



2021年3月31日

[C2H1901] フルチカゾンフランカルボン酸エステル・ウメクリジニウム臭化物・ビランテロールトリフェニル酢酸塩(テリルジーエリプタ)評価結果の概要

1. 効能・効果

慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)。

2. 薬価

2019年5月に薬価収載され、テリルジーエリプタ100の薬価は4183.5円(14吸入)、8853.8円(30吸入)である(2021年3月時点)。類似薬効比較方式に基づき、有用性加算(II)(A=10%)が算定されている。費用対効果評価対象(H1)品目指定。

3. 費用対効果評価の分析枠組み

本剤はCOPDにおける3剤併用療法(吸入ステロイド、LAMA、LABA)を2吸入ではなく、1吸入で実施可能にしたものである。費用対効果評価専門組織(i)では、本剤の分析枠組みとして以下のように設定することが合意された。製造販売業者は本剤の無作為化比較試験であるIMPACT試験のITT集団に基づき分析することを主張した。公的分析では、無作為化比較試験であるIMPACT試験に基づき評価を実施することは合意したが、一方でIMPACT試験に含まれる患者集団は前治療歴が多様であり、全体集団での結果の解釈が困難と考えられた。そのため、前治療歴とアレルギー症状等を反映する好酸球数により複数の集団CからLに分割して、それらの集団ごとに評価を実施することを提案した。好酸球数については、100/ μ Lをカットオフ値とするものの、150/ μ Lについても感度分析で実施した。なお、専門組織(i)では、追加的有用性を評価する際の効果指標として増悪を用いることが合意された。

分析対象集団				比較対照
前治療	前治療の詳細	好酸球数		
		100/ μ L未満	100/ μ L以上	
3剤併用	MITT(2製剤吸入に	A	B	MITT(2製剤吸入に

	おける 3 剤併用)			おける 3 剤併用)
		C	D	ICS/LABA
		E	F	LAMA/LABA
2 剤併用	ICS/LABA	G	H	ICS/LABA
前治療: 2 剤併用(LAMA/LABA) もしくは 前治療単剤(LAMA)		I	J	LAMA/LABA
単剤	LAMA	K	L	ICS/LABA
その他		分析対象外		-

MITT: Multiple Inhaler Triple Therapy (複数の吸入器を用いた治療)

ICS: Inhaled corticosteroid (吸入ステロイド薬)

LABA: Long-Acting Beta2-Agonist (長時間作用性 β 2 刺激薬)

LAMA: Long-Acting Muscarinic Antagonist (長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬)

4. 追加的有用性の評価

分析対象集団 A、B については 2 つの非劣性試験(207608 試験と 207609 試験)が同定された。それ以外の集団については製造販売業者から提出された IMPACT 試験の結果以外に、各分析対象集団に適応できる臨床試験は存在しなかった。これらの結果の解釈について、製造販売業者は、分析対象集団 A、B を除くすべての集団について追加的有用性を有するとの主張であった。しかし、公的分析から以下のような見解が提出され、費用対効果評価専門組織(iii)で合意された。

- ・ 分析対象集団 A、B: 207608 試験と 207609 試験により非劣性が証明されている。追加的有用性は示されていない。
- ・ 分析対象集団 C、D: IMPACT 試験では、試験デザイン上の課題から、前治療として 3 剤併用療法を受ける患者が、臨床的な適応によらず、ランダムに 2 剤併用療法に割り付けられている(LAMA のステップダウン)。このようなことは実臨床上起こりえないので、IMPACT 試験の結果を用いることは適切ではない。一方で、LAMA をステップダウンすることは臨床上一般的にはなされず、当該比較を取り扱った臨床試験は存在していないことから、分析不能とした。
- ・ 分析対象集団 E、F: 分析対象集団 C、D と同様に IMPACT 試験では、試験デザイン上の課題から、前治療として 3 剤併用療法を受ける患者が、臨床的な適応によらず、ランダムに 2 剤併用療法に割り付けられている(ICS のステップダウン)。このようなことは実臨床上起こりえないので、IMPACT 試験の結果を用いることは適切ではない。一方で、ICS 離脱のステップダウンの影響を評価した試験(COSMIC 試験、WISDOM 試験、INSTEAD 試験、SUNSET 試験)のメタアナリシスの結果、ICS の離脱が増悪リスクの増加と必ずしも関連しないことが示唆されていることから、本集団においては追加的有用性があるとはいえない。
- ・ 分析対象集団 G-H、J-L: IMPACT 試験のサブグループ解析に基づくと、中等度または重度の

増悪リスク比が 1 より低くなっている(一部の集団は有意に、一部の集団は非有意に)。これらの結果は好酸球数のカットオフ値を 150/ μ L とした感度分析によっても変わらなかった。よって、本集団においては追加的有用性があるとした。

・ 分析対象集団 I: IMPACT 試験のサブグループ解析に基づくと、分析対象集団 C-L のなかで本集団のみが中等度または重度の増悪リスク比が 1 より大きくなっている。また、医師により評価された上でステロイド剤を含まない LAMA あるいは LAMA/LABA によって治療されており、かつ好酸球数も低いような本分析対象集団においては、ステロイド剤を追加することの有用性は臨床的に必ずしも明らかではない。これらの結果は好酸球数のカットオフ値を 150/ μ L とした感度分析によっても変わらなかった。よって、本集団においては追加的有用性があるとはいえないとした。

5. 費用効果分析の結果

製造販売業者は分析対象集団 A、B については治療法間で効果が同等とした費用最小化分析を実施した。分析対象集団 C-L では、Galaxy COPD モデルを用いて費用効果分析を行った。これは、分析対象技術と比較対照技術との FEV1(1 秒量)の差から、海外の疫学研究に基づいて作成されたリスク推計式を用いて、ICERなどを推計するものである。

これに対して、公的分析は主に以下のように再分析を実施した。

・ 追加的有用性が認められた分析対象集団について費用効果分析を行い、追加的有用性が示されなかった集団については比較対照技術と効果が同等であるとした費用最小化分析を実施する。

・ Galaxy COPD モデルに入力する患者背景データについては、IMPACT 試験の全集団のものではなく、日本人集団に対応するものとする。

・ Galaxy COPD モデルでは治療群間で死亡率に差がついているが、IMPACT 試験の事後解析の結果では群間に差は観察されているとは言えない。よって、モデル上の死亡率の群間差をつけない設定とする。

上記を含めた分析モデルの修正を行い、再分析を実施した結果は、費用対効果評価専門組織(iii)において合意を得た。各集団において再分析の結果得られた増分費用効果比は以下の通りである。

対象集団	前治療	好酸球数	比較対照技術	追加的有用性	ICER (円/QALY)
A	MITT(2 製剤吸入における 3 剤併用)	100/ μ L 未満	MITT (2 製剤吸入における 3 剤併用)	示されていない	費用削減
B		100/ μ L 以上		示されていない	費用削減
C		100/ μ L 未満	ICS/LABA	分析不能	
D		100/ μ L 以上		分析不能	
E		100/ μ L 未満	LAMA/LABA	示されていない	費用増加

F		100/ μ L 以上		示されていない	費用増加
G	ICS/LABA	100/ μ L 未満	ICS/LABA	あり	1,833,684
H		100/ μ L 以上		あり	328,585
I	LAMA/LABA	100/ μ L 未満	LAMA/LABA	示されていない	費用増加
J	もしくは LAMA	100/ μ L 以上		あり	Dominant
K	LAMA	100/ μ L 未満	ICS/LABA	あり	Dominant
L		100/ μ L 以上		あり	483,056

MITT: Multiple Inhaler Triple Therapy (複数の吸入器を用いた治療)

ICS: Inhaled corticosteroid (吸入ステロイド薬)

LABA: Long-Acting Beta2-Agonist (長時間作用性 β 2 刺激薬)

LAMA: Long-Acting Muscarinic Antagonist (長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬)