



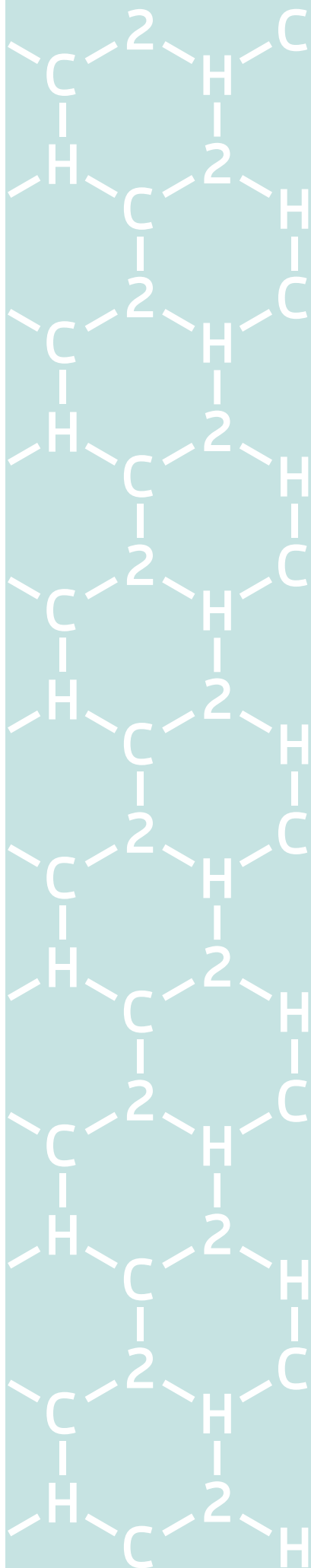
費用対効果評価報告書

C2H1901

チサゲンレクルユーセル/DLBCL
(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 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL)

【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	7
【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】	19
2. システマティックレビュー	20
2.1 公的分析が設定したクリニカルクエスチョン	20
2.2 システマティックレビューの研究デザイン	22
2.2.1 臨床研究の組み入れ基準や除外基準	22
2.2.2 使用したデータベース	23
2.2.3 使用した検索式	24
2.2.4 その他	27
2.3 検索結果	28
【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】	29
2.4 追加的有用性の有無に関する評価	30
3. 費用対効果の再分析	33
3.1 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無	33
3.2 実施が必要な再分析の概要	34
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）	34
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）	34
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	35
3.3.1 対象とする患者集団の平均年齢【70歳未満の集団のみ】	35
【具体的な再分析の内容】	35
3.3.2 生存時間曲線(PFS および OS)の外挿方法【70歳未満の集団のみ】	38
【具体的な再分析の内容】	39
3.3.3 チサゲンレクルユーセルの有効性パラメータのデータソースおよび生存時間曲線(PFS および OS)の外挿方法【70歳以上の集団のみ】	44
【具体的な再分析の内容】	45
3.3.4 PFS の QOL 値	49
【具体的な再分析の内容】	49
3.4 3.3 以外に検討が必要な点における再分析方針	51
3.4.1 費用パラメータの詳細(サルベージ化学療法の薬価基準について)	51

【具体的な再分析の内容】	51
3.4.2 費用パラメータの詳細(サルベージ化学療法の価格の参照先について)	53
【具体的な再分析の内容】	53
3.4.3 PFS の state cost について(エクセル)	55
【具体的な再分析の内容】	55
4. 分析結果	56
4.1 再分析の結果	56
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	56
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	57
4.2 感度分析	58
4.3 分析結果の解釈	64
4.4 価格調整率	66
4.4.1 ALL と DLBCL の患者割合	66
4.4.2 DLBCL における患者割合	66
5. 参考文献	67

略語表

略語	正式表記
AIC	Akaike's Information Criterion
ALL	Acute Lymphoblastic Leukemia
ASCT	Autologous hematopoietic Stem Cell Transplant
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
C2H	Center for Outcomes Research and Economic Evaluation for Health
CI	Confidence Interval
DLBCL	Diffuse Large B-Cell Lymphoma
EQ-5D-5L	EuroQol 5 Dimension 5 Level
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Hazard Ratio
HSCT	Hematopoietic Stem Cell Transplantation
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MAIC	Matched Adjusted Indirect Comparison
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
PFS	Progression Free Survival
QALY	Quality-Adjusted Life Year
QOL	Quality of Life
R-CHOP	Rituximab with Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone
R-DHAP	Rituximab with Dexamethasone, Cisplatin, and Cytarabine

R-EPOCH	Rituximab with Etoposide, Prednisone, Vincristine, Cyclophosphamide, and Doxorubicin
R-GDP	Rituximab with Gemcitabine, Dexamethasone, and Cisplatin
R-GEMOX	Rituximab with Gemcitabine and Oxaliplatin
R-ICE	Rituximab with Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide
RCT	Randomized Controlled Trial
RL	Relapse
SCT	Stem Cell Transplant
SMC	Scottish Medicines Agency
SMR	Service Médical Rendu

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 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)患者のうち、以下の年齢で区分される集団 (a) 70 歳未満 (b) 70 歳以上
比較対照技術名	分析対象集団(a): サルベージ化学療法+/-同種造血幹細胞移植 (HSCT) 分析対象集団(b): サルベージ化学療法
比較対照技術を選定した理由	治療効果の大きい治療法はサルベージ化学療法+/-同種 HSCT であるが、分析対象集団(b)については、同種 HSCT が積極的には実施されないことから、上記の集団ごとに、比較対照技術を設定し、それぞれ分析する。
「公的医療の立場」以外の分析の有無	<input checked="" type="checkbox"/> (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
その他	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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に: Cancer Drugs Fund)/その他 () ・ 評価ステータス: 最終ガイダンス/ドラフト/その他 () 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に: Cancer Drugs Fund)/その他 () ・ 評価ステータス: 最終ガイダンス/ドラフト/その他 ()
	SMC	<ul style="list-style-type: none"> ・ 推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に:)/その他 () 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に: Patient Access Schemes)/その他()
フランス	HAS	<ul style="list-style-type: none"> ・ SMR: Important ・ ASMR: I/II/III/IV/V ・ 効率性評価: あり(主な ICER の値:)/評価中/未実施 	<ul style="list-style-type: none"> ・ SMR: Important ・ ASMR: I/II/III/IV/V ・ 効率性評価: あり(主な ICER の値: 294,381 €/QALY over 10 years)/評価中/未実施
ドイツ	IQWiG	<ul style="list-style-type: none"> ・ Major/Considerable/Minor/Unquantifiable/No additional benefit 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Major/Considerable/Minor/Unquantifiable/No additional benefit
カナダ	CADTH	<ul style="list-style-type: none"> ・ 推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に: On the condition that there is a substantial reduction in price)/その他() 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 推奨/非推奨/条件つき推奨(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 sharing 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	<input type="checkbox"/> あり/ なし/ 評価中(ドラフトあり/なし)/不明	<input type="checkbox"/> あり/ なし/ 評価中(ドラフトあり/なし)/不明
	SMC	<input type="checkbox"/> あり/ なし/ 評価中/不明	<input type="checkbox"/> あり/ なし/ 評価中/不明
フランス	HAS	<input type="checkbox"/> あり/ なし/ 評価中/不明	<input type="checkbox"/> あり/ なし/ 評価中/不明
カナダ	CADTH	<input type="checkbox"/> あり/ なし/ 評価中/不明	<input type="checkbox"/> あり/ なし/ 評価中/不明
オーストラリア	MSAC	<input type="checkbox"/> あり/ なし/ 評価中/不明	<input type="checkbox"/> 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/ta567	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	Adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) after two or more lines of systemic therapy	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 the dosage for adults with diffuse large B-cell lymphoma is 0.6 to 6.0x10 ⁸ CAR-positive viable T cells.	左記に同じ
比較対照	Salvage chemotherapy excluding pixantrone	左記に同じ
主要な 増分費用効果比の値	Company's base case: (ICER): £46,325 The committee: ranged between £42,991 and £55,403 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-resubmission-smc2200/	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	Adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) after two or more lines of systemic therapy	左記に同じ
使用方法	Tisagenlecleucel is intended for autologous use only. Tisagenlecleucel is to be administered via intravenous infusion. The recommended single dose of tisagenlecleucel for DLBCL patients is 0.6 to 6.0 x 10 ⁸ chimeric antigen receptor (CAR)-positive viable T cells (non-weight based).	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	Base-case results – with PAS Vs [R-]Gem-Ox ICER: £44,330 Vs [R-]GDP ICER: £44,151	左記に同じ

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/pprd_2982962/en/kymriah	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	SMR: Important / ASMR: IV	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	Adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) after two or more lines of systemic therapy	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 the dosage for adults with diffuse large B-cell lymphoma is 0.6 to 6.0x10 ⁸ CAR-positive viable T cells.	左記に同じ
比較対照	Salvage chemotherapy, Yescarta, palliative care, and alloSCT if patient eligible	Salvage chemotherapies <ul style="list-style-type: none"> ・ R-DHAP ・ R-ICE ・ R-GEMOX
主要な 増分費用効果比の値	NA	294 381 €/QALY over 10 years

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/projects-results/projects/health-economic/g18-10-tisagenlecleucel-diffuse-large-b-cell-lymphoma-assessment-according-to-35a-para-1-sentence-11-social-code-book-v.10620.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	Adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) after two or more lines of systemic therapy	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 the dosage for adults with diffuse large B-cell lymphoma is 0.6 to 6.0x10 ⁸ CAR-positive viable T cells.	左記に同じ
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://cadth.ca/sites/default/files/pdf/car-t/ct0001-op0538-in-brief-e.pdf	https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/car-t/op0538-tisagenlecleucel-economic-report-DLBCL-jan2019.pdf
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	Adult patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy including diffuse large B-cell lymphoma 33 (DLBCL) not otherwise specified, high grade B-cell lymphoma and DLBCL arising from follicular lymphoma	左記に同じ
使用方法	Tisagenlecleucel is recommended as a single, onetime treatment (0.6 to 6.0 x 10 ⁸ CAR-positive viable T cells).	左記に同じ
比較対照	salvage chemotherapy	左記に同じ
主要な	For r/r DLBCL, tisagenlecleucel, compared with palliative	左記に同じ

増分費用効果比の値	chemotherapy, was associated with an incremental cost per QALY of CAD\$211,870.	
-----------	---	--

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/1519.1-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	Support	条件付き推奨
条件付き推奨の 場合は、その条件の詳細	An initial progress review at Year 1 to assess appropriateness of patient eligibility criteria and patient numbers, with a full review of clinical effectiveness, costeffectiveness and budget impact to be conducted by the MSAC no later than 2 years post the commencement of public subsidy	<p>Risk-sharing arrangement</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Treatment must be delivered by a haematologist working in a multi-disciplinary team specialising in the provision of CAR-T cell therapy; ・ Treatment must be delivered in a tertiary public hospital with appropriate credentials; ・ Governance and prescribing rules to ensure treatment is directed to patients most likely to benefit; ・ No payment for tisagenlecleucel for an unsuccessful infusion; ・ No payment for tisagenlecleucel if a patient

		<p>is apheresed but does not receive the infusion of engineered lymphocytes;</p> <ul style="list-style-type: none"> • A limit to one successful CAR-T infusion per lifetime; • Data on the use of tisagenlecleucel for B cell lymphoma's in Australia should be recorded by the Australian Bone Marrow Transplant Recipient Registry, with the cost of data collection met by the applicant • An initial progress review at Year 1 to assess appropriateness of patient eligibility criteria and patient numbers, with a full review of clinical effectiveness, costeffectiveness and budget impact to 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)
評価対象疾患	Adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) after two or more lines of systemic therapy	左記に同じ
使用方法	0.6 to 6.0 x 10 ⁸ CAR-positive viable T cells (non-	左記に同じ

	weight based)	
比較対照	Salvage chemotherapy with the intention to proceed to allo- or auto-SCT	Salvage chemotherapy regimen
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。

- ・ イギリス(SMC)については、製造販売業者の報告で、表 1-1 と表 1-3-2 に矛盾が認められるが、表 1-3-2 の通り、条件付き推奨である。
- ・ 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サルベージ化学療法であり、ICER は 294,381 €/QALY over 10 years 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ものである。

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チョン

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チョン

項目	公的分析の設定
対象集団	<p>再発または難治性の DLBCL の成人患者</p> <p>ただし、以下のいずれかに当てはまる場合であって、自家造血幹細胞移植 (ASCT) の適応とならない、または ASCT 実施後再発した患者に限る</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 初発の患者では化学療法を 2 回以上、再発の患者では再発後に化学療法を 1 回以上実施し、化学療法により完全奏効が得られなかった、または得られたが再発した
介入	<p>対象集団の適応症に対する以下の治療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ チサゲンレクルユーセル
比較対照	<p>临床上使用されているサルベージ化学療法</p>
アウトカム	<p>以下のいずれかのアウトカム:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 生存(期間) 全生存(OS) ・ 有効性 無イベント生存(Event-free survival) 無病生存(Disease-free survival) 無増悪生存(PFS) 奏効率(Response rate) 寛解率(Remission rate) 再発率(Recurrence rate) ・ 安全性 有害事象(Adverse events) ・ 健康関連 QOL
研究デザイン	<ul style="list-style-type: none"> ・ RCT ・ 比較対照試験

	<ul style="list-style-type: none">・ 単群試験・ RCT の一部のコホートを対象とした観察研究
文献検索期間	2019 年 1 月 1 日から 2020 年 9 月 24 日まで

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	<ul style="list-style-type: none"> ・2種類以上の化学療法を実施した、再発または難治性の DLBCL 成人患者で、ASCT が奏効しなかったもの、不適格なもの、または実施に同意していないもの ・組織型が、特定されていない DLBCL、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫、または濾胞性リンパ腫から生じた DLBCL のもの ・上記以外の組織型が含まれており、DLBCL のサブグループの結果が報告されていない場合、DLBCL または濾胞性リンパ腫から生じた DLBCL の患者割合が 80%以上のもの 	<ul style="list-style-type: none"> ・低悪性度の非ホジキンリンパ腫患者 ・R-CHOP 療法を実施したものの割合が 80%未満の集団 ・以下に該当する患者 活動性の B 型肝炎感染者 活動性の C 型肝炎感染者 活動性のヒト免疫不全ウイルス感染者 悪性腫瘍による中枢神経系の病変があるもの
介入	利用可能な治療法	临床上使用されていない治療法 チサゲンレクルユーセル以外の CAR-T 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： <ul style="list-style-type: none"> ・生存(期間) OS ・有効性 無イベント生存 	

	無病生存 PFS 奏効率 寛解率 再発率 ・幹細胞移植の頻度および時期 ・安全性 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 ・ RCT の一部のコホートを対象とした観察研究	・ サンプルサイズが 5 未満のもの
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
対象集団	#1	"lymphoma, large b-cell, diffuse"[MeSH] OR "lymphoma, primary cutaneous anaplastic large cell"[MeSH] OR DLBCL OR "Diffuse large B-cell lymphoma" OR ((Lymphoma*[TIAB]) AND (diffuse[TIAB] OR "B-Cell"[TIAB] OR "Large Cell"[TIAB] OR Anaplastic[tiab] OR Primary[TIAB] OR "Aggressive NHL"[TIAB] OR "non-Hodgkin*"[TIAB]))
	#2	Recurrence[TIAB] OR recurrent[TIAB] OR recurring[TIAB] OR refractory[TIAB] OR relaps*[TIAB] OR "R/R"[TIAB] OR fail*[TIAB]
	#3	#1 AND #2
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
統合および検索期間の限定	#5	#3 AND #4
	#6	#5 AND 2019:2020[DP]

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
対象集団	#1	リンパ腫-びまん性大細胞型 B 細胞性/TH or びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫/AL or "Diffuse large B-cell lymphoma"/AL or ((リンパ/AL or Lymphoma/AL) and (原発性/AL or primary/AL or 未分化/AL or anaplastic/AL or 攻撃性/TH or 攻撃性/AL or aggressive/AL or びまん性/AL or diffuse/AL or B 細胞/TH or B 細胞/AL or B-Cell/AL or "B cell"/AL or 大細胞/AL or "Large Cell"/AL or リンパ腫-非 Hodgkin/TH or 非ホジキン/AL or non-Hodgkin/AL or "non Hodgkin"/AL)
	#2	(再発/TH or 再発/AL or relapse/AL) or (難治性/AL or refractory/AL) or 失敗/AL
	#3	#1 AND #2
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 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
統合および検索期間の限定	#5	#3 AND #4
	#6	#5 AND (DT=2019:2020)

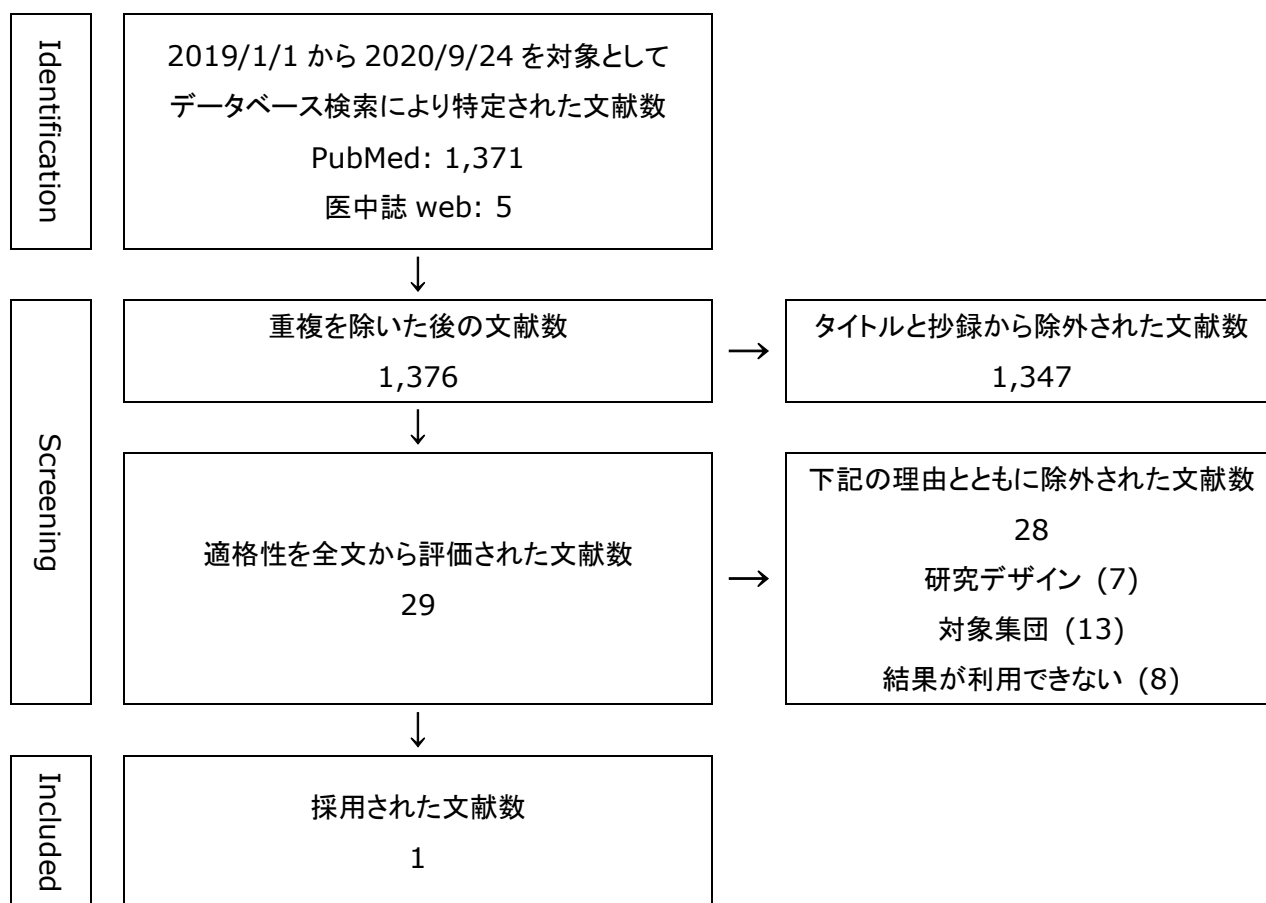
2.2.4 その他

特記事項なし

2.3 検索結果

システマティックレビューの結果、チサゲンレクルユーセルの治験である JULIET 試験の文献が得られた。しかし、この文献は製造販売業者の追加的有用性の検討においても考慮されており、追加的有用性を評価するために適格な新たな文献は得られなかった。

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】

システム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ムティックレビューとの差異(手法)について。

製造販売業者は、■■■年■月■日から■■■年■月■日までの期間を対象として、システムティックレビューを実施した。また、日本人を対象としたエビデンスの有無を検証することを目的に、■■■年■月■日から■■■年■月■日までの期間を対象として、システムティックレビューを実施した。しかしシステムティックレビューの範囲を予め日本人集団に限定して実施することは適切ではなく、前者のシステムティックレビューを優先する場合、文献検索終了時点が、企業分析開始後とならない。そこで公的分析では、2019年1月1日から2020年9月24日までの期間を対象として、システムティックレビューを実施した。

● 製造販売業者の実施したシステム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ムティックレビューは検索対象期間が異なるため、スクリーニングの対象となった文献数が異なったものの、追加的有用性の評価に重要な文献についての差異はない。

● 製造販売業者の実施したシステムティックレビューの妥当性について。

日本人を対象としたエビデンスの有無を検証することを目的に、システムティックレビューの範囲を予め日本人集団に限定して実施することは適切ではない。しかし、実施されたシステムティックレビューによって得られた文献は、追加的有用性の評価に重要な文献をすべて含み、十分な妥当性を有する。

2.4 追加的有用性の有無に関する評価

追加的有用性の有無に関する製造販売業者の説明は、70 歳未満の集団についても 70 歳以上の集団についても妥当であり、比較対照技術に対する追加的有用性を有する。

表 2-4-1 評価対象品目の追加的有用性に関する評価【70 歳未満の集団】

	製造販売業者	公的分析
対象集団	70 歳未満の DLBCL	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	救援化学療法 +/- 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	JULIET 試験の 70 歳未満集団と CORAL extention studies(すべての患者が 70 歳以下)との MAIC 分析(OS)において、conditional HR は ■■■ (95% CI: [■■■■])であ	Conditional HR の点推定値は、OS イベント(のスピード)を約半分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

	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。	■%程度にイベントが抑制されることが示されている。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【70歳以上の集団】

	製造販売業者	公的分析
対象集団	70歳以上の DLBCL	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	救援化学療法	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	介入群(tisagenlecleucel)の有効性データについて、JULIET試験において本製品が投与された患者のうち、本対象集団に該当する70歳以上の患者は■症例に限られる。また、全生存期間や無増悪生存期間の解析上の情報量(生存時間解析手法におけるイ	70歳以上の症例数は極めて限定され、イベント数は■に限定されることから、70歳以上の集団における追加的有用性を評価するにあたって、全集団のデータを用いることを公的分析としても支持する。

イベント数は [] 例である。もともと JULIET 試験は年齢別の解析を想定せずにデザインされており、年齢で層別化した場合のサンプルサイズが極めて小さくなり、統計的検出力は低下する。それゆえ間接比較における比較可能性の検討や、統計的手法による調整も困難になる。以上より、JULIET 試験の 70 歳以上の症例のみを抽出した結果をもとに追加的有用性のみを判断することは極めて困難である。2019 年 [] 月 [] 日に開催された第 3 回費用対効果評価専門組織において C2H より、元々想定されていないサブ集団を構築したことによって追加的有用性を示すことが困難になった場合には、切り分け前の全体集団、この場合であれば年齢の区切りのない全体集団の結果を参照することを容認する旨のコメントを得ている。JULIET 試験の全体集団と CORAL extension studies(すべての患者が 70 歳以下)との MAIC 分析(OS)において、conditional HR は [] (95% CI: [])であった。全体集団の間接比較で追加的有用性が確認されていることから、本患者集団についても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)を約半分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 []%程度にイベントが抑制されることが示されている。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。

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) 対象とする患者集団の平均年齢【70歳未満の集団のみ】
- b) 生存時間曲線(PFS および OS)の外挿方法【70歳未満の集団のみ】
- c) チサゲンレクルユーセルの有効性パラメータのデータソースおよび生存時間曲線(PFS および OS)の外挿方法【70歳以上の集団のみ】
- d) PFS の QOL 値

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(サルベージ化学療法の薬価基準について)
- b) 費用パラメータの詳細(サルベージ化学療法の価格の参照先について)
- c) PFS の state cost について(エクセル)

てレセプト情報・特定健診等情報データベースを利用し、以下に示す手順で70歳未満のDLBCL患者のうち、自家移植を実施した患者集団の年齢を推計した。チサゲンレクルユーセルの投与対象となる患者は、原則として自家移植実施後の患者であり、したがって、レセプト情報・特定健診等情報データベースにより推計された患者年齢が、当該分析対象集団における平均年齢としてより適切である。またこの値は、製造販売業者により提出された [REDACTED] のデータに基づく平均年齢とも一致しており、臨床試験における患者集団よりも実臨床をより反映している。

表 3-3-1-2 開始年齢の変更内容

	製造販売業者	公的分析
開始年齢	[REDACTED]	57

【レセプト情報・特定健診等情報データベースに基づく推計方法および結果】

2018年10月から2019年9月の期間におけるDLBCLに関連する傷病名(International Classification of Diseases-10コード：C833)がある70歳未満の患者を対象とした。対象患者において、自家移植関連のレセプト電算処理システムコード(造血幹細胞移植[骨髄移植][自家移植]：150266410、造血幹細胞移植[末梢血幹細胞移植][自家移植]：150266310)が発生している月をDLBCL患者において幹細胞移植が実施された月と定義した。この月に記録されている年齢階級(5歳刻み)から年齢の推計を行った。平均年齢は、各階級の頻度に階級値を掛け合わせ、患者数で除すことで算出した。また、中央値においても算出した。

結果として、対象患者は380名であった(下表)。平均年齢および中央値はそれぞれ56.8歳および57.0歳であった。

表 年齢階級別患者数

年齢階級	n	%
0～39歳*	24	6.3%
40～44歳	15	3.9%
45～49歳	28	7.4%
50～54歳	56	14.7%
55～59歳	67	17.6%
60～64歳	114	30.0%
65～69歳	76	20.0%

合計	380	100.0%
----	-----	--------

*0～39 歳については患者数が 10 未満となるセルが存在するため合算した値を表示

3.3.2 生存時間曲線(PFS および OS)の外挿方法【70歳未満の集団のみ】

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)
4.2.1.2	101-103	Figure 27, 28

【報告書等の記述】

生存曲線の推計(OS)

The OS associated with tisagenlecleucel infusion was based on the data from the JULIET trial among patients <70 years (data cut-off: ██████████). It was defined as starting from the time of infusion per JULIET trial protocol. The OS for patients in the tisagenlecleucel arm but not infused was the same as that of the salvage chemotherapy. The OS associated with salvage chemotherapy was derived from the published Kaplan-Meier (KM) curves in the CORAL extension studies, and was defined from the time of last relapse.[11], [12] CORAL is considered to be more appropriate for this age-specific population group since all patients are less than 70 years old. Pseudo-patient level data were then derived based on the KM data using the algorithm outlined in Guyot et al. 2012.[35] The number of event information was incorporated into the reconstruction of individual patient data (IPD).

For both tisagenlecleucel infused patients and salvage chemotherapy, the observed OS were used during the trial period until year 3. Afterwards, those who remained alive were assumed long-term survivors of DLBCL. Maurer et al., 2014 identified “patients with DLBCL who achieve event-free status at 24 months (EFS24) have a subsequent overall survival equivalent to that of the age- and sex-matched general population”, based on prospective patient data. The assumption of 3 years as a cure point is considered more conservative.[42] The long-term DLBCL survival was modelled using the 2018 Japan life table, with a mortality adjustment using the standardized mortality ratio (SMR) of DLBCL longterm survivors published in literature.[38], [42] The same mortality risk was applied to all patients who remained alive from year 3 onwards in the model. This assumption reduced some of the long-term uncertainties arising

from data extrapolation beyond the maximum reported follow-up. A targeted literature review was conducted to identify publications to inform long-term survival for the study target population (registry or SMR studies). Maurer et al., 2014 was identified as the most relevant input source and used to inform the mortality of long-term DLBCL survivors.[42]

The predicted OS curves for tisagenlecleucel and salvage chemotherapy in the base-case analysis are reported in Figure 27.

生存曲線の推計(PFS)

The PFS of tisagenlecleucel infused patients was based on the data from the JULIET trial (data cut-off: ██████████) among patients <70 years. To be consistent with the approach used for the OS estimation, observed data were used during the trial period until year 3. After year 3, the cumulative survival probabilities of PFS were assumed to flatten up until they reached OS. PFS was assumed to be less than or equal to OS at all time points. The PFS for patients in the tisagenlecleucel arm but not infused was the same as that of the salvage chemotherapy.

PFS data for salvage chemotherapy were not available in the literature. In the absence of data, the PFS curve was derived from the OS curve assuming a constant cumulative HR over time, i.e., the cumulative hazard function for PFS would be proportional to cumulative hazard function for OS. The ratio was based on the (R)-ICE and (R)-DHAP arms from Gisselbrecht et al. 2010.[43] To estimate an overall cumulative HR between OS and PFS, the ratio was first estimated as the natural log of OS probability divided by the natural log of PFS probability at yearly intervals until the end of the observed period. The overall cumulative HR between OS and PFS was then calculated as the average of cumulative HRs at all yearly intervals. This assumption is justifiable on the basis that PFS is highly correlated with OS.[44] The predicted PFS curves for tisagenlecleucel and salvage chemotherapy in the base-case analysis are reported in Figure 28.

【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および比較対照群それぞれにおいて、cure pointと定義された3年経過後の死亡率として標準化死亡比を用いて、OS関数を外挿している。しかし、これは病状の進行したPD/RL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。このような推計による外挿を行った結果、70 歳未満の集団においては、チサゲンレクルユーセルによる治療を行った 3 年後に PD/RL の状態にあった患者集団の平均余命が、およそ 10 年以上となっている。

また、一定期間後の PFS 関数が、OS 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、無増悪生存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 PFS 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、PFS でもイベントとして取り扱われるべきである。

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 2 年 ■月 ■日付)では、「企業モデルでは、チサゲンレクルユーセル投与から 3 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 Maurer et al. 2014 の SMR を用いた外挿を行っている」とされている。公的分析としてもチサゲンレクルユーセル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「(3 年目以降に)再発や進行が起これないこと」によって達成されるものであり、cure point とされる 3 年目以降の PFS 曲線を横一直線に外挿することや、3 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。

よって、OS 関数については、カプランマイヤー曲線が途切れ、また cure point とされた 3 年目(36 サイクル目)より後の 37 サイクル目から、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。しかし、DLBCL では生存時間曲線を推計する際にパラメトリック関数を利用していない。そこで、急性リンパ芽球性白血病(ALL)で用いていた、weighted AIC とされる AIC に基づき各パラメトリック関数を重みづけして統合した関数を外挿することで、特にチサゲンレクルユーセル群の死亡率を過度に高く仮定しないよう推計を行った。

ただし、パラメトリックな OS 関数により推計される 1 サイクル間の死亡率が、製造販売業者の用いた標準化死亡比より小さくなることは現実には生じ得ない。よって、「パラメトリックな OS 関数を用いて推計された 1 サイクル間の死亡率(t)」=「標準化死亡比(t)」となる時点 t において、用いる曲線を製造販売業者により推計されたパラメトリック関数から、製造販売業者の用いた標準化死亡比に基づく死亡率に切り替えて、OS 関数を外挿するものとする。また 37 サイクル目において、36 サイクル目の値をパラメトリック関数の値が上回った場合には、下回るようになるまで 36 サイクル目の値を維持し、下回ったサイクルからパラメトリック関数の外挿を開始する。

また、PFS 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、37 サイクル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 PFS 関数が交差した場合は、PFS 関数の推計方法を用いて OS 関数も外挿する。

表 3-3-2-2 修正後の Life years

	製造販売業者（開始年齢 ■ 歳）		公的分析（開始年齢 57 歳）	
	チサゲンレクル ユーセル群	サルベージ化学療法 +/-同種 HSCT 群	チサゲンレクル ユーセル群	サルベージ化学療法 +/-同種 HSCT 群
Life years	■	■	■	■
PFS	■	■	■	■
PD/RL	■	■	■	■

図 3-3-2-1 製造販売業者によるチサゲンレクルユーザー群の生存時間曲線の推計

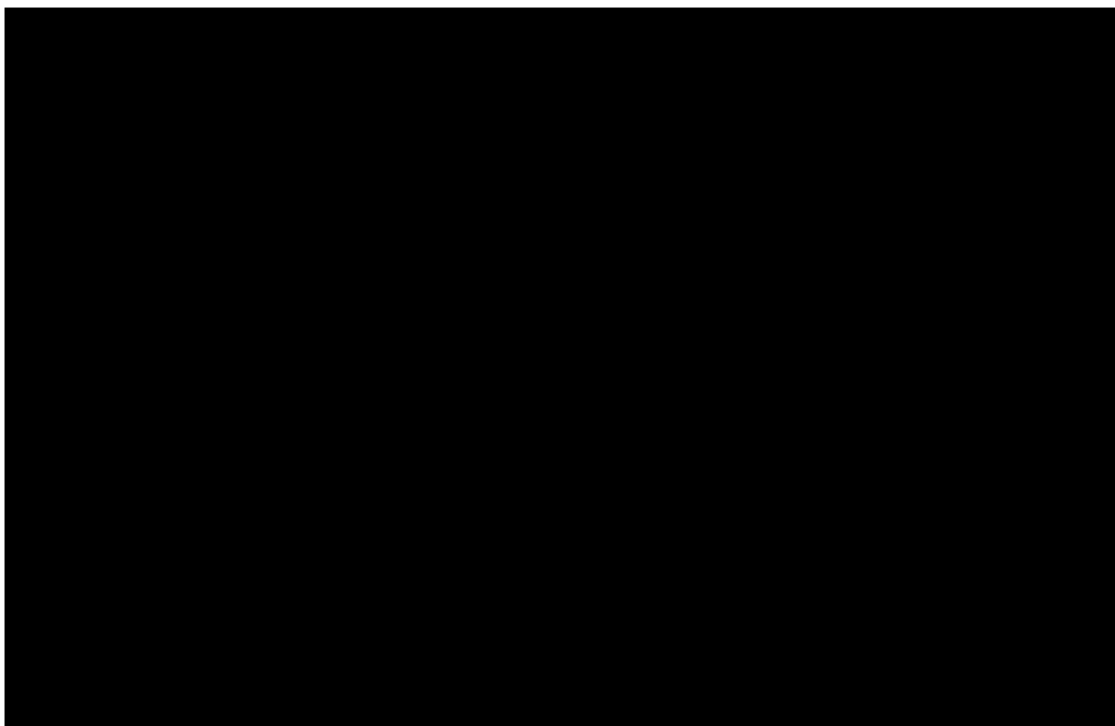


図 3-3-2-2 公的分析によるチサゲンレクルユーザー群の生存時間曲線の推計

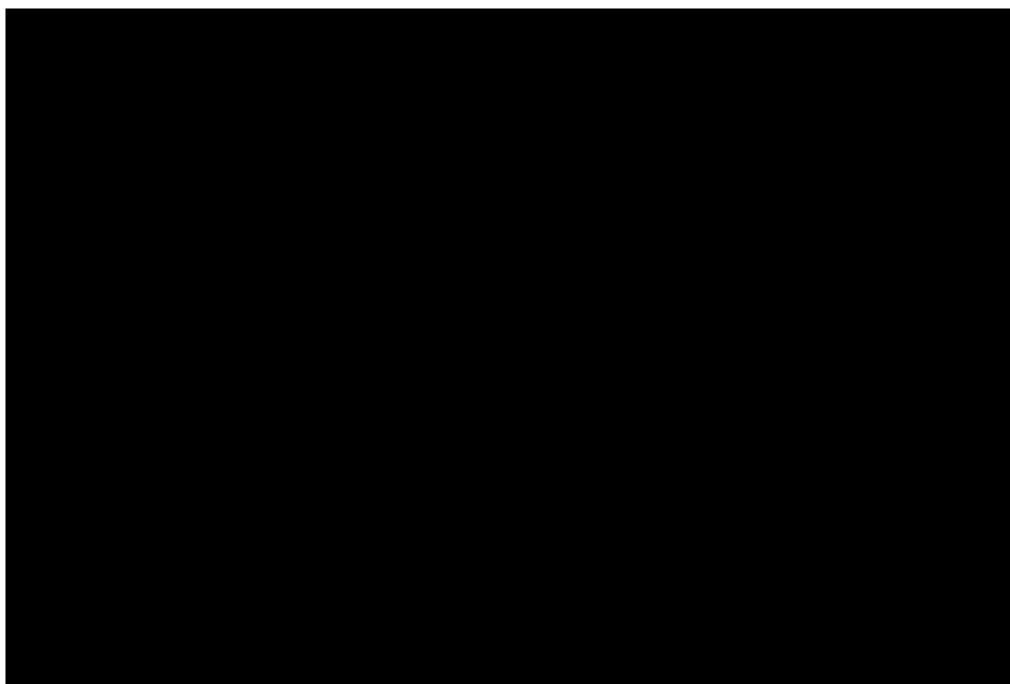


図 3-3-2-3 製造販売業者によるサルベージ化学療法+/-同種 HSCT 群の生存時間曲線の推計

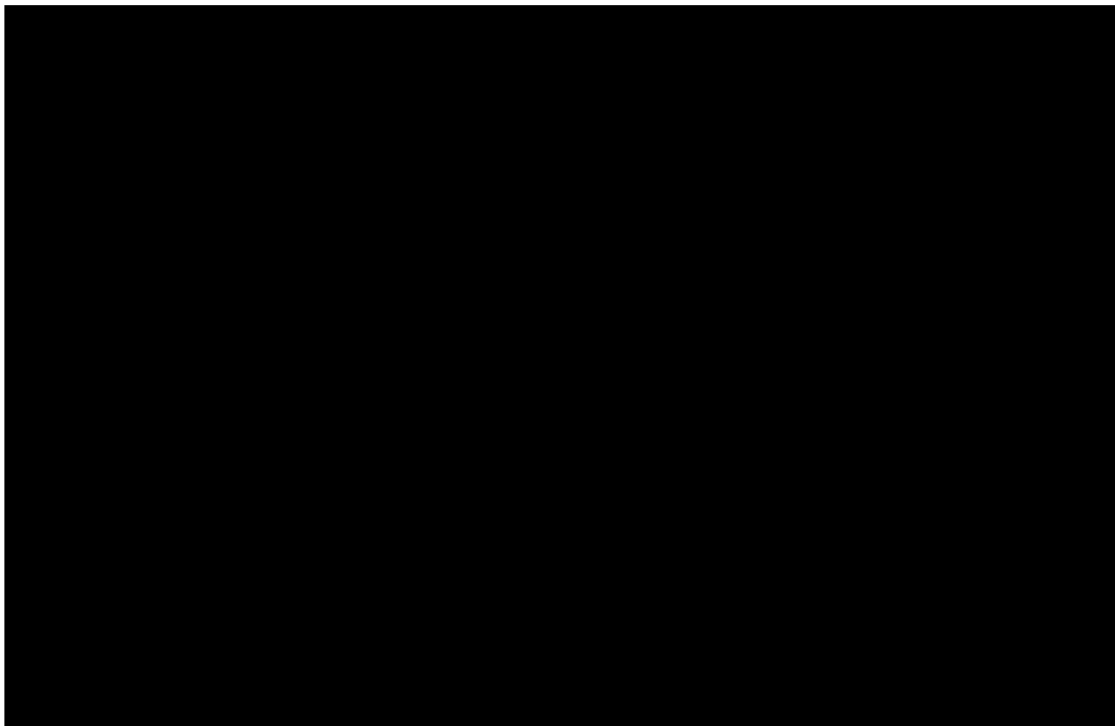
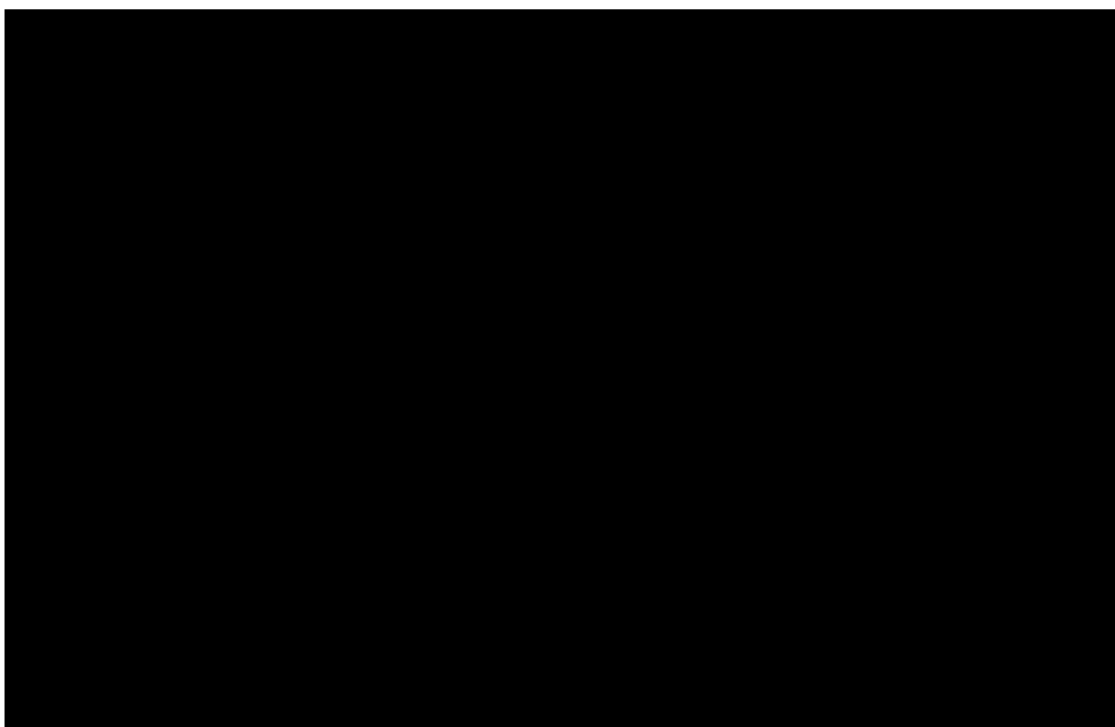


図 3-3-2-4 公的分析によるサルベージ化学療法+/-同種 HSCT 群の生存時間曲線の推計



3.3.3 チサゲンレクルユーセルの有効性パラメータのデータソースおよび生存時間曲線(PFSおよびOS)の外挿方法【70歳以上の集団のみ】

表 3-3-3-1 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)
4.2.1.3	103-105	Figure 29, 30

【報告書等の記述】

生存曲線の推計(OS)

The OS associated with tisagenlecleucel infusion was based on the data from the JULIET trial among patients ≥ 70 years (data cut-off: [REDACTED]). [29] It was defined as starting from the time of infusion per JULIET trial protocol. The OS for patients in the tisagenlecleucel arm but not infused was the same as that of the salvage chemotherapy. The OS associated with salvage chemotherapy was derived from the published Kaplan-Meier (KM) curves for patients without subsequent SCT in the CORAL extension studies, and was defined from the time of last relapse. [11], [12] Pseudo-patient level data were then derived based on the KM data using the algorithm outlined in Guyot et al. 2012. [35] The number of event information was incorporated into the reconstruction of individual patient data (IPD). For both tisagenlecleucel infused patients and salvage chemotherapy, the [REDACTED] observed OS were used during the trial period until year 3. Afterwards, those who remained alive were assumed long-term survivors of DLBCL. Maurer et al., 2014 identified “patients with DLBCL who achieve event-free status at 24 months (EFS24) have a subsequent overall survival equivalent to that of the age- and sex-matched general population”, based on prospective patient data. The assumption of 3 years as a cure point is considered more conservative. The longterm DLBCL survival was modelled using the 2018 Japan life table, with a mortality adjustment using the standardized mortality ratio (SMR) of DLBCL longterm survivors published in literature. [38], [42] The same mortality risk was applied to all patients who remained alive from year 3 onwards in the model. This assumption reduced some of the long-term uncertainties arising from data

extrapolation beyond the maximum reported follow-up. A targeted literature review was conducted to identify publications to inform long-term survival for the study target population (registry or SMR studies). Maurer et al., 2014 was identified as the most relevant input source and used to inform the mortality of long-term DLBCL survivors.[42] The predicted OS curves for tisagenlecleucel and salvage chemotherapy in the base-case analysis are reported in Figure 29.

生存曲線の推計(PFS)

The PFS of tisagenlecleucel infused patients was based on the data from the JULIET trial (data cut-off: July 1, 2019) among patients ≥ 70 years.[29] To be consistent with the approach used for the OS estimation, observed data were used during the trial period until year 3. After year 3, the cumulative survival probabilities of PFS were assumed to flatten up until they reached OS. PFS was ■ assumed to be less than or equal to OS at all time points. The PFS for patients in the tisagenlecleucel arm but not infused was the same as that of the salvage chemotherapy. PFS data for salvage chemotherapy were not available in the literature.[11], [12] In the absence of data, the PFS curve was derived from the OS curve assuming a constant cumulative HR over time, i.e., the cumulative hazard function for PFS would be proportional to cumulative hazard function for OS. The ratio was based on the (R)-ICE and (R)-DHAP arms from Gisselbrecht et al. 2010.[43] To estimate an overall cumulative HR between OS and PFS, the ratio was first estimated as the natural log of OS probability divided by the natural log of PFS probability at yearly intervals until the end of the observed period. The overall cumulative HR between OS and PFS was then calculated as the average of cumulative HRs at all yearly intervals. This assumption is justifiable on the basis that PFS is highly correlated with OS.[44] The predicted PFS curves for tisagenlecleucel and salvage chemotherapy in the base-case analysis are reported in Figure 30.

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者は、70 歳以上の集団を分析するにあたって、JULIET 試験における 70 歳以上の患者データを用いて、OS および PFS 関数を推計している。しかしながら、JULIET 試験における 70 歳以上の集団はわずか ■%(■)で、全体の ■% ■であった。

その結果、70 歳以上の集団から得られた OS は 3 年時点で ■%と、70 歳未満の集団における OS(■%)および全集団における OS(■%)と比較しても、■%以上大きな値となっ

ている。また PFS についても 70 歳以上の集団では、3 年時点で []%と、70 歳未満の集団における PFS([]%)および全集団における PFS([]%)と []%以上乖離した、大きな値となっている。

しかし、高齢であるほどチサゲンレクルユーセルの効果が高くなることを支持するエビデンスがない限り、症例数が極めて限定された集団における誤差の影響を受けやすいデータを用いることは、適切ではない。よって、70 歳以上の集団を分析するにあたっては、追加的有用性の検討と同様に、全集団の治療効果と異質性がないものとみなして、全集団のデータを用いて分析を実施することがより適切である。

また、そもそも追加的有用性の評価を行う際には、「JULIET 試験において本製品が投与された患者のうち、本対象集団に該当する 70 歳以上の患者は [] 症例に限られる。また、全生存期間や無増悪生存期間の解析上の情報量(生存時間解析手法におけるイベント数)は [] 例である。(中略)以上より、JULIET 試験の 70 歳以上の症例のみを抽出した結果をもとに追加的有用性のみを判断することは極めて困難である」としており、費用対効果の推計においてのみ、この 70 代以上の患者に限定したデータを用いることは一貫性を欠いている。

したがって、まず 3 年目(36 サイクル目)までの OS 関数および PFS 関数については、各分析対象集団で製造販売業者が用いていた値を、各集団のサンプルサイズ(70 歳未満, []; 70 歳以上, [])で重みづけし、統合した値を用いる。

これ以降は、3.3.2 項と同様の手順で、OS 関数および PFS 関数を外挿する。しかし、37 サイクル目以降については JULIET 試験における全集団結果に基づく OS のパラメトリック関数が、製造販売業者が提出した資料・データに含まれていない。そのため、製造販売業者によって提出された 70 歳未満の集団から推定された関数(weighted AIC)および 70 歳以上の集団から推定された関数(weighted AIC)それぞれを、各集団のサンプルサイズで重みづけすることにより、外挿に用いる OS 関数を推計する。これを OS 関数の 37 サイクル目以降に外挿する。

表 3-3-3-2 修正後の Life years

	製造販売業者		公的分析	
	チサゲンレクルユーセル群	サルページ化学療法群	チサゲンレクルユーセル群	サルページ化学療法群
Life years	[]	[]	[]	[]
PFS	[]	[]	[]	[]
PD/RL	[]	[]	[]	[]

図 3-3-3-1 製造販売業者によるチサゲンレクルユーザー群の生存時間曲線の推計

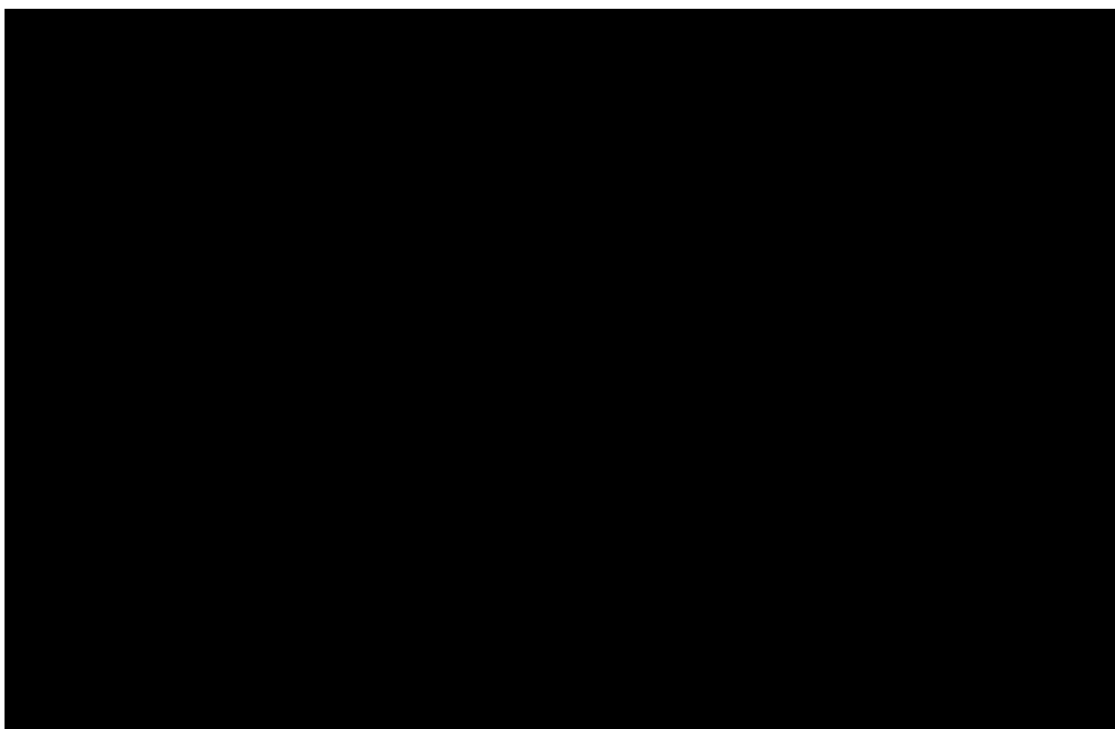


図 3-3-3-2 公的分析によるチサゲンレクルユーザー群の生存時間曲線の推計

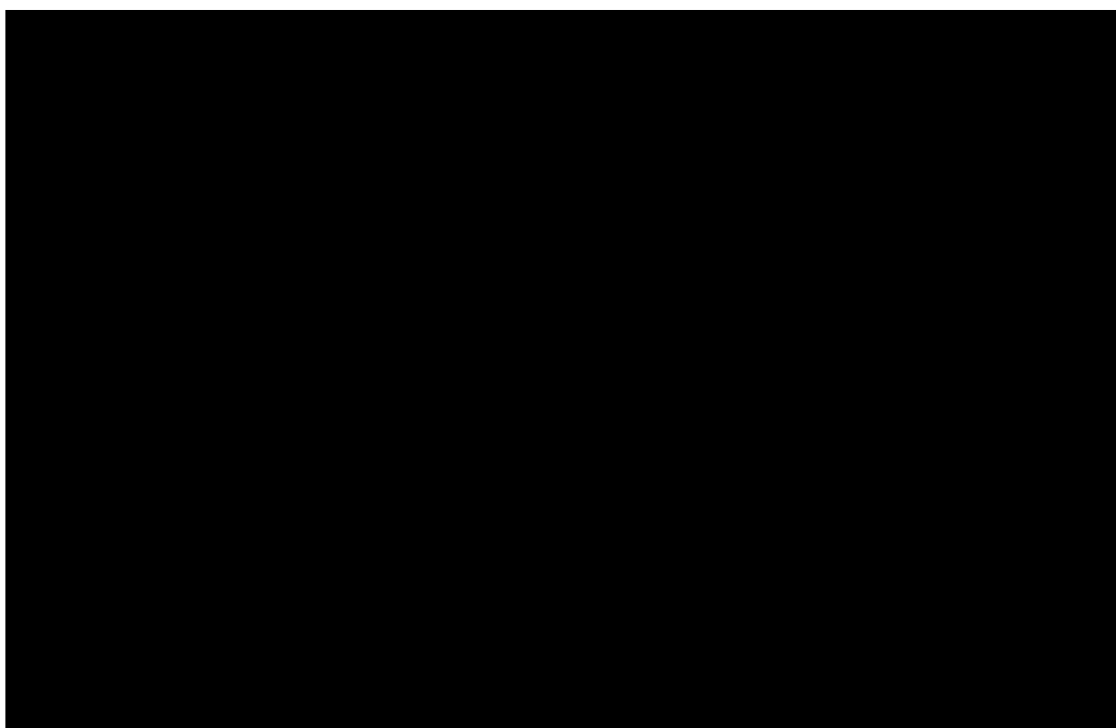


図 3-3-3-3 製造販売業者によるサルベージ化学療法群の生存時間曲線の推計

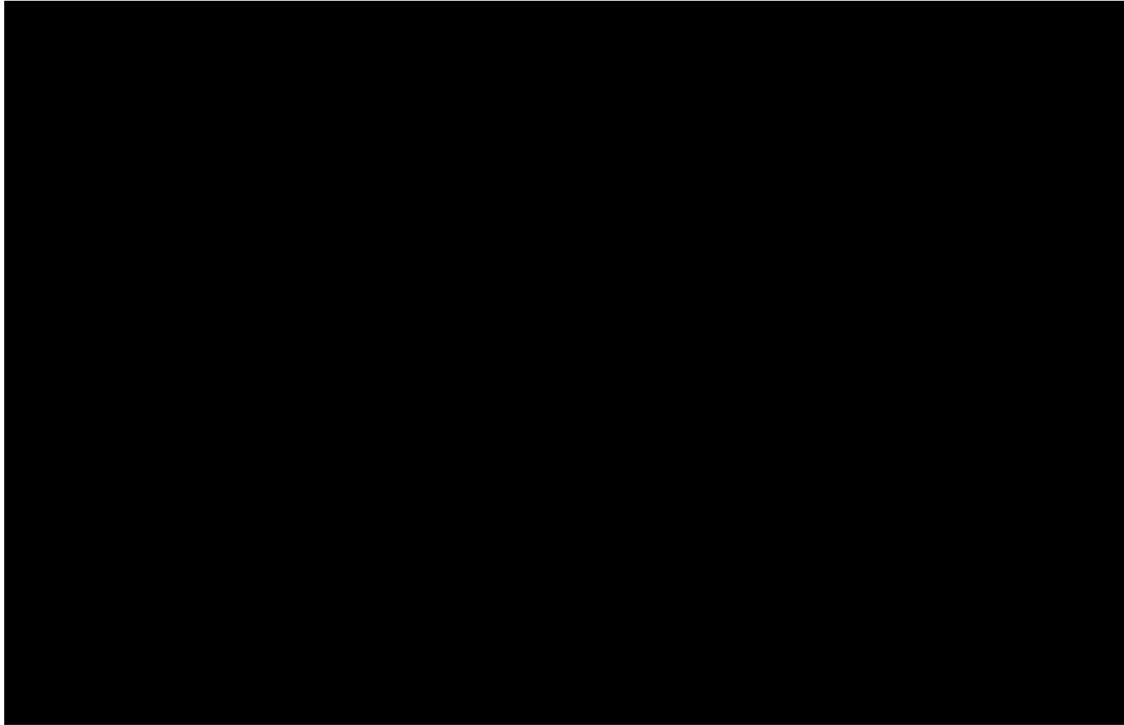
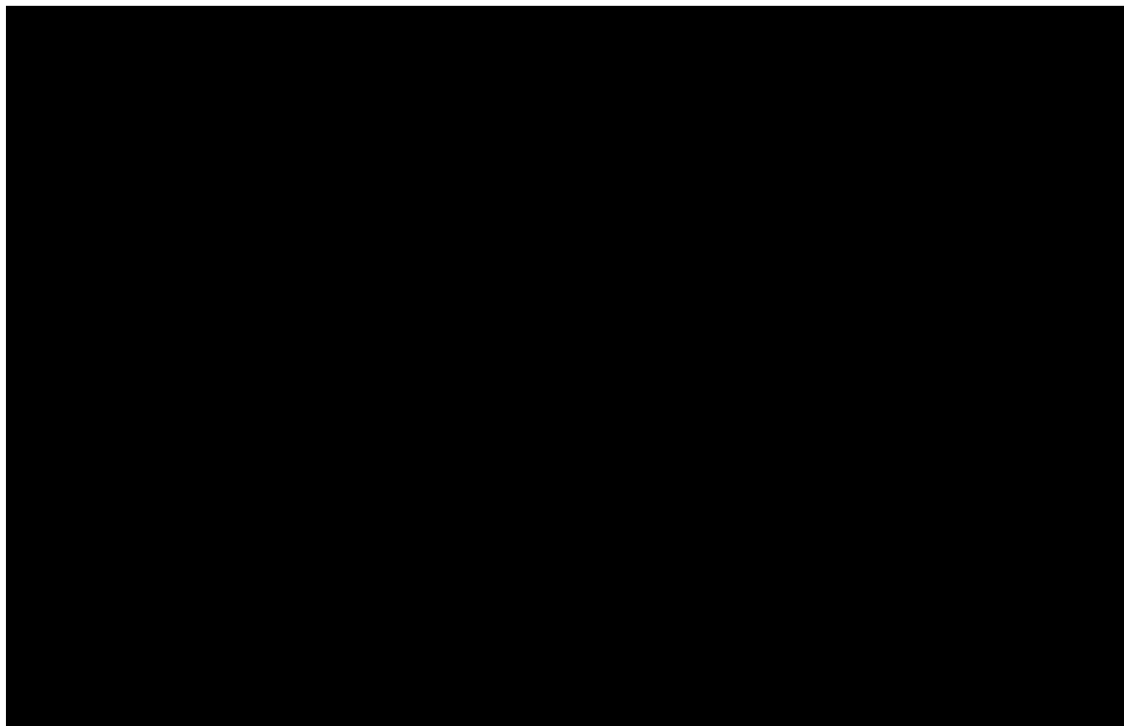


図 3-3-3-4 公的分析によるサルベージ化学療法群の生存時間曲線の推計



3.3.4 PFS の QOL 値

表 3-3-4-1 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)
4.2.2.2	107	Table 4.2.2.2

【報告書等の記述】

Health states utility

Because JULIET data did not collect EQ-5D data directly, a targeted literature review was conducted to identify publications that report quality-of-life measures for the target population. The utility inputs used in the base-case were obtained from Chen et al. 2017, where micro-simulation models were developed to study the cost-effectiveness of precision treatment strategies for DLBCL patients.[33]

These inputs were also used in the most recent CEA model of CAR-T therapies for the adult lymphoma population developed by the Institute for Clinical and Economic Review. In the DSA, an alternative set of utility values were considered based on SF-36 data collected from the JULIET data. A mapping algorithm was used to convert the SF-36 data to derive the utility measures.

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者は、QOL 値として、PFS の状態では 0.83 を用いている。しかし、この PFS の値は Shiroiwa et al.[1]で示されている 70 歳以上の EQ-5D-5L の国民標準値(男性: 0.866; 女性: 0.828)とほぼ同等の値であり、70 歳以降における QOL 値が過剰推計されている可能性がある。

このことから、再分析においては、DLBCL 患者を対象として CAR-T 療法の費用効果分析を実施した Lin JK et al.[2]で用いられた、より実態を反映している QOL 値、すなわち PFS の状態として 0.70 を 70 歳以降から用いる。したがって、70 歳未満の集団については、70 歳になった時点(開始年齢を 57 歳とした場合は 156 サイクル目)以降から PFS の QOL 値を 0.70 とし、70 歳以上の集団については開始年齢が ■■■ 歳のため、0 サイクル目の時点から PFS の QOL 値を 0.70 とする。

表 3-3-4-2 PFS における QOL 値

	製造販売業者	公的分析
70 歳未満の集団	0.83 (全分析期間)	0.83 (70 歳未満までの分析期間) 0.70 (70 歳以降の分析期間)
70 歳以上の集団	0.83 (全分析期間)	0.70 (全分析期間)

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(サルベージ化学療法の薬価基準について)

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、中でも比較対照技術であるサルベージ化学療法を構成する各薬剤の価格が、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。」と記載されているため、比較対照技術について最新の薬価(2020 年 4 月時点)[3]を使用して再分析を実施する。該当する薬剤は以下の通りである。なお、デキサメタゾン(経口)およびプレドニゾン(経口)については引用している製品も不適切(本来は注射剤の使用)であるため、3.4.2 項においてその修正の内容を示す。

表 3-4-1-2 修正が必要である薬剤と薬価

薬剤名	製造販売業者が引用したと思われる製品名	薬価(変更前)	薬価(変更後)
エトポシド	ベプシド注 100 mg 5 mL	4,172.0 円	3,680.0 円
イホスファミド	注射用イホマイド 1 g	2,997.0 円	2,865.0 円
カルボプラチン	パラプラチン注射液 450 mg 45	24,464.0 円	21,155 円

	mL		
リツキシマブ	リツキサン点滴静注 500 mg 50 mL	157,855.0 円	148,996 円
ゲムシタビン	ゲムシタビン点滴静注液 1g/25 mL 「サンド」 など	8,495.0 円	7,180 円
デキサメタゾン(経口)	デカドロン注射液 6.6 mg 2 mL	314.0 円	NA
シスプラチン	シスプラチン点滴静注液 50 mg 「ファイザー」 100mL	7,099.0 円	3,874.0 円
メチルプレドニゾン	メチルプレドニゾンコハク酸エステル Na 注 100 mg AFP 1 g	1,769.0 円	1,732.0 円
シタラビン	シタラビン点滴静注液 1 g 「テバ」	5,156.0 円	4,715.0 円
デキサメタゾン	デカドロン注射液 6.6 mg 2 mL	314.0 円	299.0 円
シクロフォスファミド	注射用エンドキサン 500 mg	1,254.0 円	1,277.0 円
ドキシソルビシン	ドキシソルビシン塩酸塩注射液 50 mg 「サンド」 25 mL など	4,351.0 円	3,957.0 円
ビンクリスチン	オンコビン注射用 1 mg	2,638.0 円	2,521.0 円
プレドニゾン(経口)	プレドニゾンコハク酸エステル Na 注射用 20 mg 「F」 など	167.0 円	NA

3.4.2 費用パラメータの詳細(サルベージ化学療法の価格の参照先について)

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)
4.2.3.2	127-132	Table 28

【報告書等の記述】

Salvage chemotherapy cost

Because there is no consensus on a standard regimen for salvage chemotherapy in r/r DLBCL and CORAL extension studies did not report specific regimens, the treatment cost of salvage chemotherapy was estimated as the average of five different chemotherapy regimens suggested by key opinion leaders in Japan, including (R)-ICE, (R)-GDP, (R)-ESHAP, (R)-DHAP, and (R)-EPOCH. In the basecase, it was assumed that all patients received the treatments in combination with rituximab. Drug acquisition costs were calculated as a function of unit drug costs, dosing, administration cost, and treatment duration. The treatment cost and administration cost of salvage chemotherapy were obtained from the official gazette released by MHLW. For (R)-ICE dosing schedules and cycles were from Kewalramani 2004.[55] For (R)-GDP dosing schedules and cycles were from Crump 2004.[56] For (R)-ESHAP dosing schedule was from Martin 2008, and dosing cycles were from National Guideline Alliance 2016.[22], [57] For (R)-DHAP dosing schedules and cycles were from Oki 2008.[58] For (R)-EPOCH dosing schedule and cycles were from Jermann 2004.[59]

【具体的な再分析の内容】

(R)-GDP 療法において使用するデキサメタゾン、(R)-EPOCH 療法において使用するプレドニゾンとともに経口であるが、注射剤の価格が参照されており、最新時点(2020年4月) [3]の経口剤の価格で計算し直す必要がある。また、これに伴い一日必要単位数が変動するため、70歳未満の集団では体表面積を■■■■、70歳以上の集団では体表面積を■■■■としたもとで一日投与量を計算し、対応する一日必要単位数を算出した。該当する薬剤については、これら経口剤の薬価および一日必要単位数を用いて、再分析を実施する。

表 3-4-2-2 修正が必要な薬剤と薬価

薬剤名	製造販売業者が引用したと思われる製品名	薬価	適切な製品名	薬価
デキサメタゾン (経口)	デカドロン注射液 6.6 mg 2 mL	314.0 円	レナデックス錠 4 mg	172.1 円/錠
プレドニゾン (経口)	プレドニゾロンコハク酸 エステル Na 注射用 20 mg 「F」など	167.0 円	プレドニゾロン錠 5 mg	9.8 円/錠

表 3-4-2-3 70 歳未満の集団における変更後の薬剤の一日必要単位数

薬剤名	適切な製品名	変更後一錠あたりの用量	一日投与量(体表面積は ■■■■ として計算)	一日必要単位数
デキサメタゾン (経口)	レナデックス錠 4 mg	4 mg/錠	40 mg	40/4 = 10
プレドニゾン (経口)	プレドニゾロン錠 5 mg	5 mg/錠	60 × ■■■■ = ■■■■ ≒ 120 mg	120/5 = 24

表 3-4-2-4 70 歳以上の集団における変更後の薬剤の一日必要単位数

薬剤名	適切な製品名	変更後一錠あたりの用量	一日投与量(体表面積は ■■■■ として計算)	一日必要単位数
デキサメタゾン (経口)	レナデックス錠 4 mg	4 mg/錠	40 mg	40/4 = 10
プレドニゾン (経口)	プレドニゾロン錠 5 mg	5 mg/錠	60 × ■■■■ = ■■■■ ≒ 110 mg	110/5 = 22

3.4.3 PFS の state cost について(エクセル)

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)
エクセル	Trace シート	NA

【報告書等の記述】

NA

【具体的な再分析の内容】

PFS における月間費用として、1 年目、2 年目、3-5 年目、6 年目以降でそれぞれ異なる値が設定されている。しかしながら、製造販売業者より提出されたエクセルファイルでは、3 年目において 2 年目の月間費用が参照されている。したがって、チサゲンレクルユーセル群については、1,036 円、比較対照群については 383 円を、月間費用として用いる。

4. 分析結果

4.1 再分析の結果

・ 実施した分析

- | |
|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> 費用効果分析 (増分費用効果比を算出する) |
| <input type="checkbox"/> 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) 70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サルベージ化学療法+/-同種 HSCT に対する ICER は 8,084,464 円/QALY 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	5.70	3.23	37,362,788	17,649,143	5,459,234
比較対照技術	2.46		19,713,646		

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	4.16	2.60	33,423,970	20,991,305	8,084,464
比較対照技術	1.56		12,432,665		

(b) 70歳以上の集団

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 4-1-1-3、表 4-1-1-4 に示す。再分析の結果、チサゲンレクルユーセルのサルベージ化学療法に対する ICER は 12,538,653 円/QALY 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

	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	3.64	2.47	21,450,349	12,934,205	5,231,584
比較対照技術	1.16		8,516,144		

表 4-1-1-4 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	2.16	1.24	24,112,176	15,548,531	12,538,653
比較対照技術	0.92		8,563,645		

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

【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) 70 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、PFS の QOL 値を開始年齢(57 歳)から 0.70 とした場合の分析を実施した。さらに、OS 関数の推計時に、最も PD/RL の予後を悲観的に仮定するものと楽観的に仮定するものを用いた分析もそれぞれ実施し、ICER の変動を評価した。その結果、分析の不確実性を伴うものとして、PFS の QOL 値を 10% 高くした場合に ICER が 750 万円/QALY を下回り、それ以外では上回った。

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
PFS における QOL 値	70 歳未満: 0.747 70 歳以上: 0.63 (-10%)	70 歳未満: 0.913 70 歳以上: 0.77 (+10%)	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	7,336,913	9,001,632
PD/RL における QOL 値	0.351 (-10%)	0.429 (+10%)	再分析に伴い PD/RL の Life years が変動し たため	8,052,054	8,117,135
サルベージ化学療法の価格	897,490 (-25%)	1,495,816 (+25%)	再分析に伴いサルベージ化学療法の値が変動 したため	8,024,502	8,144,426
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	6,021,582	10,344,761

表 4-2-2 シナリオ分析: PFS の QOL 値を開始年齢 (57 歳) から 0.70 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	3.79	2.36	33,423,970	20,991,305	8,880,499
比較対照技術	1.42		12,432,665		

表 4-2-3 シナリオ分析: 両群の OS 関数の推計に Exponential を用いた場合 (PD/RL の予後を最も悲観的に仮定した場合)

	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	4.08	2.76	32,140,264	23,598,799	8,555,809
比較対照技術	1.32		8,541,465		

表 4-2-4 シナリオ分析: チサゲンレクルユーセル群のみ OS 関数の推計に Exponential を用いた場合 (PD/RL の予後を最も悲観的に仮定した場合)

	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	4.15	2.59	33,252,035	20,819,370	8,051,277
比較対照技術	1.56		12,432,665		

表 4-2-5 シナリオ分析: 両群の OS 関数の推計に Gompertz を用いた場合 (PD/RL の予後を最も楽観的に仮定した場合)

	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	4.42	2.66	37,594,880	22,077,347	8,287,742
比較対照技術	1.75		15,517,533		

表 4-2-6 シナリオ分析: チサゲンレクルユーザー群のみ OS 関数の推計に Gompertz を用いた場合 (PD/RL の予後を最も楽観的に仮定した場合)

	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	4.36	2.80	36,713,489	24,280,824	8,670,069
比較対照技術	1.56		12,432,665		

(b) 70 歳以上の集団

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、OS 関数の推計時に、最も PD/RL の予後を悲観的に仮定するものと楽観的に仮定するものを用いた分析もそれぞれ実施し、ICER の変動を評価した。その結果、分析の不確実性を伴うものとして ICER が 1,125 万円を下回るものはなかった。

表 4-2-7 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
PFS における QOL 値	0.63 (-10%)	0.77 (+10%)	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	11,336,812	14,025,531
PD/RL における QOL 値	0.351 (-10%)	0.429 (+10%)	再分析に伴い PD/RL の Life years が変動したため	12,456,644	12,621,749
サルベージ化学療法の価格	895,309 (-25%)	1,492,181 (+25%)	再分析に伴いサルベージ化学療法の値が変動したため	12,450,980	12,626,326
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	10,321,473	14,858,393

表 4-2-8 シナリオ分析: 両群の OS 関数の推計に Exponential を用いた場合 (PD/RL の予後を最も悲観的に仮定した場合)

	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	2.02	1.36	21,875,005	17,561,781	12,866,493
比較対照技術	0.66		4,313,224		

表 4-2-9 シナリオ分析: チサゲンレクルユーセル群のみ OS 関数の推計に Exponential を用いた場合 (PD/RL の予後を最も悲観的に仮定した場合)

	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	2.16	1.23	24,000,216	15,436,571	12,518,404
比較対照技術	0.92		8,563,645		

表 4-2-10 シナリオ分析: チサゲンレクルユーセル群の OS 関数の推計に Gompertz を用い、サルベージ化学療法の推計に Spline with four knot を用いた場合 (PD/RL の予後を最も楽観的に仮定した場合)

	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	2.28	1.30	26,079,232	16,528,684	12,706,111
比較対照技術	0.98		9,550,548		

表 4-2-11 シナリオ分析: チサゲンレクルユーセル群のみ OS 関数の推計に Gompertz を用いた場合 (PD/RL の予後を最も楽観的に仮定した場合)

	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	2.25	1.33	25,585,780	17,022,135	12,784,609
比較対照技術	0.92		8,563,645		

4.3 分析結果の解釈

(a) 70 歳未満の集団

分析対象集団	再発又は難治性の CD19 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者のうち、70 歳未満の集団
比較対照技術	サルベージ化学療法 +/- 同種 HSCT
ICER の基準値	<input type="checkbox"/> 通常の品目 <input checked="" type="checkbox"/> 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	<input type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント <input type="checkbox"/> 500 万円以下 (750 万円以下) <input checked="" type="checkbox"/> 500 万円超 (750 万円超)かつ 750 万円以下 (1125 万円以下) <input type="checkbox"/> 750 万円超 (1125 万円超)かつ 1000 万円以下 (1500 万円以下) <input type="checkbox"/> 1000 万円超 (1500 万円超) <input type="checkbox"/> 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 8,084,464 円/QALY であることが示されている。一元感度分析の結果等を考慮しても、おおよそ同様の傾向を示していたことから、当該分析対象集団における ICER は 750 万円超かつ 1,125 万円以下の区間に属する可能性が最も高い。

(b) 70 歳以上の集団

分析対象集団	再発又は難治性の CD19 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者のうち、70 歳以上の集団
比較対照技術	サルベージ化学療法
ICER の基準値	<input type="checkbox"/> 通常の品目 <input checked="" type="checkbox"/> 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	<input type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント <input type="checkbox"/> 500 万円以下 (750 万円以下) <input type="checkbox"/> 500 万円超 (750 万円超)かつ 750 万円以下 (1125 万円以下) <input checked="" type="checkbox"/> 750 万円超 (1125 万円超)かつ 1000 万円以下 (1500 万円以下) <input type="checkbox"/> 1000 万円超 (1500 万円超) <input type="checkbox"/> 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 12,538,653 円/QALY であることが示されている。一元感度分析の結果等を考慮しても、おおよそ同様の傾向を示していたことから、当該分析対象集団における ICER は 1,125 万円超かつ 1,500 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地域がん登録推計データ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、DLBCLの患者割合として■%を用いることは適切である。

4.4.2 DLBCLにおける患者割合

分析対象集団には、再発又は難治性のCD19陽性のDLBCL患者のうち、70歳未満の集団と、70歳以上の集団があり、それぞれの価格調整率の重みを算出する必要がある。製造販売業者は、■データとして、CAR-T療法の投与を検討する年齢階層(5歳ごと)の割合を提出している。これによると、想定される患者割合は、年齢が高くなるほど減少し、70歳未満と70歳以上の相対割合は、それぞれ■%、■%であった。公的分析では、以上の製造販売業者が提出するデータに一定の妥当性があると判断し、DLBCLの各分析対象集団の患者割合として、■%、■%を用いることは適切である。

5. 参考文献

- [1] Shirowa 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.
- [2] Lin JK, Muffly LS, Spinner MA, Barnes JI, Owens DK, Goldhaber-Fiebert JD. Cost Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Multiply Relapsed or Refractory Adult Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2019 Aug 20;37(24):2105-19.
- [3] 厚生労働省, “薬価基準収載品目リスト及び後発医薬品に関する情報について(令和 2 年 8 月 26 日 適用).” [Online] Available: <https://www.mhlw.go.jp/topics/2020/04/tp20200401-01.html>. [Accessed: 2020 Sep 30].