



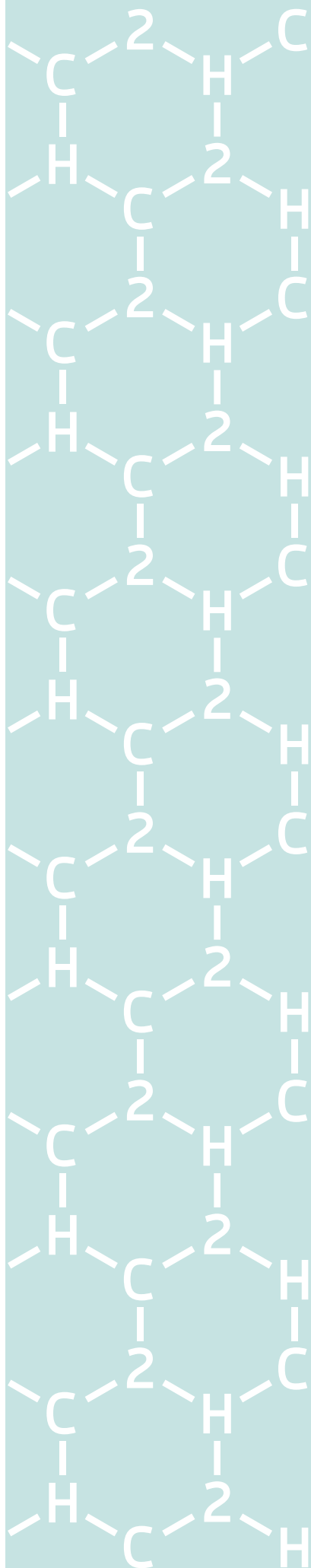
費用対効果評価報告書

C2H1901

チサゲンレクルユーセル/B-ALL (キムリア®)

2021/03

国立保健医療科学院
保健医療経済評価研究センター



チサゲンレクルユーセル(キムリア点滴静注)に関する

公的分析の結果【第 1.1 版】

再発又は難治性の CD19 陽性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病(B-ALL)

【第1版 2020 年 10 月 16 日】

【目次】

略語表	4
0. 分析枠組み	6
1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果	8
【第 1 章における製造販売業者の提出資料に対するレビュー結果】	22
2. システマティックレビュー	23
2.1 公的分析が設定したクリニカルクエスチョン	23
2.2 システマティックレビューの研究デザイン	24
2.2.1 臨床研究の組み入れ基準や除外基準	24
2.2.2 使用したデータベース	25
2.2.3 使用した検索式	25
2.2.4 その他	28
2.3 検索結果	29
【第 2 章における製造販売業者の提出資料に対するレビュー結果】	30
2.4 追加的有用性の有無に関する評価	32
3. 費用対効果の再分析	35
3.1 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無	35
3.2 実施が必要な再分析の概要	36
3.2.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど（主要な[結果への影響が大きい]もの）	36
3.2.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど（3.2.1 以外のもの）	36
3.3 主要な点（結果に与える影響が大きい点）についての再分析方針	37
3.3.1 分析で使用了パラメータ(EFS, OS の推計について)	37
【具体的な再分析の内容】	37
3.3.2 QOL 値の詳細(EFS, PD の QOL 値について)	45
【具体的な再分析の内容】	45
3.4 3.3 以外に検討が必要な点における再分析方針	47
3.4.1 費用パラメータの詳細(診療報酬点数表・薬価基準について)	47
【具体的な再分析の内容】	47
3.4.2 QOL 値の詳細(Age-related utility について)	48
【具体的な再分析の内容】	48
3.4.3 ブリナツモマブ群における EFS の推計	50
【具体的な再分析の内容】	50

3.4.4 QOL 値の詳細(Treatment disutility について)	51
【具体的な再分析の内容】	51
3.4.5 QOL 値の詳細(Subsequent HSCT disutility について).....	52
【具体的な再分析の内容】	52
4. 分析結果	53
4.1 再分析の結果	53
4.1.1 再分析におけるベースケースの増分費用、増分効果、増分費用効果比	53
4.1.2 再分析には反映していないが、定性的に増分費用効果比に影響を与えうる要因	55
4.2 感度分析	56
4.3 分析結果の解釈.....	65
4.4 価格調整率	67
4.4.1 ALL と DLBCL の患者割合	67
5. 参考文献	68

略語表

略語	正式表記
ALL	Acute Lymphoblastic Leukemia
alloHSCT	Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation
ASMR	Amelioration du Service Médical Rendu
B-ALL	B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia
CAD	Canadian dollar
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAR	Chimeric Antigen Receptor
CHRI	Child Health Ratings Inventory
CI	Confidence interval
CR	Complete Remission
EFS	Event-Free Survival
DLBCL	Diffuse Large B-Cell Lymphoma
EQ-5D	EuroQol 5 Dimension
EQ-5D-3L	EuroQol 5 Dimension 3 Level
EQ-5D-5L	EuroQol 5 Dimension 5 Level
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Hazard Ratio
HRQL	Health-Related Quality of Life
HUI2	Health Utilities Index Mark II
HSCT	Hematopoietic Stem Cell Transplantation
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MAIC	Matched Adjusted Indirect Comparison
MRD	Minimal Residual Disease
MSAC	Medical Services Advisory Committee
NA	Not Applicable
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OS	Overall survival
PD	Progressive Disease

PAS	Patient Access Schemes
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
QALY	Quality-Adjusted Life Year
QOL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial
SCT	Stem Cell Transplant
SF-36	36-Item Short Form Survey
SMC	Scottish Medicines Agency
SMR	Service Médical Rendu
TTO	Time Trade-Off

0. 分析枠組み

表 0-1 評価対象品目に関する分析枠組みの概要

分析対象集団 (複数可)	再発又は難治性の CD19 陽性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病。 25 歳以下(治療時)の、以下のいずれかに該当する患者(a)(b)を対象とする。 ・ 初発の患者では標準的な化学療法を 2 回以上施行したが寛解が得られない患者 ・ 再発の患者では化学療法を 1 回以上施行したが寛解が得られない患者 ・ 同種造血幹細胞移植の適応とならない又は同種造血幹細胞移植後に再発した患者 (a) 15 歳未満の集団 (b) 15 歳以上 25 歳以下の集団
比較対照技術名	(a) プリナツモマブ±同種 HSCT (b) プリナツモマブ±同種 HSCT 及びイノツズマブ オゾガマイシン±同種 HSCT
比較対照技術を選定した理由	いずれの集団においても、日本における診療実態、あるいは米国 NCCN ガイドラインを参照すると、現在実施されている標準治療は(再発後)2 次化学療法(同種 HSCT を含む)である。 化学療法としては、「中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン第 2 版」に従い、候補となり得るものの中で、寛解率が高いと考えられる 15 歳未満の集団においては「プリナツモマブ(同種 HSCT を含む)」、15 歳以上 25 歳以下の集団においては効果が同程度と考えられる「プリナツモマブ(同種 HSCT を含む)」、「イノツズマブ オゾガマイシン(同種 HSCT を含む)」の両者を比較対照とすることが適当である。なお、イノツズマブ オゾガマイシンは添付文書上で、「低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性及び有効性は確立していない」とされることから、成人(15 歳以上)のみ比較対照技術として含めることとした。
「公的医療の立場」以外の分析の有無	☒ (その詳細:生産性損失を含む分析(企業分析のみ)) 無

効果指標として QALY 以外を使用する場合、 その指標と理由	該当せず
---------------------------------------	------

1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果

表 1-1 主要国における評価(追加的有用性含む)の一覧表 (医薬品)

国名	機関名	評価結果	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	・ 推奨/非推奨/<u>条件つき推奨</u>(具体的に: Cancer Drugs Fund)/その他 () ・ 評価ステータス: <u>最終ガイダンス</u>/ドラフト/その他 ()	・ 推奨/非推奨/<u>条件つき推奨</u>(具体的に: Cancer Drugs Fund)/その他 () ・ 評価ステータス: <u>最終ガイダンス</u>/ドラフト/その他 ()
	SMC	・ 推奨/非推奨/<u>条件つき推奨</u>(具体的に: Patient Access Schemes)/その他()	・ 推奨/非推奨/<u>条件つき推奨</u>(具体的に: Patient Access Schemes)/その他()
フランス	HAS	・ SMR: Important ・ ASMR: I/II/<u>III</u>/IV/V ・ 効率性評価: あり(主な ICER の値:)/評価中/未実施	・ SMR: Important ・ ASMR: I/II/<u>III</u>/IV/V ・ 効率性評価: あり(主な ICER の値:)/評価中/未実施
ドイツ	IQWiG	・ Major/Considerable/Minor/<u>Unquantifiable</u>/No additional benefit	・ Major/Considerable/Minor/<u>Unquantifiable</u>/No additional benefit
カナダ	CADTH	・ 推奨/非推奨/<u>条件つき推奨</u>(具体的に:)/その他 ()	・ 推奨/非推奨/<u>条件つき推奨</u>(具体的に: reduction in price)/その他()
オーストラリア	MSAC	・ <u>推奨</u>/非推奨/条件つき推奨(具体的に:)/その他 ()	・ 推奨/非推奨/<u>条件つき推奨</u>(具体的に: risk share arrangement)/その他()

表 1-2 各国における費用対効果評価実施の有無（医薬品）

国名	機関名	評価結果の有無	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	☐ あり/ なし/ 評価中(ドラフトあり/なし)/不明	☐ あり/ なし/ 評価中(ドラフトあり/なし)/不明
	SMC	☐ あり/ なし/ 評価中/不明	☐ あり/ なし/ 評価中/不明
フランス	HAS	☐ あり/ なし/ 評価中/不明	☐ あり/ なし/ 評価中/不明
カナダ	CADTH	☐ あり/ なし/ 評価中/不明	☐ あり/ なし/ 評価中/不明
オーストラリア	MSAC	☐ あり/ なし/ 評価中/不明	☐ あり/ なし/ 評価中/不明

表 1-3 各国における費用対効果評価結果の詳細

表 1-3-1 イギリス(NICE)における費用対効果評価結果の詳細

国名	イギリス	
	製造販売業者	公的分析
機関名	NICE	
評価結果の URL など	https://www.nice.org.uk/guidance/ta554/chapter/1-Recommendations	左記に同じ
評価対象技術	チサゲンレクルユーセル	左記に同じ
評価結果	条件つき推奨	左記に同じ
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	Cancer Drugs Fund	左記に同じ
評価対象疾患	Pediatric and young adult patients up to 25 years of age with B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL) that is refractory, in relapse post-transplant or in second or later relapse	左記に同じ
使用方法	Treatment with tisagenlecleucel comprises a single-dose intravenous infusion of tisagenlecleucel. It is intended for autologous use only and at the following dosage: - For patients ≤ 50 kg: 0.2 to 5.0×10^6 CAR-positive viable T cells per kg body weight - For patients > 50 kg: 0.1 to 2.5×10^8 CAR-positive viable T cells (non-weight based)	左記に同じ

比較対照	Blinatumomab and salvage chemotherapy are both appropriate comparators and blinatumomab is the main comparator.	左記に同じ
主要な 増分費用効果比の値	Company's probabilistic base-case ICER was £20,046 per QALY gained. The committee concluded the most plausible ICERs for tisagenlecleucel compared with blinatumomab when taking into account all the patient access scheme discounts were over £30,000 per QALY gained.	左記に同じ

表 1-3-2 イギリス(SMC)における費用対効果評価結果の詳細

国名	イギリス	
	製造販売業者	公的分析
機関名	SMC	
評価結果の URL など	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tisagenlecleucel-kymriah-fullsubmission-smc2129	左記に同じ
評価対象技術	チサゲンレクルユーセル	左記に同じ
評価結果	条件つき推奨	左記に同じ
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	Patient Access Scheme	左記に同じ
評価対象疾患	pediatric and young adult patients up to 25 years of age with B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL) that is refractory, in relapse post-transplant or in second or later relapse	左記に同じ
使用方法	Tisagenlecleucel is intended for autologous use only. Tisagenlecleucel is to be administered via intravenous infusion. A single dose of tisagenlecleucel contains: - for patients 50kg and below: 0.2 to 5 x 10⁶ CAR [chimeric antigen receptor] positive viable T cells/kg body weight - for patients above 50kg: 0.1 to 2.5 x 10⁸ CAR-positive viable T cells (non-weight based)	左記に同じ
比較対照	Salvage chemotherapy, blinatumomab or palliative therapies	左記に同じ

主要な 増分費用効果比の値	ICER versus salvage chemotherapy (with PAS for tisagenlecleucel) Base case: £25,238	チサゲンレクルユーセルとブリナツモマ ブの PAS による価格およびリスト価格 を使用した分析結果はどちらも非公開
--------------------------	--	--

表 1-3-3 フランス(HAS)における費用対効果評価結果の詳細

国名	フランス	
	製造販売業者	公的分析
機関名	HAS	
評価結果の URL など	https://www.has-sante.fr/jcms/c_2891689/en/kymriah-tisagenlecleucel-anti-cd19-car-t	左記に同じ
評価対象技術	チサゲンレクルユーセル	左記に同じ
評価結果	評価結果 SMR: Important / ASMR: III	左記に同じ
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	NA	左記に同じ
評価対象疾患	pediatric and young adult patients up to 25 years of age with B-cell acute lymphoblastic leukaemia (ALL) that is refractory, in relapse post-transplant or in second or later relapse	左記に同じ
使用方法	Tisagenlecleucel is intended for autologous use only. Tisagenlecleucel is to be administered via intravenous infusion. A single dose of tisagenlecleucel contains: - for patients 50kg and below: 0.2 to 5 x 10⁶ CAR [chimeric antigen receptor] positive viable T cells/kg body weight. - for patients above 50kg: 0.1 to 2.5 x 10⁸ CAR positive viable T cells (non-weight based).	左記に同じ
比較対照	salvage chemotherapy, blinatumomab, inotuzumab, and palliative care	Salvage chemotherapy,

		Clofarabine, blinatumomab
主要な 増分費用効果比の値	NA	分析機関を 10 年間に限定したもので は、クロファラビンと比較対照技術とし て、€ 189,822 / QALY

表 1-3-4 ドイツ(IQWIG)における費用対効果評価結果の詳細

国名	ドイツ	
	製造販売業者	公的分析
機関名	IQWIG	
評価結果の URL など	https://www.iqwig.de/en/projects28results/projects/health-economic/g18-11-tisagenlecleucel-b-cell-acute-lymphoblasticleukaemia-assessment-according-to-35a-para-1-sentence-11-social-code-book-v.10617.html	左記に同じ
評価対象技術	チサゲンレクルユーセル	左記に同じ
評価結果	Unquantifiable	左記に同じ
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	NA	左記に同じ
評価対象疾患	pediatric and young adult patients up to 25 years of age with B-cell acute lymphoblastic leukaemia (ALL) that is refractory, in relapse post-transplant or in second or later relapse	左記に同じ
使用方法	Tisagenlecleucel is intended for autologous use only. Tisagenlecleucel is to be administered via intravenous infusion. A single dose of tisagenlecleucel contains: - for patients 50kg and below: 0.2 to 5 x 10⁶ CAR [chimeric antigen receptor] positive viable T cells/kg body weight. - for patients above 50kg: 0.1 to 2.5 x 10⁸ CAR positive viable T cells	左記に同じ

	(non-weight based)	
比較対照	なし(理由: orphan designation)	左記に同じ
主要な 増分費用効果比の値	NA	左記に同じ

表 1-3-5 カナダ(CADTH)における費用対効果評価結果の詳細

国名	カナダ	
	製造販売業者	公的分析
機関名	CADTH	
評価結果の URL など	https://www.cadth.ca/tisagenlecleucel-kymriah-pediatric-acute-lymphoblastic-leukemia-and-diffuse-large-b-cell-lymphoma https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/car-t/ct0001-op0538-in-brief-e.pdf	左記に同じ
評価対象技術	チサゲンレクルユーセル	左記に同じ
評価結果	条件つき推奨	左記に同じ
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	On the condition that there is a reduction in price	左記に同じ
評価対象疾患	Pediatric and young adult patients three to 25 years old with B-cell acute lymphoblastic leukemia who are refractory, have relapsed after allogeneic stem cell transplant (SCT), or are otherwise ineligible for allogeneic SCT, or have experienced a second or later relapse	左記に同じ
使用方法	The recommended dose is $0.2-5.0 \times 10^6$ CAR-positive viable T cells/kg body weight for patients 50 kg and below and $0.1-2.5 \times 10^8$ CAR-positive viable T cells for patients above 50 kg as a single one-time treatment.	左記に同じ
比較対照	salvage chemotherapy	左記に同じ

主要な 増分費用効果比の値	For r/r ALL, tisagenlecleucel, compared with end-of-life chemotherapy, was associated with an incremental cost per quality-adjusted life-year (QALY – a measure of the quantity and quality of life for a patient, as well as value for money for medical interventions) of CAD\$53,269.	左記に同じ
--------------------------	---	--------------

表 1-3-6 オーストラリア(MSAC)における費用対効果評価結果の詳細

国名	オーストラリア	
	製造販売業者	公的分析
機関名	MSAC	
評価結果の URL など	http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1519-public	左記に同じ
評価対象技術	チサゲンレクルユーセル	左記に同じ
評価結果	推奨	条件付き推奨
条件付き推奨の 場合は、その条件の詳細	NA	Risk share arrangement ・ A pay only on successful infusion* arrangement; ・ Treatment to be limited to a single dose of tisagenlecleucel, as there is no evidence currently available informing the effectiveness or safety of multiple doses; and ・ A full review of clinical effectiveness, cost-effectiveness and budget impact will be conducted by the MSAC no later than 2 years post the commencement of public subsidy (note: Novartis will provide a submission to

		initiate this review). * Successful infusion: patient is infused with Kymriah with a clinically acceptable cell dose which is consistent with the expected cell dose specified prior to apheresis
評価対象疾患	pediatric and young adult patients up to 25 years of age with B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia (ALL) that is refractory, in relapse posttransplant, or in second or later relapse	左記に同じ
使用方法	- For patients 50 kg and below: 0.2 to 5.0×10^6 CAR-positive viable T cells/kg body weight. - For patients above 50 kg: 0.1 to 2.5×10^8 CAR-positive viable T cells (non-weight based).	左記に同じ
比較対照	comparator: blinatumomab with the intention to proceed to allo-SCT (Main), salvage chemotherapy with the intention to proceed to allo-SCT (Supportive)	左記に同じ
主要な増分費用効果比の値	NA	非公開

【第 1 章における製造販売業者の提出資料に対するレビュー結果】

おおむね妥当であるが、以下の事項については各国の医療技術評価機関における報告書等の記載と一致していなかった。

- ・ フランス(HAS)については、ICER が報告されていた。このときの比較対照はクロファラビン併用療法であり、10 年間の分析期間で ICER は€ 189,822 /QALY であった。
- ・ オーストラリア(MSAC)については、評価の過程で値下げと償還のための複数の条件が提示されており、条件付き推奨である。
- ・ チサゲンレクルユーセルの有効性・安全性を評価したランダム化比較試験(RCT)などの群間比較データは存在せず、医療技術評価を実施するにあたっては、比較対照技術との直接比較に基づく有効性および安全性のデータがない。このことは、分析結果の不確実性に大きな影響を与える。
- ・ また、チサゲンレクルユーセル投与の 3 年もしくは 5 年後程度で、再発がなくなり cure するという強いエビデンスはないため、長期予後については分析の限界が指摘されている。このことから NICE では Cancer Drug Fund による条件下(data collection arrangement)での使用が推奨されており、ELIANA 試験の追跡が終了する 2023 年 6 月までがデータ収集の期間とされている。

2. システマティックレビュー

2.1 公的分析が設定したクリニカルクエスション

表 2-1-1 公的分析によるシステマティックレビューのリサーチクエスション

項目	公的分析の設定
対象集団	B 細胞性急性リンパ芽球性白血病 ただし、造血幹細胞移植後または化学療法 2 回目以降に再発後で 25 歳以下に限る
介入	対象集団の適応症に対する以下の治療法 ・チサゲンレクルユーセル ・ブリナツモマブ ・イノツズマブ オゾガマイシン
比較対照	全ての比較対照薬
アウトカム	以下のいずれかのアウトカム: ・生存(期間) 全生存率 ・Morbidity 無イベント生存(Event-free survival) 無病生存(Disease-free survival) 無増悪生存(Progression-free survival) 再発率(Recurrence rate) 寛解持続期間 造血幹細胞移植の頻度とタイミング 有害事象(Adverse events) ・健康関連 QOL
研究デザイン	・RCT ・比較対照試験 ・単群試験 ・観察研究
文献検索期間	2019 年 1 月から 2020 年 9 月まで

2.2 システマティックレビューの研究デザイン

2.2.1 臨床研究の組み入れ基準や除外基準

表 2-2-1 適格基準

項目	組み入れ基準	除外基準
対象集団	・B 細胞性急性リンパ芽球性白血病 ただし、造血幹細胞移植後または化学療法 2 回目以降に再発後で 25 歳以下に限る	・T 細胞性急性リンパ芽球性白血病の患者が 20%以上 ・完全寛解の患者 ・無治療の患者 ・臨床試験では 10 名以上、観察研究では 20 名以上
介入	チサゲンレクルユーセル プリナツモマブ イノツズマブ オゾガマイシン	臨床上使用されていない治療法
比較対照	制限なし	
アウトカム	少なくとも以下のいずれかのアウトカム: ・生存(期間) 全生存率 ・Morbidity 無イベント生存 無病生存 無増悪生存 再発率 寛解持続期間 造血幹細胞移植の頻度とタイミング 有害事象 ・健康関連 QOL	
研究デザイン	・RCT	

	・比較対照試験 ・単群試験 ・観察研究	
文献の種類	・研究報告	・学会抄録 ・ノート ・論説 ・レター
言語	英語または日本語	

2.2.2 使用したデータベース

- ・PubMed
- ・医中誌 web

2.2.3 使用した検索式

表 2-2-3-1 PubMed に対して用いた検索式

項目	通番	検索式	結果数
対象集団	#1	"Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[MeSH] OR "acute lymphocytic leukemia" OR "acute lymphocytic leukaemia" OR "acute lymphoblastic leukemia" OR "acute lymphoblastic leukaemia" OR ((lymphocyt*[TIAB] OR lymphoblast*[TIAB] OR lymphat*[TIAB] OR lymphoid*[TIAB]) AND (leukemi*[TIAB] OR leukaemi*[TIAB]) AND acute[TIAB])	53,392
	#2	relapsed OR relapses OR relapsing OR refractory OR chemorefractory OR drugresistant OR "drug resistant" OR failed OR failure OR "transplant ineligible" OR "stem cell transplant ineligible" OR "SCT ineligible"	1,914,491

	#3	#1 AND #2	14,171
研 究 デ ザイン	#4	"Clinical Trials as Topic"[MeSH] OR "Clinical Trial" [PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH] OR "Randomized Controlled Trial" [PT] OR "Cross-Over Studies"[MeSH] OR "Prospective Studies"[MeSH] OR random* OR "random allocation" OR randomized OR randomised OR "double-blind" OR "singleblind" OR "single blind" OR "double blind" OR "clinical trial" "phase 1" OR "phase 2" OR "phase 1/2" OR "phase 1/phase 2" OR "phase 3" OR "phase 4" OR "Clinical Study"[PT] OR "Clinical Trial, Phase I"[PT] OR "Clinical Trial, Phase II"[PT] OR "Clinical Trial, Phase III"[PT] OR "Clinical Trial, Phase IV" [PT] OR "Controlled Clinical Trial"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR placebo* OR "prospective study" OR singlearm OR "single arm" OR open-label OR "open label" OR trial OR "nonblinded" OR non-blinded OR non-randomized OR nonrandomized OR non-randomised OR nonrandomised OR parallel-group OR "parallel study" OR superiority OR non-inferiority OR change OR evaluat* OR prospectiv* OR retrospective* OR baseline OR cohort OR consecutive* OR compare* OR compara* OR "case series" OR "comparative studies" OR "follow-up studies" OR registry OR observational OR nonrandomized OR nonrandomized	12,157,852
統 合 及 び 検 索 期 間 の 限定	#5	#3 AND #4	8,523
	#6	#5 AND 2019:2020[DP]	877

表 2-2-3-2 医中誌 web に対して用いた検索式

項目	通番	検索式	結果数
対 象 集 団	#1	白血病-リンパ腫-前駆細胞リンパ芽球性/TH or 急性リンパ性 白血病/AL or 前駆細胞リンパ芽球性白血病/AL or 急性リン パ 芽 球 性 白 血 病 /AL or "Acute lymphoblastic leukemia"/AL or ((リンパ/AL or Lymphoma/AL) and (白 血病/TH or 白血病/AL or Leukemia) and (急性/AL or acute/AL))	18,611
	#2	(再発/TH or 再発/AL or relapse/AL) or (難治性/AL or refractory/AL) or 化学抵抗性/AL or 薬物抵抗性/TH or 薬剤耐性/AL or 失敗/AL or 移植不適格/AL or ((幹細胞移 植 /TH or 幹 細 胞 移 植 /AL or "stem cell transplantation"/AL) and (不適格/AL or 不適応/AL or ineligible/AL))	396,841
	#3	#1 AND #2	2,872
研 究 デ ザイン	#4	ランダム化比較試験/TH or "randomized controlled trial"/AL or "randomized controlled trials"/AL or ランダ ム割付け/TH or ランダム化/AL or 無作為/AL or クロスオー バー研究/TH or クロスオーバー試験/AL "Cross-Over Studies"/AL or 二重盲検法/TH or 二重盲検/AL or 一重盲 検法/TH or 単盲検/AL or 非盲検/AL or プラセボ/TH or プ ラセボ/AL or 臨床試験/TH or 臨床試験/AL or "Clinical trials"/AL or "Clinical trial"/AL or 比較試験/AL or 比較 検討/AL or 対照試験/AL or 比較研究/AL or 対照研究/AL or "臨床研究・疫学研究"/TH or "Clinical study"/AL or "Clinical studies"/AL or "Comparative study"/AL or "Comparative studies"/AL or "Comparative research"/AL or "comparison study"/AL or "comparison research"/AL or 観察研究/TH or 観察研究 /AL or "Observational study"/AL or "Observational studies"/AL or 非ランダム化/AL or コホート/AL or 追跡研 究/TH or フォローアップ研究/AL or 並行研究/AL	523,560
統合およ	#5	#3 AND #4	351

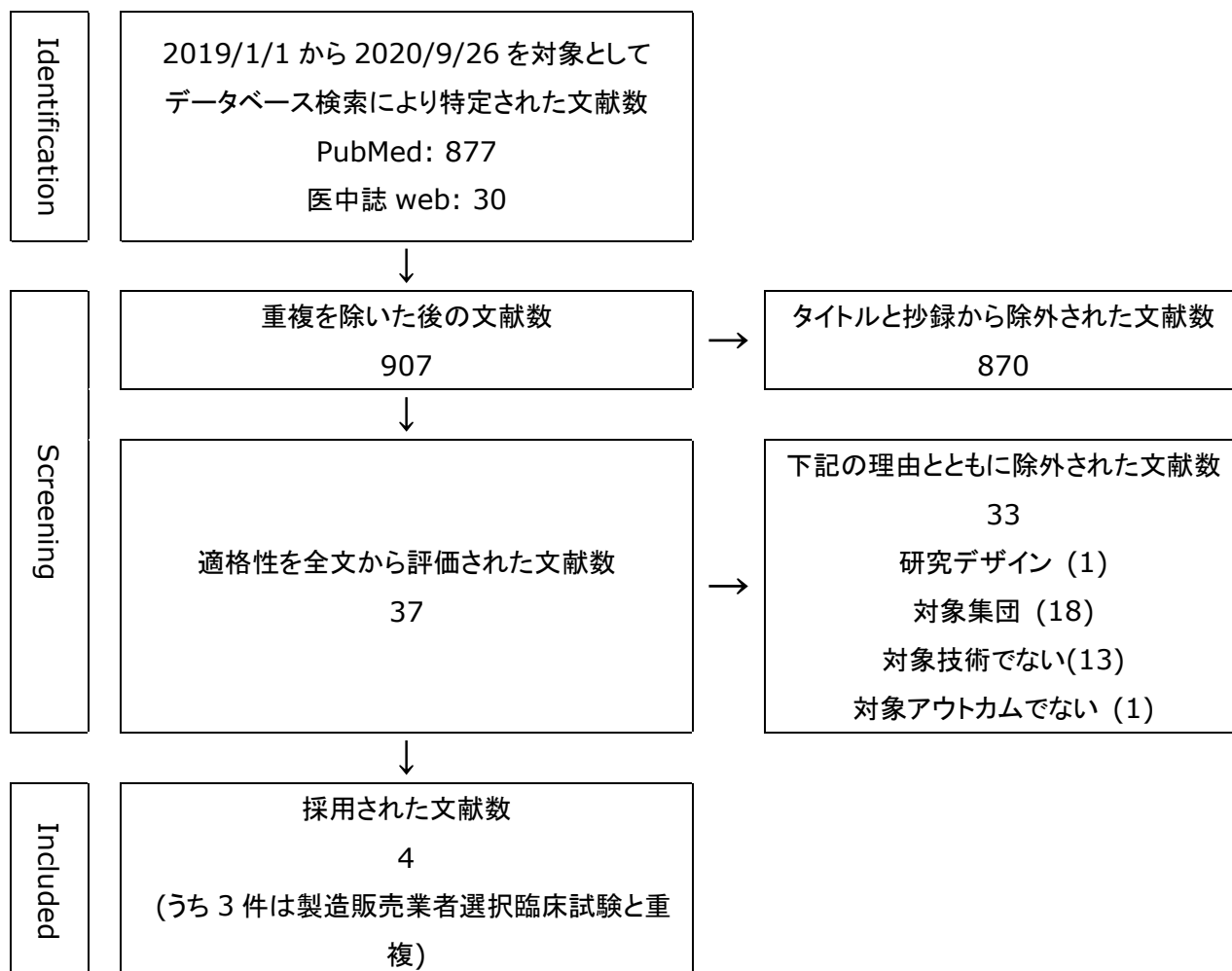
び 検 索 期 間 の 限 定	#6	#5 AND (DT=2019:2020)	30
-----------------------	----	-----------------------	----

2.2.4 その他

特記事項なし

2.3 検索結果

図 2-3-1 システマティックレビューのフローチャート



【第 2 章における製造販売業者の提出資料に対するレビュー結果】

システマティックレビューの結果は、製造販売業者の提出したものと

- ☐ 完全に一致している
- ☒ おおむね一致し、追加的有用性の評価に重要な文献はすべて含まれている
- ☐ 結果に解離があり、追加的有用性評価に重要な文献が欠けている。
- ☐ その他 ()

● 製造販売業者の実施したシステマティックレビューとの差異(手法)について。

製造販売業者が実施したシステマティックレビューの結果は概ね問題はない。一方で、文献検索期間が 2019 年 11 月までであるため、日本国内に限定した追加的な検索を 2019 年 11 月 30 日までの検索期間で実施している。

追加的な検索については、日本人集団に限定して実施する必要はないため、公的分析では 2019 年から最新時点(2020 年 9 月 26 日)を検索期間とした検索を実施した。

● 製造販売業者の実施したシステマティックレビューとの差異(結果)について。

公的分析が実施したシステマティックレビューの結果、追加的に 1 件の文献が選択された[1]。検索された文献を表 2-3-1 に示す。

表 2-3-1 追加された文献のリスト

論文名	Blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: results of the RIALTO trial, an expanded access study
著者名	Locatelli F et al.
書誌情報	Blood Cancer J. 2020;10(7):77
試験を実施した場所	19 施設(7 か国)
試験の登録期間	2014-July 19, 2019
対象集団	Enrolled patients were aged >28 days to <18 years, with CD19-positive BCP-ALL in second or later relapse, any relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

	(alloHSCT), or refractory to other treatments
主な除外基準	Patients with active acute (grade 2–4) or chronic graft-versus-host disease (GvHD) requiring systemic treatment, or active central nervous system or testicular involvement
介入方法の詳細	Blinatumomab (5–15 µg/m ² per day) was administered as a 6-week induction cycle, comprising continuous infusion for 4 weeks, followed by a 2-week treatment-free period.
比較対照の詳細	NA
試験デザイン	Single-arm study
盲検化法	Open-label
主要評価項目	Incidence of treatment-emergent and treatment-related adverse events
主な副次的評価項目	Morphologic CR (<5% blasts) and MRD response (<10–4 leukemic blasts by flow cytometry) in the first two cycles, relapse-free survival, OS, alloHSCT rate after blinatumomab treatment, and 100-day mortality after alloHSCT
統計解析手法	Statistical reporting of this study is descriptive.

● 製造販売業者の実施したシステマティックレビューの妥当性について。

ブリナツモマブの臨床試験(RIALTO trial)が検索されたが、製造販売業者の報告書提出以降である 2020 年 7 月に出版された論文であった。そのため、製造販売業者が実施したシステマティックレビューは妥当である。

2.4 追加的有用性の有無に関する評価

表 2-4-1 評価対象品目の追加的有用性に関する評価

	製造販売業者	公的分析
対象集団	15 歳未満の B-ALL	左記に同じ
介入	チサゲンレクルユーセル	左記に同じ
比較対照	ブリナツモマブ +/- 同種 HSCT	左記に同じ
アウトカム	Overall Survival	左記に同じ
追加的有用性の有無	☒ 追加的有用性あり ☐ 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」	左記に同じ
判断の根拠となったデータ	☐ RCT のメタアナリシス ☐ 単一の RCT ☐ 前向きと比較観察研究 ☐ RCT の間接比較 ☒ 単群試験の比較 ☐ 臨床研究データなし	左記に同じ
追加的有用性の有無を判断した理由	Pooled trial data(B2101J、ELIANA/B2202、ENSIGN/B2205)の 15 歳未満集団と Gore 2018 の 15 歳未満集団との間接比較(OS)において、conditional HR は ☒ (95% CI: [☒])であった。このことから、本製品は比較対照技術に対して追加的有用性を有すると判断した。	Conditional HR の点推定値は、OS イベント(のスピード)を約 ☒ %程度とするものであり、1 よりかなり小さい。HR の 95%信頼区間の上限は 1 をまたいでおらず、約 ☒ %程度のイベント抑制効果があると示されている。このことを考慮すると、製造販売業者の追加的有用性に対する判断は妥当である。

表 2-4-2 評価対象品目の追加的有用性に関する評価

	製造販売業者	公的分析
対象集団	15 歳以上 25 歳未満の B-ALL	左記に同じ
介入	チサゲンレクルユーセル	左記に同じ
比較対照	ブリナツモマブ +/- 同種 HSCT イノズマブ +/- 同種 HSCT	左記に同じ
アウトカム	Overall Survival	左記に同じ
追加的有用性の有無	■ 追加的有用性あり □ 「追加的有用性なし」あるいは「あり とは判断できない」	左記に同じ
判断の根拠となったデータ	□ RCT のメタアナリシス □ 単一の RCT □ 前向きと比較観察研究 □ RCT の間接比較 ■ 単群試験の比較 □ 臨床研究データなし	左記に同じ
追加的有用性の有無 を判断した理由	ブリナツモマブを比較対照にした場合、Pooled trial data(B2101J、ELIANA/B2202、ENSIGN/B220)の 15 歳以上集団と Gore 2018 の全体集団との MAIC 分析(OS) において、conditional HR は ■■■ (95%CI: [■■■ ■■■])であった。 イノズマブを比較対照にした場合、Pooled trial data(B2101J、ELIANA/B2202、ENSIGN/B2205)の 15	イノズマブあるいはブリナツモマブを比較対照とした場合、い ずれの場合でも Conditional HR の 95%信頼区間の上限は 1 をまたいでいない。信頼区間の上限でも約 ■■ %程度のイベ ント抑制効果があると示されている。HR の点推定値としても、 OS イベントを ■■ ~■■■ 程度に抑制することが示唆されてお り、1 製造販売業者の追加的有用性に対する判断は妥当である。

	歳以上集団と Bhojwani 2019 の全体集団との MAIC 分析 (OS)において、conditional HR は [REDACTED] (95%CI: [REDACTED] [REDACTED])であった。このことから、本製品は比較対照技術に対して追加的有用性を有すると判断した。	
--	---	--

3. 費用対効果の再分析

3.1 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無

☐ 特になし → 本節で終了

☒ あり → 以下に続く

3.2 実施が必要な再分析の概要

3.2.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど（主要な[結果への影響が大きい]もの）

- a) 生存時間曲線(EFS および OS)の外挿方法
- b) EFS、PD の QOL 値について

3.2.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど（3.2.1 以外のもの）

- a) 費用パラメータの詳細(診療報酬点数表・薬価基準について)
- b) QOL 値の詳細(Age-related utility について)
- c) ブリナツモマブ群における EFS の推計
- d) QOL 値の詳細(Treatment disutility について)
- e) QOL 値の詳細(Subsequent HSCT disutility について)

3.3 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析方針

3.3.1 分析で使ったパラメータ(EFS, OS の推計について)

表 3-3-1-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.1.1	96	3

【報告書等の記述】

The assumption of 5 years as a cure point is considered more conservative. The long-term ALL survival was modelled using the 2018 Japan life table, with a mortality adjustment using the SMR of 5-year ALL survivors published in the literature (Table 13).[30],[38] The same mortality risk was applied to all treatments. This assumption reduced some of the long-term uncertainties arising from the extrapolation of data beyond the maximum reported follow-up. The estimated SMR-adjusted survival rate was applied to all patients who remain alive from year 5 onwards in the model. A targeted literature review was conducted to identify publications to inform long-term survival for the study target population (registry or SMR studies). MacArthur et al., 2007 was identified as the most relevant input source and used to inform the mortality of 5-year ALL survivors.

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者の提出した分析によれば、チサゲンレクルユーセル群、ブリナツモマブ +/- 同種 HSCT 群(以下、ブリナツモマブ群)およびイノツズマブ オゾガマイシン +/- 同種 HSCT 群(以下、イノツズマブ オゾガマイシン群)それぞれにおいて、一定期間後の死亡率として標準化死亡比を用いて、OS(全生存)関数を外挿している。しかし、これは病状の進行した PD 患者における超過死亡が考慮されておらず、生存期間が過剰推計されており、OS 関数の適切な外挿方法とは言えない。例えば 15 歳以上 25 歳以下の集団では 3 年時点でキムリア治療後に再発している人の平均余命はおよそ 10 年以上となっている。

また、一定期間後の EFS 関数が、PD 関数と交差する点までは、イベントが発生しないものとして横一直線($y=C$; C は定数)に外挿されているが、EFS 患者においても他病因等による死亡等のイベントが発生するはずであり、このような EFS 関数の外挿方法は適切ではない。そもそも OS

に反映されるような死亡イベントが発生した場合は、EFS でもイベントとして取り扱われるべきである。

よって、OS 関数については、 Kaplan-Meier 曲線が途切れる 5 年目以降、製造販売業者により推計されたパラメトリック関数を用いて外挿する。EFS 関数については、当該疾患による死亡以外を考慮するため、5 年目以降は製造販売業者の用いた標準化死亡比を用いて、外挿することとする。ただし、OS 関数と EFS 関数が交差した場合は、EFS 関数の推計方法を用いて OS 関数も外挿した。

この点について、製造販売業者から受領した照会事項への回答(令和 年 月 日付)では、「キムリア投与から 5 年経過時点で長期生存(long-term survival)と仮定し、それ以降の OS について MacArthur et al. の SMR を用いた外挿を行っている。」とされている。公的分析班としてもチサゲンレクルユーセル群によって長期生存が達成されるという点については、許容できるが、しかしそれは「(5 年目以降に)再発が起こらないこと」によって達成されるものであり、cure point とされる 5 年目以降の EFS 曲線を横一直線に外挿することや、5 年目になった瞬間に OS 曲線の外挿方法を切り替えることを正当化するものではない。

15 歳未満の集団についてはチサゲンレクルユーセル群で 5 年以内に OS と EFS が逆転しており、チサゲンレクルユーセル群の Kaplan-Meier 法に基づく OS からブリナツモマブ群の OS を推計することは適切ではない。そこで、ブリナツモマブ群の OS の推計は時点 0 からチサゲンレクルユーセル群の製造販売業者によって推定されたパラメトリック関数を調整されたハザード比で補正した値を使用した。

再分析の結果、15 歳未満の集団のチサゲンレクルユーセル群、ブリナツモマブ群の Life years は表 3-3-1-2 記載の通りであった。また、Health state distribution の再分析結果を図 3-3-1-1～図 3-3-1-4 に示す。

同様に 15 歳以上 25 歳以下の集団に対する再分析結果を表 3-3-1-3、図 3-3-1-5～図 3-3-1-10 にそれぞれ示す。

表 3-3-1-2 修正後の Life years (15 歳未満の集団)

	製造販売業者		公的分析	
	チサゲンレクル ユーセル群	ブリナツモマブ 群	チサゲンレクル ユーセル群	ブリナツモマブ 群
Life years (LYs)				
EFS				
PD				

図 3-3-1-1 製造販売業者によるチサゲンレクルユーセル群の生存時間曲線の推計(15 歳未満の集団)

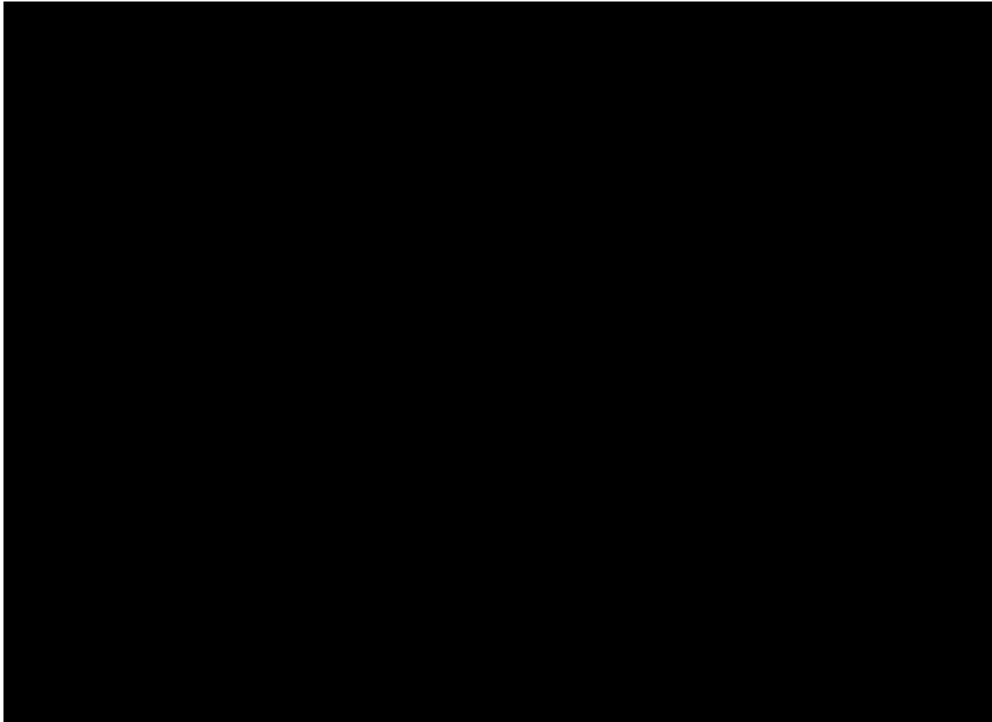


図 3-3-1-2 公的分析によるチサゲンレクルユーセル群の生存時間曲線の推計(15 歳未満の集団)

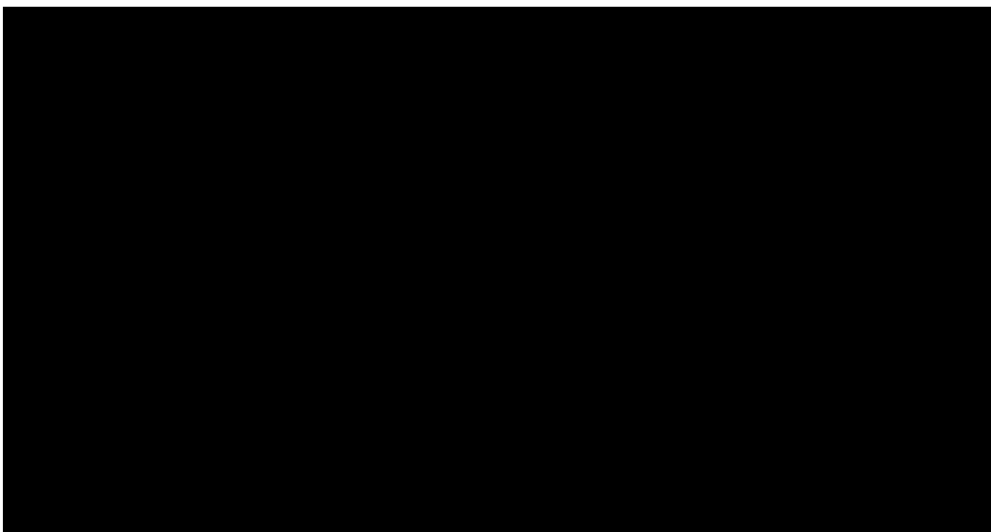


図 3-3-1-3 製造販売業者によるブリナツモマブ群の生存時間曲線の推計(15 歳未満の集団)

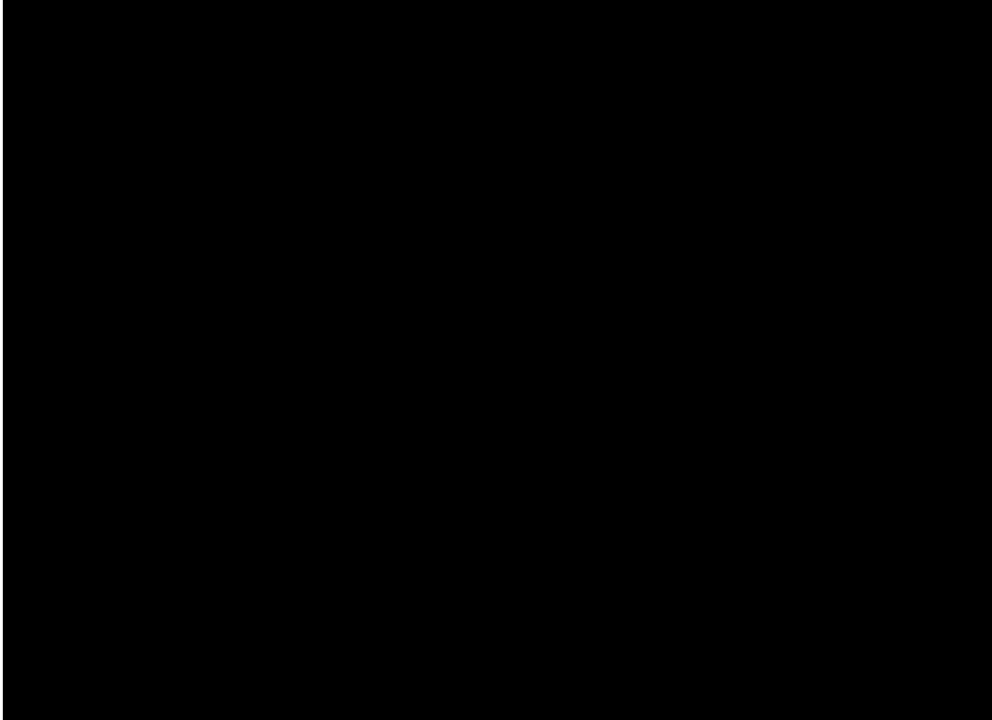


図 3-3-1-4 公的分析によるブリナツモマブ群の生存時間曲線の推計(15 歳未満の集団)

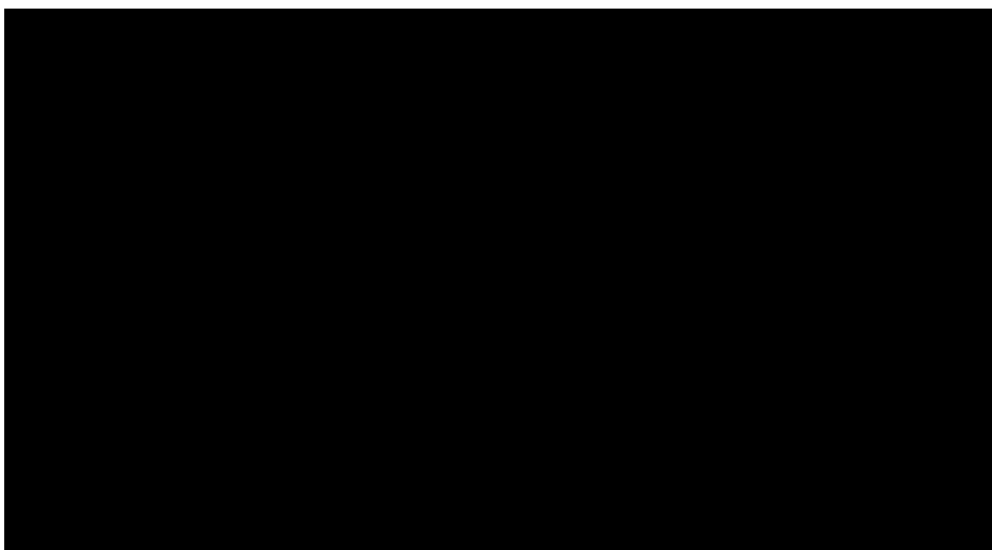


表 3-3-1-3 修正後の Life years (15 歳以上 25 歳以下の集団)

	製造販売業者			公的分析		
	チサゲンレクルユ ーセル群	ブリナツモマブ群	イノツズマブ オゾガ マイシン群	チサゲンレクルユ ーセル群	ブリナツモマブ群	イノツズマブ オゾガ マイシン群
Life years (LYs)	■■■■	■■■	■■■	■■■■	■■■	■■■
EFS	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
PD	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

図 3-3-1-5 製造販売業者によるチサゲンレクルユーセル群の生存時間曲線の推計(15 歳以上 25 歳以下の集団)

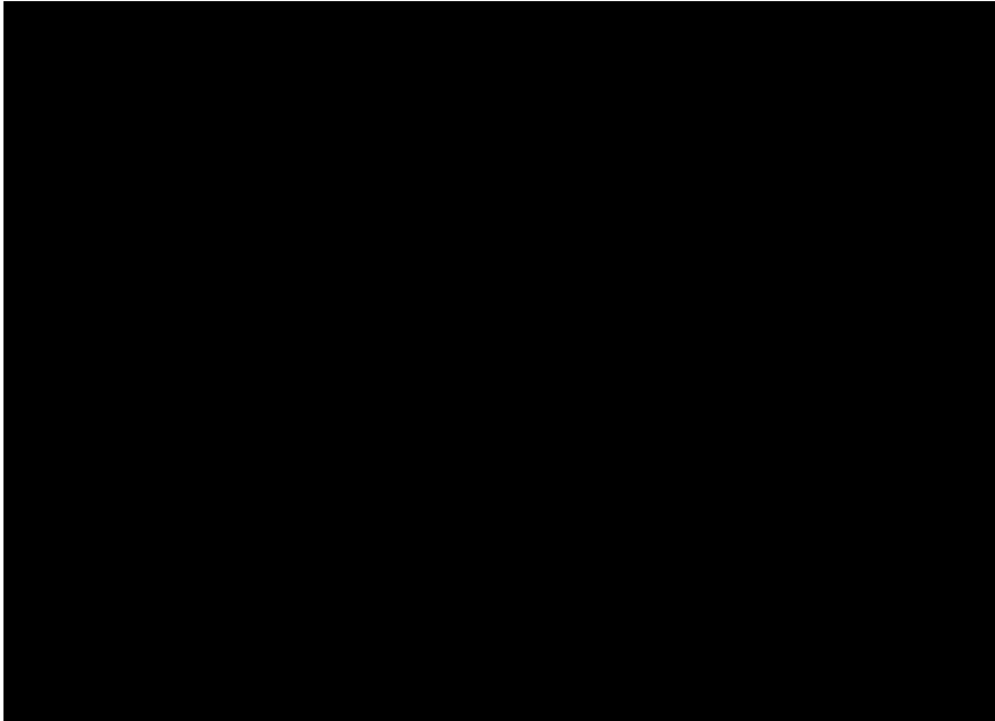


図 3-3-1-6 公的分析によるチサゲンレクルユーセル群の生存時間曲線の推計(15 歳以上 25 歳以下の集団)

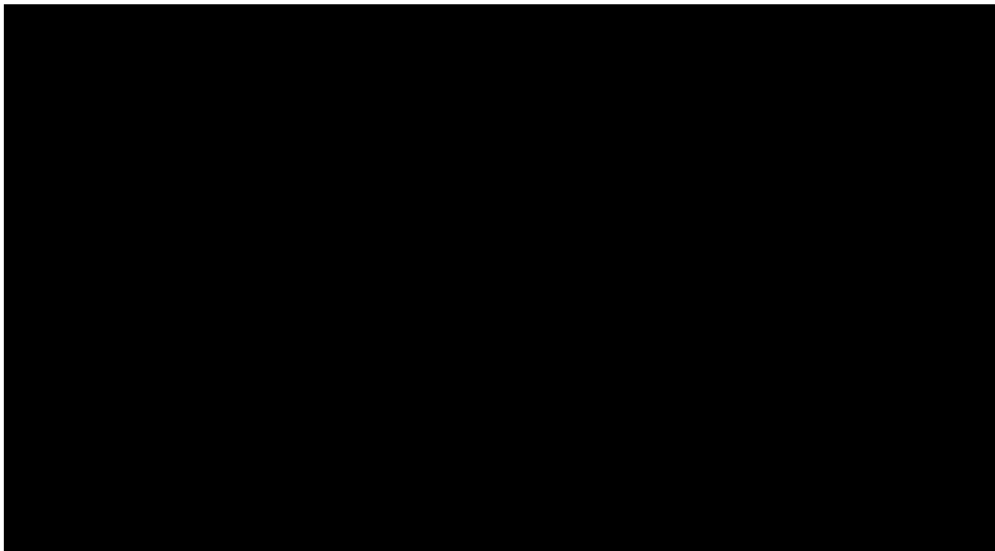


図 3-3-1-7 製造販売業者によるブリナツモマブ群の生存時間曲線の推計(15 歳以上 25 歳以下の集団)

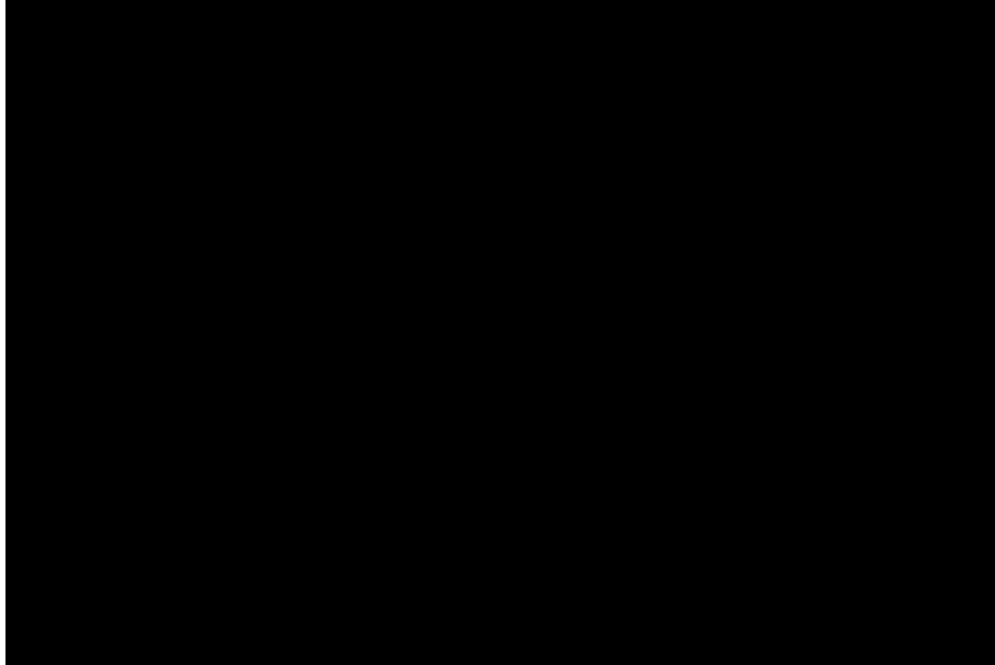


図 3-3-1-8 公的分析によるブリナツモマブ群の生存時間曲線の推計(15 歳以上 25 歳以下の集団)

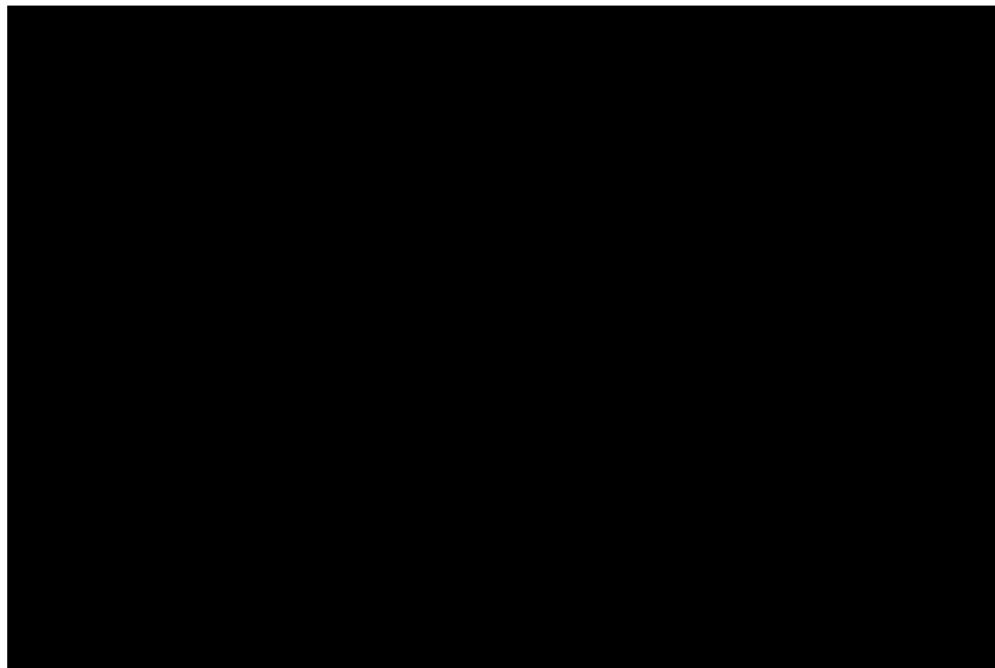


図 3-3-1-9 製造販売業者によるイノツズ マブオゾガマイシン群の生存時間曲線の推計(15 歳以上 25 歳以下の集団)

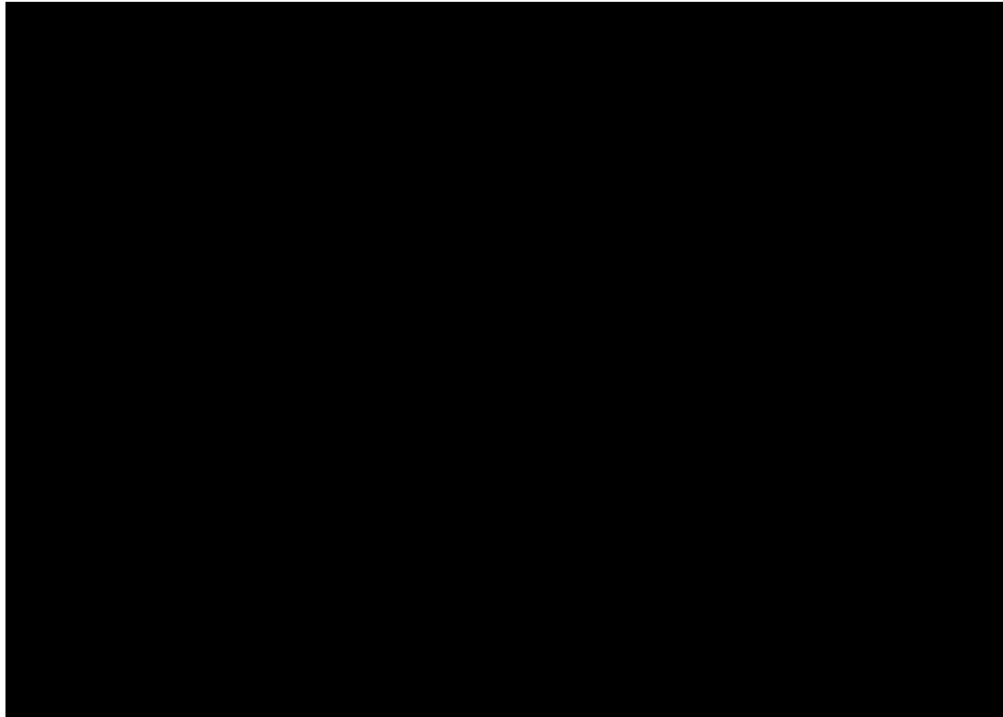
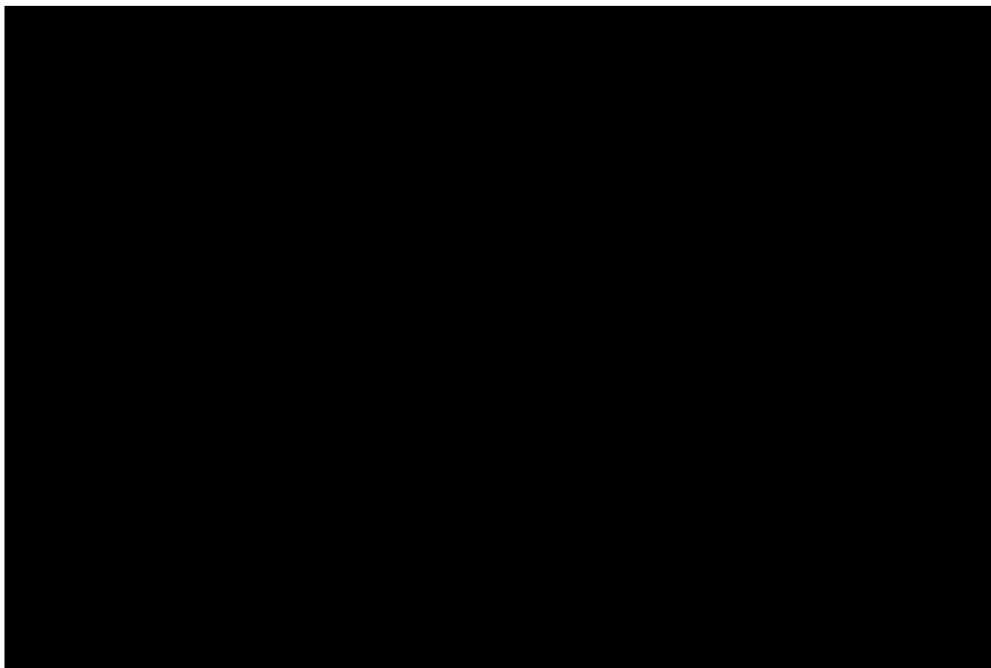


図 3-3-1-10 公的分析によるイノツズ マブオゾガマイシン群の生存時間曲線の推計(15 歳以上 25 歳以下の集団)



3.3.2 QOL 値の詳細(EFS、PD の QOL 値について)

表 3-3-2-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.2.1	80, 83, 105	-

【報告書等の記述】

Because a trial-based utility score was only available for ■ patients aged 15 years and above in the ELIANA alone, the base-case utility inputs were based on published studies and trial-based utility inputs were used in the sensitivity analysis. Kelly et al., 2015 used a decision analysis to evaluate cranial radiation therapy for pediatric T-cell ALL patients and performed a systematic literature review (SLR) of utility studies as part of the analysis.[30] While the study focused on T-cell ALL, the SLR of utilities included all forms of ALL. The study used existing mapping functions to convert generic quality-of-life measure (i.e. SF36 and CHRIs) to preference-based utility estimates (i.e. HUI2 and EQ-5D). The utility inputs for health states in the state of relapse and cured after relapse were considered relevant for the CEA model and was used to inform the utility value for the PD and EFS states respectively in the base-case model.

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者の分析においては、QOL 値として、EFS の状態では 0.91 を、PD の状態では、0.75 を用いている。EFS の 0.91 という値については、Essig et al.[2]の論文から得た SF-36 の値を Nichol et al.[3]による SF-36 から HUI2 へコンバートする数式に当てはめて求めている。Essig et al.の調査は 1976 年から 2003 年の間に 16 歳未満と診断され、5 年以上生存し、現在 16 歳以上であるスイスのすべての生存者に SF-36 を用いたアンケートを実施したものである。457 人の生存者からのデータを分析しているが、general population に比べても高い QOL を示したと報告されている。

PD の 0.75 という値については、Rodday et al.[4]で HSCT を受けた患者を対象に Child Health Ratings Inventories (CHRIs)を用いて global HRQL を測定したものを、Revicki et al.[5]による PROMIS から EQ-5D に Mapping する方式を用いて変換している。PD の QOL

値については、UK で調査された Aristides M et al.[6]の論文では、TTO を用いて 0.30 という値が報告されている。このように、製造販売業者提出の分析では generic quality-of-life measure(SF36 や CHRIs)を preference-based measure(HUI2 や EQ-5D)へ変換したものを使用しており、尺度も混在しているなど課題がある。

一方で、ELIANA では EQ-5D-3L を用いて、ベースライン、1 か月後、3 か月後、その後 3 か月ごとに 2 年間にわたって QOL 値が測定されており、その結果が報告されている(Laetsch et al.[7])。再分析では、QOL 値として Laetsch et al.によって報告された値(表 3-3-2-2)とした分析を基本分析とした。

表 3-3-2-2 QOL 値

	製造販売業者	公的分析
Progressive disease	0.75	0.69
Event-free survival	0.91	0.81

3.4 3.3 以外に検討が必要な点における再分析方針

3.4.1 費用パラメータの詳細(診療報酬点数表・薬価基準について)

表 3-4-1-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.3	108	22

【報告書等の記述】

B-ALL と DLBCL の両疾患について、原則として 2019 年 10 月時点の診療報酬点数表、薬価基準に基づき、積み上げ方式により分析対象技術及び比較対照技術にかかる費用を推計した。

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者が分析に用いている一部の医薬品における価格が、報告書に記載されている「2019 年 10 月時点の診療報酬点数表、薬価基準」と一致していなかった。

「中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン 第 2 版」では「単価は可能な限り最新時点の診療報酬点数表や薬価基準等を使用する。特に評価対象技術あるいは比較対照技術については必ず最新時点の価格を用いなければならない。」と記載されており、評価対象技術(チサゲンレクルユーセル)および比較対照技術(プリナツモマブ、イノツズマブ オゾガマイシン)については最新の薬価(2020 年 4 月時点)を使用して再分析を実施した。

表 3-4-1-2 評価対象技術および比較対照技術の薬価

	製造販売業者	公的分析
ビーリンサイト(プリナツモマブ)	281,345 円	286,336 円
ベスポンサ(イノツズマブ オゾガマイシン)	1,307,092 円	1,331,297 円

3.4.2 QOL 値の詳細(Age-related utility について)

表 3-4-2-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.2	107	8

【報告書等の記述】

Age-related utility

Because the utility inputs for the model were estimated based on a pediatric and adolescent population, the model considered additional age-related decrements as the modelled population became older over the modelled time horizon. The decrements were calculated based on Janssen 2014, which described the health utilities of healthy populations by different age groups using the EQ-5D index population norms based on the Japan time-trade-off value sets.[32] Age-related utility decrements were estimated based on the absolute utility values reported for each age group (e.g. adjustment for age 25-34 was calculated as 0.96/0.97) and were applied to all alive patients over the modelled time horizon.

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者による分析では、完治後の QOL 値として、EQ-5D-3L により測定された国民標準値である Tsuchiya et al.を用いている。しかし、日本における国民標準値としては、より直近のものとして、EQ-5D-5L を用いて測定された Shiroiwa et al.[8]が存在する。再分析においては、国内におけるより直近のデータを用いた分析を実施した。Shiroiwa et al.による QOL 値の国民標準値を表 3-4-2-2 に示す。

表 3-4-2-2 QOL 値の国民標準値

	製造販売業者	公的分析
Age <25	0.97	0.9475
Age 25-34	0.96	0.9475
Age 35-44	0.97	0.9435
Age 45-54	0.94	0.9275
Age 55-64	0.91	0.932
Age 65-74	0.88	0.905
Age 75+	0.77	0.847

3.4.3 ブリナツモマブ群における EFS の推計

表 3-4-3-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.1.1	99	10

【報告書等の記述】

As such, up to year 5, EFS for blinatumomab was estimated based on its OS data assuming a constant cumulative HR between OS and EFS over time. The ratios were estimated based on inotuzumab per Bhojwani 2019.[16] To estimate an overall cumulative HR between OS and EFS, the ratio was first estimated as the natural log of OS probability divided by the natural log of EFS probability at monthly intervals until the end of the observed period. The overall cumulative HR between OS and EFS was then calculated as the average of cumulative HRs at all monthly intervals. This assumption is justifiable on the basis that EFS is highly correlated with OS.[40]

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者は OS と EFS がブリナツモマブ群においても相関が高いという仮定を置いて分析を実施しているが、この仮定については必ずしも臨床的に妥当性が検証されているわけではない。そのため、再分析では、最も極端な仮定として、OS に対する EFS の比率が 1.00 とした場合の感度分析を実施することにより、分析結果の頑健性を検討した。

表 3-4-3-2 OS に対する EFS の比率

	製造販売業者	公的分析
EFS vs OS ratio	■	1.00

3.4.4 QOL 値の詳細(Treatment disutility について)

表 3-4-4-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.2	106	16

【報告書等の記述】

Treatment disutility

Inputs for treatment disutility in the treatment phase were based on the estimates from Sung et al., 2003.[31] A decrement of 0.42 was used for all comparators (i.e., blinatumomab and inotuzumab) and tisagenlecleucel. The treatment disutility estimates are assumed to capture the utility decrements for all short-term AEs associated with the treatment, with the exception for the cytokine release syndrome (CRS).

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者による分析では、チサゲンレクルユーセルと比較対照群の QOL 値の減少 (disutility) が同じ値であるという仮定を用いている。一方で、イギリス NICE の committee paper においては、治療中の disutility(-0.42)はブリナツモマブ群についてはチサゲンレクルユーセル群と同等にはあてはまらないと指摘されている。そのため再分析では、最も極端な仮定として、ブリナツモマブの QOL 値の減少が 0 とした場合の感度分析を実施することにより、分析結果の頑健性を検討した。

3.4.5 QOL 値の詳細(Subsequent HSCT disutility について)

表 3-4-5-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.2	106	34

【報告書等の記述】

Subsequent HSCT disutility

The model assumed patients could receive subsequent HSCT after initial treatment. Patients receiving subsequent HSCT were assumed to have additional HSCT disutility (a decrement of 0.57), derived from Sung et al., 2003.[31] The disutility associated with HSCT was assumed to last for 1. The rates of subsequent HSCT were obtained from the same clinical trial study used for the efficacy estimation. Similar to the efficacy inputs, age-group specific data was used for the rate of subsequent HSCT where feasible. The subsequent HSCT disutility considered in the model are summarized in Section 4.2.

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者による分析では、Sun et al.からの引用を用いて、この QOL 値の減少を 1 年間適用している。しかし、製造販売業者による分析で PD の QOL 値として用いられている、Roddy et al.[4]では、HSCT 後の QOL 値の変化を示しているが、-0.57 ほどの大きな低下はみられていない。また、Felder-Puig et al.[9]では、小児に対する HSCT 後の QOL 値が報告されているが、HUI による測定により 1 年間平均で-0.13 という QOL 値の低下が報告されている。日本国内で調査された Kurosawa et al.[10]によれば、HSCT 後 1 年以内の QOL 値は 0.59 とされている。すなわち、製造販売業者の分析では、HSCT 後の QOL 値の減少が過大推計となっている可能性がある。

そのため、再分析では、HSCT 後に適用する QOL 値の減少(disutility)は-0.13 を 1 年間用いる、および製造販売業者の用いた QOL 値の減少である-0.57 についてその期間を 3 か月に限定した感度分析を実施することにより、分析結果の頑健性を検討した。

4. 分析結果

4.1 再分析の結果

・実施した分析

- | |
|--|
| ☒ 費用効果分析（増分費用効果比を算出する） |
| ☐ 費用最小化分析（効果は同等として費用を比較する） |

4.1.1 再分析におけるベースケースの増分費用、増分効果、増分費用効果比

(a) 15歳未満の集団

製造販売業者と再分析におけるベースケースの結果をそれぞれ表 4-1-1-1、表 4-1-1-2 に示す。再分析の結果、チサゲンレクルユーセルのブリナツモマブに対する ICER は 2,184,285 円/QALY であり、製造販売業者の結果と同様に 750 万円/QALY 未満であった。

表 4-1-1-1 製造販売業者による分析におけるベースケースの分析結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER(円 /QALY)
評価対象技術	11.11	9.05	40,448,386	18,882,649	2,087,581
比較対照技術 (ブリナツモマブ)	2.07		21,565,737		

表 4-1-1-2 再分析におけるベースケースの分析結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER(円 /QALY)
評価対象技術	9.86	8.57	40,475,633	18,722,085	2,184,285
比較対照技術 (ブリナツモマブ)	1.29		21,753,548		

(b) 15歳以上 25歳以下の集団

比較対照技術をブリナツモマブとした製造販売業者と再分析におけるベースケースの結果をそれぞれ表 4-1-1-3、表 4-1-1-4 に、比較対照技術をイノツズマブ オゾガマイシンとしたベース

ケースの結果をそれぞれ表 4-1-1-5、表 4-1-1-6 に示す。再分析の結果、チサゲンレクルユーセルのブリナツモマブに対する ICER は 2,571,736 円/QALY、イノツズマブ オゾガマイシンに対する ICER は 2,747,550 円/QALY であり、製造販売業者の結果と同様に 750 万円/QALY 未満であった。

表 4-1-1-3 製造販売業者による分析におけるベースケースの分析結果(比較対照技術:ブリナツモマブ)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER(円 /QALY)
評価対象技術	11.58	8.56	40,245,192	17,256,268	2,015,349
比較対照技術 (ブリナツモマブ)	3.01		22,988,924		

表 4-1-1-4 再分析におけるベースケースの分析結果(比較対照技術:ブリナツモマブ)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER(円 /QALY)
評価対象技術	8.55	6.64	40,258,162	17,084,078	2,571,736
比較対照技術 (ブリナツモマブ)	1.91		23,174,084		

表 4-1-1-5 製造販売業者による分析におけるベースケースの分析結果(比較対照技術:イノツズマブ オゾガマイシン)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER(円 /QALY)
評価対象技術	11.58	9.55	40,245,192	19,049,180	1,994,592
比較対照技術 (イノツズマブ オゾガマイシン)	2.03		21,196,012		

表 4-1-1-6 再分析におけるベースケースの分析結果(比較対照技術:イノツズマブ オゾガマイシン)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER(円 /QALY)
評価対象技術	8.55	6.88	40,258,162	18,906,157	2,747,550
比較対照技術 (イノツズマブ オ ゾガマイシン)	1.67		21,352,005		

4.1.2 再分析には反映していないが、定性的に増分費用効果比に影響を与える要因

【ICER を大きくする方向のもの】

- a) チサゲンレクルユーセルの効果持続期間：チサゲンレクルユーセルの効果持続期間は生涯継続するものとして、本分析を実施している。しかし、チサゲンレクルユーセルの効果持続期間については、開発後まだ間もないことから実際にどの程度の期間にわたり効果が継続するのか、実データによってはサポートされていない。仮にチサゲンレクルユーセルの効果が生存期間のうちのどこかで以降で減弱していくことになる場合、増分費用効果比は現在の値よりも悪化するものと想定される。
- b) チサゲンレクルユーセルの再投与：上記の観点と関係するが、現在の分析においてはチサゲンレクルユーセルの再投与は考慮されていない。ただし、チサゲンレクルユーセルの効果が生涯継続せずに、再投与などもあり得る場合は、増分費用効果比は現在の値よりも悪化するものと想定される。

4.2 感度分析

(a) 15 歳未満の集団

製造販売業者が実施した一元感度分析において ICER に及ぼす影響が大きい要因を中心に、一元感度分析を実施した。また、シナリオ分析として 3.4 に記載した要因を中心に、仮定を置いた分析を行った。その結果を表 4-2-1～表 4-2-6 に示す。

最も極端な仮定を置いたシナリオ分析においても、基本分析と大きく変わらず、チサゲンレクルユーセルのブリナツモマブに対する ICER は 750 万円/QALY 未満であった。

表 4-2-1 一元感度分析の結果

パラメータ	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER の範囲(円/QALY)	
	下限	上限		下限	上限
割引率	0%	4%	製造販売業者が実施した一元感度分析の要因の中で、ICER に及ぼす影響が大きいため	1,361,145	3,167,566

表 4-2-2 シナリオ分析: プリナツモマブ群の OS に対する EFS の比率を 1.00 とした場合(最も極端な仮定)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER(円 /QALY)
評価対象技術	9.96	7.98	40,473,327	18,739,516	2,349,241
比較対照技術	1.98		21,733,811		

表 4-2-3 シナリオ分析: プリナツモマブ投与の disutility を 0 とした場合(最も極端な仮定)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER(円 /QALY)
評価対象技術	9.88	8.52	40,475,633	18,722,085	2,197,215
比較対照技術	1.36		21,753,548		

表 4-2-4 シナリオ分析: HSCT による disutility を-0.13 とした場合

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER(円 /QALY)
評価対象技術	9.94	8.52	40,475,633	18,722,085	2,197,066
比較対照技術	1.42		21,753,548		

表 4-2-5 シナリオ分析: HSCT による disutility の期間を 90 日とした場合

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER(円 /QALY)
評価対象技術	9.96	8.51	40,475,633	18,722,085	2,199,842
比較対照技術	1.45		21,753,548		

表 4-2-6 シナリオ分析: チサゲンレクルユーセル投与群の HSCT 実施割合を比較対照群と同等(30.65%)した場合(最も極端な仮定)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER(円/QALY)
評価対象技術	9.79	8.51	43,651,272	21,897,724	2,574,183
比較対照技術	1.29		21,753,548		

(b) 15 歳以上 25 歳以下の集団

製造販売業者が実施した一元感度分析において ICER に及ぼす影響が大きい要因を中心に、一元感度分析を実施した。また、シナリオ分析として 3.4 に記載した要因を中心に、仮定を置いた分析を行った。比較対照技術をブリナツモマブとした分析結果を表 4-2-7~表 4-2-12、イノツズマブ オゾガマイシンとした分析結果を表 4-2-13~表 4-2-16 に示す。

最も極端な仮定を置いた感度分析においても、基本分析と大きく変わらず、チサゲンレクルユーセルのブリナツモマブ、およびイノツズマブ オゾガマイシンに対する ICER は 750 万円/QALY 未満であった。

表 4-2-7 一元感度分析の結果(比較対照:ブリナツモマブ)

パラメータ	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER の範囲(円/QALY)	
	下限	上限		下限	上限
割引率	0%	4%	製造販売業者が実施した一元感度分析の要因の中で、ICER に及ぼす影響が大きいとため	1,747,541	3,496,074

表 4-2-8 シナリオ分析: プリナツモマブ群の OS に対する EFS の比率を 1.00 とした場合(最も極端な仮定)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER(円 /QALY)
評価対象技術	8.73	5.88	40,253,838	17,106,019	2,907,616
比較対照技術	2.85		23,147,819		

表 4-2-9 シナリオ分析: プリナツモマブ投与の disutility を 0 とした場合(最も極端な仮定)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER(円 /QALY)
評価対象技術	8.58	6.60	40,258,162	17,084,078	2,588,772
比較対照技術	1.98		23,174,084		

表 4-2-10 シナリオ分析: HSCT による disutility を-0.13 とした場合

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER(円 /QALY)
評価対象技術	8.65	6.58	40,258,162	17,084,078	2,596,894
比較対照技術	2.07		23,174,084		

表 4-2-11 シナリオ分析: HSCT による disutility の期間を 90 日とした場合

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER(円 /QALY)
評価対象技術	8.67	6.56	40,258,162	17,084,078	2,602,382
比較対照技術	2.10		23,174,084		

表 4-2-12 シナリオ分析: チサゲンレクルユーセル投与群の HSCT 実施割合を比較対照群と同等(35.71%)した場合(最も極端な仮定)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER(円/QALY)
評価対象技術	8.47	6.56	44,355,564	21,181,480	3,229,059
比較対照技術	1.91		23,174,084		

表 4-2-13 一元感度分析の結果(比較対照:イノツズマブ オゾガマイシン)

パラメータ	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER の範囲(円/QALY)	
	下限	上限		下限	上限
割引率	0%	4%	製造販売業者が実施した一元感度分析の要因の中で、ICER に及ぼす影響が大きいため	1,882,060	3,703,46

表 4-2-14 シナリオ分析: HSCT による disutility を-0.13 とした場合

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER(円 /QALY)
評価対象技術	8.65	6.79	40,258,162	18,906,157	2,783,302
比較対照技術	1.85		21,352,005		

表 4-2-15 シナリオ分析: HSCT による disutility の期間を 90 日とした場合

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER(円 /QALY)
評価対象技術	8.67	6.77	40,258,162	18,906,157	2,791,132
比較対照技術	1.89		21,352,005		

表 4-2-16 シナリオ分析: チサゲンレクルユーセル投与群の HSCT 実施割合を比較対照群と同等(41.18%)した場合(最も極端な仮定)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER(円 /QALY)
評価対象技術	8.45	6.77	45,594,314	24,242,308	3,579,509
比較対照技術	1.67		21,352,005		

4.3 分析結果の解釈

(a) 15 歳未満の集団

分析対象集団	再発又は難治性の CD19 陽性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病。 25 歳以下(治療時)の、以下のいずれかに該当する患者(a)(b)を対象とする。 ・ 初発の患者では標準的な化学療法を 2 回以上施行したが寛解が得られない患者 ・ 再発の患者では化学療法を 1 回以上施行したが寛解が得られない患者 ・ 同種造血幹細胞移植の適応とならない又は同種造血幹細胞移植後に再発した患者
比較対照技術	ブリナツモマブ±同種 HSCT
ICER の基準値	☐ 通常の品目 ☒ 配慮が必要な品目
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	☐ 費用削減あるいはドミナント ☒ 500 万円以下 (750 万円以下) ☐ 500 万円超 (750 万円超)かつ 750 万円以下 (1125 万円以下) ☐ 750 万円超 (1125 万円超)かつ 1000 万円以下 (1500 万円以下) ☐ 1000 万円超 (1500 万円超) ☐ 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い
そのように判断した理由	基本分析の結果、ICER は 2,184,285 円/QALY であることが示されている。また、ICER に影響を及ぼす可能性がある要因について感度分析を実施した結果、すべてのケースにおいて ICER は 750 万円/QALY を下回る結果となった。 以上より、当該分析対象集団における ICER は 750 万円以下の区間に属する可能性が最も高い。

(b) 15 歳以上の 25 歳以下の集団

分析対象集団	再発又は難治性の CD19 陽性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病。 25 歳以下(治療時)の、以下のいずれかに該当する患者(a)(b)を対象とする。 ・ 初発の患者では標準的な化学療法を 2 回以上施行したが寛解が得られない患者 ・ 再発の患者では化学療法を 1 回以上施行したが寛解が得られない患者 ・ 同種造血幹細胞移植の適応とならない又は同種造血幹細胞移植後に再発した患者
比較対照技術	ブリナツモマブ±同種 HSCT 及びイノツズマブ オゾガマイシン±同種 HSCT
ICER の基準値	☐ 通常の品目 ☒ 配慮が必要な品目
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	☐ 費用削減あるいはドミナント ☒ 500 万円以下 (750 万円以下) ☐ 500 万円超 (750 万円超)かつ 750 万円以下 (1125 万円以下) ☐ 750 万円超 (1125 万円超)かつ 1000 万円以下 (1500 万円以下) ☐ 1000 万円超 (1500 万円超) ☐ 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い
そのように判断した理由	基本分析の結果、ブリナツモマブ±同種 HSCT を比較対照技術とした ICER は 2,571,73 円/QALY であることが示された。また、イノツズマブ オゾガマイシン±同種 HSCT を比較対照技術とした ICER は 2,745,550 円/QALY であった。また、ICER に影響を及ぼす可能性がある要因について感度分析を実施した結果、すべてのケースにおいて ICER は 750 万円/QALY を下回る結果となった。 以上より、当該分析対象集団における ICER は 750 万円以下の区間に属する可能性が最も高い。

4.4 価格調整率

4.4.1 ALLとDLBCLの患者割合

ALLとDLBCLの患者割合について、製造販売業者はピーク時の予測投与患者数216名に基づき、ALLが■例(■%)、DLBCLが■例(■%)としている。製造販売業者は、チサゲンレクルユーセルの販売開始から間もないことを理由に、実臨床での実績ではなく■を用いて推計したことを説明している。公的分析では、以上の製造販売業者の見解に一定の妥当性があると判断し、ALLの患者割合として■%を用いることは適切である。

5. 参考文献

- [1] Locatelli F, Zugmaier G, Mergen N, Bader P, Jeha S, Schlegel PG, et al. Blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: results of the RIALTO trial, an expanded access study. *Blood Cancer J.* 2020 Jul 24;10(7):77.
- [2] Essig S, von der Weid NX, Strippoli MP, Rebholz CE, Michel G, Rueegg CS, et al. Health-related quality of life in long-term survivors of relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *PLoS One.* 2012;7(5):e38015.
- [3] Nichol MB, Sengupta N, Globe DR. Evaluating quality-adjusted life years: estimation of the health utility index (HUI2) from the SF-36. *Med Decis Making.* 2001 Mar-Apr;21(2):105-12.
- [4] Rodday AM, Terrin N, Parsons SK; Journeys to Recovery Study; HSCT-CHESS™ Study. Measuring global health-related quality of life in children undergoing hematopoietic stem cell transplant: a longitudinal study. *Health Qual Life Outcomes.* 2013 Feb 26;11:26.
- [5] Revicki DA, Kawata AK, Harnam N, Chen WH, Hays RD, Cella D. Predicting EuroQol (EQ-5D) scores from the patient-reported outcomes measurement information system (PROMIS) global items and domain item banks in a United States sample. *Qual Life Res.* 2009 Aug;18(6):783-91.
- [6] Aristides M, Barlev A, Barber B, Gijzen M, Quinn C. Population preference values for health states in relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia in the United Kingdom. *Health Qual Life Outcomes.* 2015 Nov 16;13:181.
- [7] Laetsch TW, Myers GD, Baruchel A, Dietz AC, Pulsipher MA, Bittencourt H, et al. Patient-reported quality of life after tisagenlecleucel infusion in children and young adults with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia: a global, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Dec;20(12):1710-8.
- [8] Shiomiwa T, Fukuda T, Ikeda S, Igarashi A, Noto S, Saito S, Shimozuma K. Japanese population norms for preference-based measures: EQ-5D-3L, EQ-5D-5L, and SF-6D. *Qual Life Res.* 2016 Mar;25(3):707-19.
- [9] Felder-Puig R, di Gallo A, Waldenmair M, Norden P, Winter A, Gadner H, Topf R. Health-related quality of life of pediatric patients receiving allogeneic stem cell or bone marrow transplantation: results of a longitudinal, multi-center study. *Bone Marrow Transplant.* 2006 Jul;38(2):119-26.

- [10] Kurosawa S, Yamaguchi H, Yamaguchi T, Fukunaga K, Yui S, Wakita S, et al. Decision Analysis of Postremission Therapy in Cytogenetically Intermediate-Risk Acute Myeloid Leukemia: The Impact of FLT3 Internal Tandem Duplication, Nucleophosmin, and CCAAT/Enhancer Binding Protein Alpha. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Jun;22(6):1125-32.