 효과의 일관성	N	N	N	N	N	N
- 조건부 절대 효과 일관성	N	N	N	N	Y	Y
- 상대 효과의 일관성	Y	N	N	N	N	N
- 조건부 상대 효과 일관성	N	Y	Y	Y	N	N
공유 효과 변경인자 (Share d effect modifiers)	N/A	Y	N	N	N	N

Phillippo, D.M., Ades, A.E., Dias, S., Palmer, S., Abrams, K.R., Welton, N.J. NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submission to NICE. 2016. Available from <http://www.nicedsu.org.u>

II ISPOR, CADTH, EUnetHTA, NICE, PBAC, HTA CG의 가이드라인에서는 다음의 내용에 대한 결과를 보고서에 포함하도록 권장

구분	보고 사항
근거 기반	• 간접비교에 포함되는 연구에 대한 기술 • 연구의 대상 인구집단에 대한 기술 • 이질성 평가
간접비교 방법	• 분석 모형 프레임워크와 접근 방법에 대한 기술 • 환자의 기저특성에 대해 연구간 동질성 평가 • 보정 인자들의 선택과 선택에 대한 근거 • 결과변수에 대한 기술 • 처리효과의 추정방법과 추정 • 하위집단 분석 또는 민감도 분석에 대한 기술
간접비교 결과	• 포함된 연구의 특성과 결과에 대한 기술 • 분석 코드와 프로그램에 대한 명시 • 간접비교 결과에 대한 제시 • 보정 전과 후 분포의 균형에 대한 제시 • 하위집단 분석과 민감도분석에 대한 보고

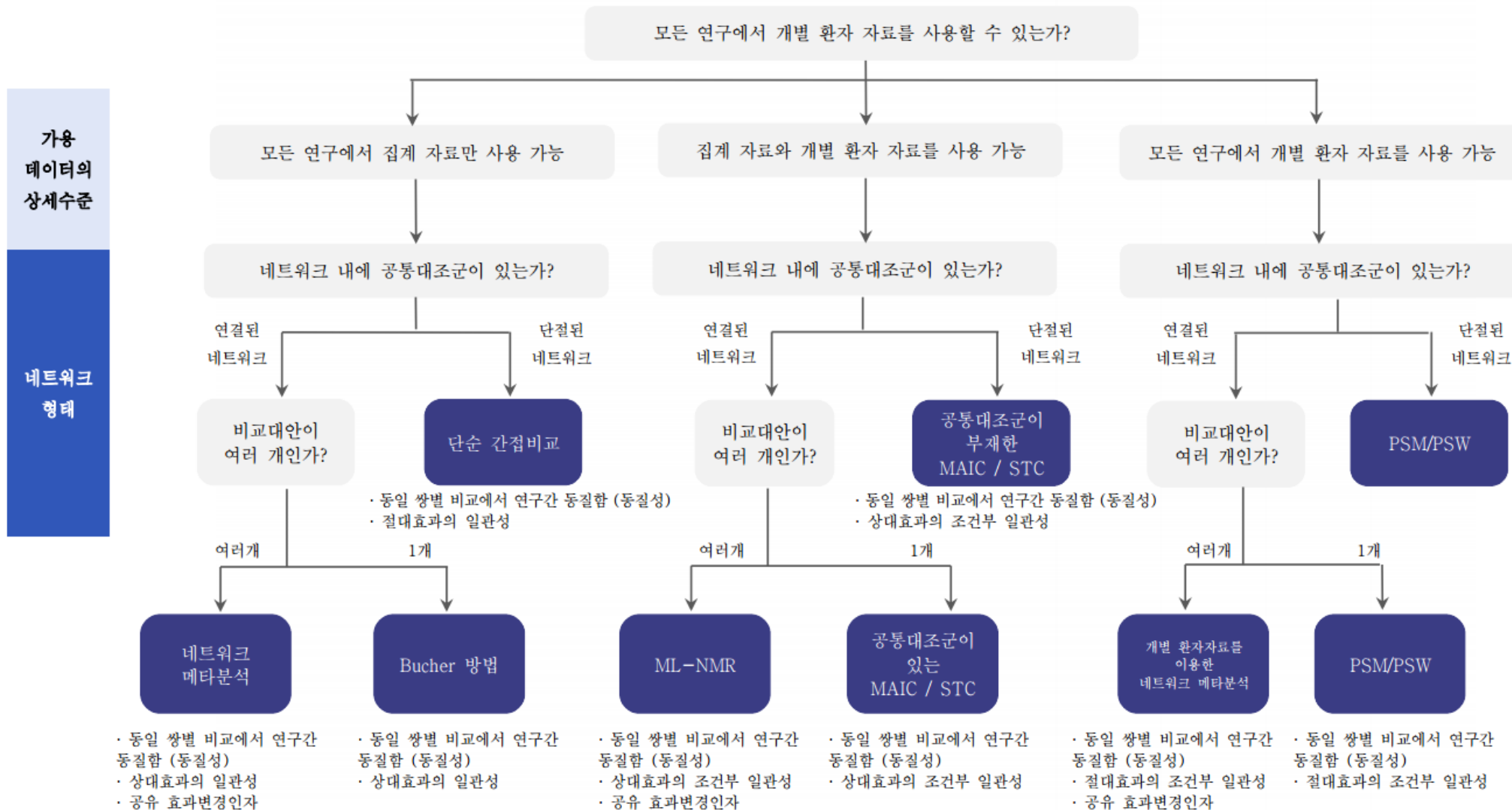
- || 단일군 임상시험의 IPD와 다른 연구의 집계 데이터를 사용하는 경우, 교란비뿔림으로 인한 비뿔림이 발생할 수 있음.
- || 교란비뿔림을 보정하는 방법으로 공통대조군이 없는 MAIC, STC가 제안, 적용되고 있지만 조건부 절대효과의 일관성 가정이라는 매우 엄격한 가정을 요구함.
- || 이는 치료군의 절대결과가 예후변수, 효과 변경인자의 주어진 수준에서 일정하다고 가정
- || 따라서 연결이 끊긴 공통대조군이 없는 치료 효과를 추정하는 경우, 일반적으로 모든 연구의 전체 IPD에 접근할 수 있는 비무작위 데이터 분석방법을 사용하는 것을 권장함(HTA CG, 2024)

- || 교란 보정 방법은 IPD에 대한 전체 접근을 기반으로 하며, 모든 방법에는 측정되지 않은 교란 요인과 측정되지 않은 효과 변경인자가 없다는 강한 가정이 필요
- || 연결이 끊긴 네트워크에 적용할 때 STC 및 MAIC와 같은 인구 조정 방법은 전체 IPD 방법보다 더 강력한 가정을 필요로 하며 일반적으로 교란을 조정하기에 충분하지 않음
- || 교란을 조정하기 위한 모형 및 공변량 선택 방법은 미리 지정되고 적절한 기준에 근거하여야 함
- || 성향 점수 적용에는 충분한 중복, 고려 대상 집단에 대한 충분한 균형이 필요함. 이를 달성할 수 없는 경우, 교란에 대한 적절한 조정이 불가능하며 해당 분석 결과는 치료 효과에 대한 의미 있는 추정치를 제공하지 못할 수 있음

간접비교 분석 방법의 선정 [안]

[39]

II 간접비교를 수행 시 사용 가능한 **자료 상세 수준**과 **비교 약제 간 네트워크 형태**에 따라 분석 방법을 아래 그림과 같이 제시 → 단계별 의사결정 과정을 통해 적절한 방법 선택



II 생존 자료의 근거 합성

- 생존 자료의 결과 변수는 시작 시점부터 사건이 발생할 때까지의 시간으로 정의
- 생존 자료를 분석하는 경우 처치의 효과는 일반적으로 **위험비(Hazard Ratio: HR)**, **중위 생존시간**, **평균 생존시간**, **제한된 평균 생존 시간 차이** 등이 있음.
- HR을 포함하여 많은 지표들이 시간에 따라 두 집단 간의 위험률의 비가 일정하게 유지된다는 비례위험 가정에 기반
- 비례위험 평가
 - 누적 위험 그림, 로그-로그 플롯
 - Schoenfeld 잔차 플롯(PH가 유지되는 경우 시간에 따른 추세를 나타내지 않아야 함);
- 비례위험 가정 위반 시 대안
 - 제한 평균 생존 시간에 대한 (네트워크) 메타 분석 - 생존 곡선의 특정 시점까지의 평균 생존 시간 차이를 비교하는 방법
 - meta-analysis of flexible survival models [such as fractional polynomials (FPs), piecewise exponential models]

보고서 및 체크리스트

- 간접비교 보고서 목차
- 간접비교 자료 제출 지침 작성 예시
- 간접비교 보고서 자료제출 체크리스트 제안

간접비교 보고서 목차(자료 작성 필수 목록)

[42]

기존 목차	개정(안)
요약 1.1. 검색전략 1.2. 간접비교에 포함될 무작위배정 임상시험의 선정 1.3. 교환가능성 평가 1.4 간접비교 결과 제시 및 해석 1.5. 참고문헌 1.6. 부록 1.7. 자료작성 체크리스트	요약 1. 서론 1.1. 분석 대상 질환 및 환자 특성 1.2. 비교 대안 1.3. 연구목적 1.3.1. 간접비교 수행의 필요성 - 이용가능한 직접비교 무작위배정 임상시험 부재 제시 1.3.2. 간접비교 목적 2. 간접비교 분석 방법 2.1. 연구질문 및 연구가설 2.2. 간접비교를 위한 “후보 임상시험” 선정 - 검색전략 및 검색결과, 문헌선정 흐름도, 목록 제시 2.3. 간접비교 분석 방법 3. 간접비교 분석 결과 3.1. 교환가능성 평가 및 간접비교 수행을 위한 문헌 선정 결과 3.2. 간접비교 분석 결과 3.3. 민감도 분석 결과 4. 결론 참고문헌 부록 1. 자료작성 체크리스트 부록 2. 간접비교를 위해 수행한 임상전문가 자문 방법 및 결과 부록 3. 간접비교 분석 프로그램 코드

서론, 방법, 결과, 결론 구성
→ 간접비교 자료의 완결성 제고 &
평가에 필요한 충실한 정보 확보

비교대안, 간접비교 수행 목적 명시

연구가설 명시

간접비교 분석방법 기술 요구

명확한 결론 기술

나) 간접비교를 위한 “후보 임상연구” 선정

간접비교에 이용될 수 있는 후보 임상연구들을 찾아내기 위하여 폭넓은 검색을 실시하고, 이를 위한 자료원 및 검색전략을 기술한다. 검색전략 수립 방법은 일차적으로 일반적인 체계적 문헌고찰을 위한 검색 수행과 동일한 원칙을 따르며 이에 대한 구체적인 방법을 기술하여 제시하여야 한다. 검색전략 및 검색결과 제시는 『근거기반 의사결정을 위한 근거문헌활용지침』(건강보험심사평가원, 2024), 『의료기술평가방법론: 체계적 문헌고찰』(한국보건의료연구원, 2020) 등을 참고하여 작성한다. 신청약제와 비교 대안 외에 공통대조군으로 활용할 수 있는 약제는 사전에 구체적으로 결정하기 어려우므로, 신청약제 및 비교 대안을 주 처치군으로 하고 신청 약제의 대상이 될 환자와 동일한 특성을 가진 피험자들을 대상으로 수행된 ‘모든’ 관련 문헌들을 찾아낼 수 있도록 검색을 수행해야 한다. 신청약제 또는 비교 대안을 포함하는 문헌에 대한 검색전략 및 선정제외 기준을 제시하고 이에 따른 신청약제를 포함하는 문헌 검색결과 및 선정 흐름도와 비교 대안을 포함하는 문헌 검색결과 및 선정 흐름도 또한 각각 제시한다. 이를 통합하여 간접비교를 위해 선정된 후보 임상연구 목록을 제시한다.

이 단계에서는 교환가능성 등 간접비교 수행을 위한 가정을 검토하기 전 단계이므로 “후보 임상연구”로 명칭한다.

〈표 1〉 자료 제출 목록(간접비교를 위한 “후보 임상연구” 선정)

- 신청약제 또는 비교 대안을 포함하는 문헌 검색전략(부록 표) 및 검색결과(부록 표)
- 신청약제 또는 비교 대안을 포함하는 문헌 선정 제외 기준(부록 표)
- 신청약제를 포함하는 후보 임상연구 선정 흐름도(그림)
- 비교 대안을 포함하는 후보 임상연구 선정 흐름도(그림)
- 간접비교를 위한 후보 임상연구 목록 및 요약(표)

각 목차별 포함되어야 할 내용과 자료제출 목록 제시

- 세부적인 사항에 대하여 관련 지침 존재하는 경우 지침 제시
- 기술되어야 할 내용은 본문에서 설명
- 표/그림 등으로 제출되어야 할 내용은 별도 박스로 (주요 표 또는 그림 사례로 제시)

간접비교 분석방법에 따라 기술 또는 제출해야 목록이 상이하므로 기본적으로 **Bucher** 방법으로 수행하는 경우를 기본으로 하여 기술하고, 다음과 같이 다른 간접비교 방법으로 수행한 경우 추가 기술 또는 제출해야 할 목록을 별도로 제시

- 네트워크 메타분석
- 개별환자자료를 이용한 간접비교
- 단순비교

나. 다른 간접비교 수행시 자료 제출 목록

집계자료를 활용하여 공통대조군 기반의 상대적 효과를 산출하는 Bucher 방법 이외의 다른 방법을 수행할 때도 제출해야 하는 자료 목록은 대체로 유사하다. 다만 공통대조군이 존재하지 않는 경우에는 앞서 제시된 표에서 해당 항목을 제외하고 제출하고, 이 외에 추가로 요구되는 자료들은 다음과 같이 별도의 목록으로 제시한다.

1) 네트워크 메타분석

네트워크 메타분석(Network Meta-Analysis, NMA)은 전통적인 Bucher 방법과 마찬가지로 집계자료(aggregated data, AgD)를 활용하는 간접비교 분석방법이다. 이는 다양한 치료법이나 중재의 상대적 효과를 종합적으로 평가하는 데 사용되며, 네트워크의 각 연결점에 대한 쌍별 비교 결과를 제시한다. 네트워크 메타분석은 공통대조군 간접비교와 달리 비교약제(또는 비교대안)가 다수 존재하나, 기본적으로 제공되어야 할 정보와 형식은 유사하므로 앞서 제시한 공통대조군 간접비교 수행 시 기술해야 할 내용과 제출해야 할 표 및 그림 등을 변형하여 사용한다.

다만, 네트워크 메타분석 수행 시에는 분석 전 네트워크 플롯을 제시하여 여러 약제들 간의 관계를 시각적으로 표현한다. 또한 결과요약표를 통해 참조약제 기준의 쌍별 처치 효과에 대한 요약통계를 보고하며, 직접비교와 간접비교 간의 차이를 제시한다.

분석 시에는 빈도주의 방법 혹은 베이지안 방법 중 적절한 모형을 선택하고 베이지안 방법을 사용하는 경우 설정한 사전분포의 근거를 제시하며, 모든 효과 추정치는 95% 신뢰구간(베이지안의 경우 신용구간)과 함께 보고한다. 아울러 치료효과의 차이에 대한 설명을 제시하고, 설명되지 않는 치료 효과에 대해서는 가능한 원인을 기술한다.

NMA 결과를 검증하기 위해, Bucher 방법을 사용해 신청약제와 비교대안 간 추가적 효과비교 결과를 함께 보고한다.

(표 1) (네트워크 안에 혼합비교가 포함된 경우) 직접비교 및 간접비교 간 일관성 평가 예시

비교약제 쌍	NMA 효과추정치	직접비교 추정치	간접비교 추정치	차이 (직접-간접비교 추정치)	Local test P-value1)	Global test P-value2)

주: 1) P-value by disagreement (direct vs. indirect) test

2) P-value by global consistency test

(표 2) 네트워크 메타분석 결과 요약표 예시

.....			
	약제 ¹⁾		
		약제 ¹⁾	
			참조약제 ²⁾

* 대각선 위쪽 삼각형 (파란색), Pairwise meta-analysis (임상연구에서 수행된 직접 쌍별 비교 메타분석) 결과에서의 row-defining intervention (행으로 정의된 약제) 효과 추정치와 95% CI 제시; 대각선 아래쪽 삼각형 (초록색), NMA로 추정된 간접비교를 통한 column-defining intervention (열로 정의된 약제) 상대적 효과 추정치와 95% CI 제시

주: 1) i, j는 NMA에 포함된 모든 약제 비교 쌍을 의미 (모든 약제 비교 쌍에 대해 정리 필요)

2) 네트워크 상에서 가장 일반적으로 많이 사용되는 약제 중 하나로 선정

(표 3) 네트워크 메타분석 간접비교를 위한 추가 자료 제출 목록

- 네트워크 플롯(그림)
- (네트워크 안에 혼합비교가 포함된 경우) 일관성 가정 검토 결과(표)
- 결과요약표

간접비교 보고서 자료제출 체크리스트(개정안)

[45]

체크 항목	확인 사항	판단 ¹⁾	근거 ²⁾
1. 서론	• 비교대안 선정 기준 제시		
	• 간접비교 수행의 필요성을 제시하기 위해 직접비교 무작위배정임상시험이 부재함을 확인하여 기술 - 직접비교 무작위배정 임상시험 검색전략 및 선정제외 기준 - 직접비교 무작위배정 임상시험 검색결과 및 선정 흐름도 - 직접비교 무작위배정 임상시험이 존재하나 간접비교가 불가피한 경우 사유 기술		
	• 간접비교 목적 - 대상 질병 또는 환자군, 신청약제와 비교대안 기술		

주: 1) 판단: 예, 아니오, 불분명(unclear), 해당없음

2) 근거: 해당 기술 페이지, 표 또는 그림 번호로 제시

간접비교 보고서 자료제출 체크리스트(개정안)

[46]

체크 항목	확인 사항	판단 ¹⁾	근거 ²⁾
2. 분석방법	- 연구질문 및 연구가설 제시 - PICO 양식에 맞추어 연구질문 작성 - 우월성, 비열등성 입증인지 명확한 가설 작성		
	비열등성 인정한계에 대한 명확한 정의와 설정근거 제시		
	- 간접비교에 포함될 후보 임상연구 선정 과정 제시 - 신청약제 또는 비교 대안을 포함하는 문헌 검색전략 및 검색결과 - 신청약제 또는 비교 대안을 포함하는 문헌 선정 제외 기준 - 신청약제/비교 대안을 포함하는 문헌 선정 흐름도 - 간접비교를 위한 후보 임상연구 목록 및 요약		
	공통대조군 선택 근거 기술		
	- 간접비교 분석방법으로 사용된 통계 모형의 설명 및 선정근거 기술 - 간접비교 결과 산출을 위한 분석방법 - 임의 효과 또는 고정 효과 모형 - 기술적인 세부사항(특히 베이지안 접근 방식을 적용한 경우) - 통계 프로그램 코드 제시(부표)		
	- 결과 제시에 사용된 상대 치료효과 추정치에 대한 기술 - 예: 오즈비, 상대위험도, 위험비, 기저상태에서의 변화량		

간접비교 보고서 자료제출 체크리스트(개정안)

[47]

체크 항목	확인 사항	판단 ¹⁾	근거 ²⁾
3. 분석결과	• 후보 임상연구들의 임상시험 특성 제시		
	• 후보 임상연구들의 대상환자 특성 제시		
	• 후보 임상연구들의 중재법 제시		
	• 후보 임상연구들의 결과변수 및 주요 결과 기술 - 주요 결과 변수 - 모든 개별 임상연구 결과(효과 추정치 및 신뢰구간) - 쌍별 메타분석에서의 효과 추정치 및 신뢰구간		
	• 후보 임상연구들의 질 평가		
	• 간접비교를 위한 각 후보 임상연구별 자료의 완결성에 대한 평가		
	• 간접비교를 위한 각 후보 임상연구 중 제외 사유 제시		
	• 후보 임상연구의 교환가능성에 대한 평가 결과 기술		
	• 간접비교에 최종 포함된 임상연구 목록		
	• 간접비교 결과의 요약 - 통합 점추정치를 95% 신뢰구간과 함께 제시		
	• 상대치료효과추정치의 연구간 이질성을 확인		
4. 결론	• 민감도 분석 필요성 및 민감도 분석 결과 제시		
	• 교환가능성에 대한 요약 정리 - 연구간 특성, 방법론 상의 이질성 및 공통대조군 결과값의 유사성		
	• 방법론적 불확실성 등 분석의 한계		
	• 연구질문에 대한 결론제시 - 통합 점추정치와 95% 신뢰구간, 민감도 분석 결과 등 종합		

Cooper NJ et al., RFP Topic: Use of Network Meta-analysis to Inform Clinical Parameters in Economic Evaluations, 2015.

Harrer M et al., Doing Meta-Analysis with R: A Hands-On Guide, Chapman & Hall/CRC Press, 2021.

https://bookdown.org/MathiasHarrer/Doing_Meta_Analysis_in_R/

Hutton B et al., The PRISMA Extension Statement for Reporting of Systematic Reviews Incorporating Network Meta-analyses of Health Care Interventions: Checklist and Explanations, Ann Intern Med, 2015;162(11):777-784.

Jansen JP et al., Indirect treatment comparison/network meta-analysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report, Value Health, 2014;17(2):157-173.

Member State Coordination Group on Health Technology Assessment. Practical Guideline for Quantitative Evidence Synthesis: Direct and Indirect Comparisons. Available here. Last accessed: July 2024.

Member State Coordination Group on Health Technology Assessment. Practical Guideline for Quantitative Evidence Synthesis: Direct and Indirect Comparisons. Available here. Last accessed: July 2024.

Phillippo DM et al., Welton, N.J. NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submission to NICE. 2016. <http://www.nicedsu.org.uk>

Phillippo DM et al., Assessing the performance of population adjustment methods for anchored indirect comparisons: a simulation study, Stat in med, 2020;39(30):4885-4911.

Shim S et al., Network meta-analysis: application and practice using Stata, epiH, 2017;39:e2017047.

건강보험심사평가원, 임상적 유용성평가를 위한 간접비교 수행단계별 자료제출 지침, 2014.

감사합니다