

ラブリズマブ(ユルトミリス点滴静注)に

関する公的分析の結果

[第 1.2 版]

[第 1 版 2020 年 12 月 25 日]

【目次】

| | |
|-----------------------------------------------|----|
| 【略語表】 | 3 |
| 0. 分析枠組み | 5 |
| 1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果 | 6 |
| 1.1 評価結果の概要 | 6 |
| 1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー | 8 |
| 1.3 公的分析における参考事項 | 9 |
| 2. 追加的有用性の評価 | 12 |
| 2.1 公的分析におけるシステムティックレビュー | 12 |
| 2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスチョン | 12 |
| 2.1.2 実施の流れ | 12 |
| 2.1.3 組み入れ基準と除外基準 | 13 |
| 2.1.4 使用したデータベース | 13 |
| 2.1.5 使用した検索式 | 13 |
| 2.1.6 検索結果 | 16 |
| 2.1.7 臨床試験の概要 | 17 |
| 2.2 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要 | 23 |
| 2.3 追加的有用性の有無に関する評価 | 25 |
| 3. 費用対効果の評価 | 32 |
| 3.1 製造販売業者による費用対効果評価と公的分析におけるレビュー結果の概要 | 32 |
| 3.1.1 エクリズマブと比較した費用効果分析の概要 | 32 |
| 3.1.2 BSCと比較した費用効果分析の概要 | 34 |
| 3.1.3 エクリズマブと比較した費用効果分析に対する見解 | 35 |
| 3.1.4 BSCと比較したシナリオ分析の設定に対する見解 | 37 |
| 3.2 実施が必要な再分析の概要 | 39 |
| 3.3 再分析の方法 | 40 |
| 4. 分析結果 | 43 |
| 4.1 再分析における基本分析結果 | 43 |
| 4.2 再分析におけるシナリオ分析の結果 | 47 |
| 4.3 分析結果の解釈 | 48 |
| 5. 参考文献 | 49 |

【略語表】

| 略語 | 正式表記 |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ACT | Appropriate Comparator Therapy |
| AE | Adverse Event |
| AUD | Australian Dollar |
| BSC | Best Supportive Care |
| BTH | Breakthrough Hemolysis |
| C5 | Complement component 5 |
| CAC | Complement Amplifying Condition |
| CADTH | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health |
| CEA | Cost-Effectiveness Analysis |
| CI | Confidence Interval |
| DCE | Discrete Choice Experiment |
| DPC | Diagnosis Procedure Combination |
| EBM | Evidence-Based Medicine |
| EORTC QLQ-C30 | European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life-Questionnaire-Core-30 |
| EQ-5D | EuroQol 5 Dimension |
| FACIT | Functional Assessment of Chronic Illness Therapy |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| HIV | Human Immunodeficiency Virus |
| ICER | Incremental Cost-Effectiveness Ratio |
| IQWiG | Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| LDH | Lactate Dehydrogenase |
| MAVE | Major Adverse Vascular Events |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| PBAC | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee |
| PNH | Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria |
| pRBC | packed Red Blood Cell |
| PRISMA | Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses |
| QALY | Quality-Adjusted Life Year |
| QOL | Quality of Life |

| | |
|-----|-----------------------------|
| RCT | Randomized Controlled Trial |
| RQ | Research Question |
| SMC | Scottish Medicines Agency |
| SR | Systematic Review |
| ULN | Upper Limit of Normal |

0. 分析枠組み

本公的分析における対象品目名は、「ラブリズマブ(ユルトミリス点滴静注)」で、製造販売業者名は、アレクシオンファーマ合同会社である。ラブリズマブは発作性夜間ヘモグロビン尿症(以降、PNH と表記)を対象とした治療薬であり、2019年8月28日の中央社会保険医療協議会総会において、費用対効果評価の対象品目に選定された。ラブリズマブの市場規模は331億円で、費用対効果評価の区分はH1(市場規模が100億円以上)に該当する。ラブリズマブに係る分析枠組みについては、2019年12月12日の費用対効果評価専門組織を経て、表0-1の通り設定された。

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) | 発作性夜間ヘモグロビン尿症 |
| 比較対照技術名 | エクリズマブ(ソリリス点滴静注) |
| 比較対照技術を選定した理由 | 我が国において本剤の適応疾患である発作性夜間ヘモグロビン尿症を適応とする薬剤はエクリズマブしか存在しないため、「評価対象技術が分析対象集団への治療として導入された時点で代替されると想定されるもののうち、治療効果がより高く、臨床現場等において幅広く使用されているもの」としてエクリズマブが適切と考えられる。 |
| 「公的医療の立場」以外の分析の希望 | 有(その詳細:) <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> |
| 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(費用効果分析を実施する場合は QALY を使用する) |
| その他 | 以下の感度分析(シナリオ分析)を実施する。 Best supportive care(BSC)を比較対照技術とした分析 「エクリズマブによる治療が適応となるが、未治療が継続している患者」に対してはエクリズマブを除いた既存の治療法(BSC)が比較対照技術となりうる。しかし、対象となる患者数が少ないことが想定され、また分析に不確実性が伴う可能性もあることから、基本分析とせず感度分析(シナリオ分析)として実施することを検討した。 |

1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果

1.1 評価結果の概要

製造販売業者は、他国の医療技術評価機関におけるラブリズマブの評価結果を報告した。これを受けて、これらの医療技術評価機関における当該医療技術の評価結果についての調査を行い、製造販売業者の報告内容との比較を行った。諸外国の評価の概要は、表 1-1 に要約される。次に、諸外国の医療技術評価機関における当該医療技術の費用対効果評価の詳細についてのレビューを行った。なお、ラブリズマブの費用対効果評価はオーストラリアにおいてのみ実施されていた(表 1-2)。

表 1-1 主要国における評価の一覧表(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 | 評価中 | 評価中 [2020年7月にFinal scopeが公表された][1] |
| | SMC | なし | なし |
| フランス | HAS | なし | なし |
| ドイツ | IQWiG | 製造販売業者による報告書に記載なし | RQ1:高い疾患活動性を示す臨床症状を伴う溶血を伴う発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)の成人患者。 ACT:エクリズマブ <追加的有用性なし> RQ2:エクリズマブで少なくとも過去6か月間治療された後、臨床的に安定しているPNHの成人患者。 ACT:エクリズマブ <追加的有用性なし> [2019年11月,2020年2月][2, 3] |
| カナダ | CADTH | なし | なし |

| | | | |
|---------|------|----|-----------------------------------------|
| オーストラリア | PBAC | なし | 非推奨(rejected)[4] [2020年11月] |
|---------|------|----|-----------------------------------------|

※製造販売業者の報告書提出日は、2020年5月であった。

表 1-2 オーストラリア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 |
| 機関名 | PBAC[4] |
| 評価結果の URL など | https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/batch_2/ravulizumab-solution-concentrate-for-iv-infusion-300-mg |
| 評価対象技術 | ラブリズムマブ |
| 評価結果 | 非推奨 |
| 条件付き推奨の場合は、その条件の詳細 | 該当なし |
| 評価対象疾患 | PNH |
| 比較対照 | (1)エクリズムマブ(primary comparator) (2)BSC(secondary comparator) |
| 主要な増分費用効果比の値 | (1)非公開 (2)AUD200,000/QALY 以上 |

1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー

他国の医療技術評価機関における評価状況についてのレビューの結果、製造販売業者の報告書には、ドイツの評価状況が含まれなかった[5]。これについて確認したところ、ラブリズマブの評価結果は2019年11月、2020年2月に公表されており、ラブリズマブは「追加的有用性なし」と報告されていた[2, 3]。また、オーストラリアについては、製造販売業者の報告において、「なし」となっているが、製造販売業者の報告書の提出(2020年5月)後である2020年11月に評価結果が公表されており、ラブリズマブは「非推奨」であることを確認した[4]。

1.3 公的分析における参考事項

他国の医療技術評価機関の評価過程における指摘等を検討し、本公的分析の参考となりうる事項を以下に整理した。

<NICE>[1]

- NICEにおけるラブリズマブの評価は進行中であるが、Final scopeによると、評価に含むことを考慮すべきアウトカム指標として、以下を挙げている；全生存、溶血(LDH レベルで測定される)、ブレイクスルー溶血、輸血の回避、安定化ヘモグロビン、血栓イベント、治療の副作用、健康関連 QOL(患者と介助者)。

<IQWiG>[2, 3]

- IQWiG では以下の 2 つの対象集団において、エクリズマブと比較したラブリズマブの追加的有用性の検討が行われた。
 - RQ1:高い疾患活動性を示す臨床症状を伴う溶血を伴う発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)の成人患者。
 - RQ2:エクリズマブで少なくとも過去 6 か月間治療された後、臨床的に安定しているPNHの成人患者。
- RQ1 では 301 試験、RQ2 では 302 試験をもとに評価が行われ、以下のアウトカム指標が用いられた；全ての原因による死亡率、MAVE、倦怠感(FACIT-Fatigue)、輸血回避、健康関連 QOL、重篤な AE、AE による中止、髄膜炎菌感染。
- 評価の結果、RQ1、RQ2 のいずれにおいても、エクリズマブと比較したラブリズマブの追加的有用性は示されていない、と結論された。
- その後、2020 年 2 月には、BTH をアウトカム指標とした補足的な評価報告が公表された。当該評価において BTH の定義は、「血管内溶血の少なくとも 1 つの新規または悪化する症状または徴候(疲労、ヘモグロビン尿症、腹痛、呼吸困難、貧血[ヘモグロビン<10g/dL]、主要な血管有害事象[MAVE]、嚥下障害、勃起不全)」とされ、同時に、「患者は、治療時に LDH が 1.5×正常上限(ULN)未満に低下した後、乳酸デヒドロゲナーゼ(LDH)が ULN の 2 倍以上に上昇していること」であった。検討の結果、以下の理由から BTH はラブリズマブの評価には使用されなかった。
 - BTH を定義づける症状(倦怠感、腹痛、呼吸困難、嚥下障害、勃起不全)は患者の主観的な要素を含むこと。
 - 臨床試験において、上記の症状の完全な記録は保証されていないこと。
 - 301 試験と 302 試験はオープンラベルの試験であり、バイアスのリスクが高いこと。

<PBAC>[4]

- 製造販売業者は、成人 PNH 患者における、エクリズマブ(primary comparator)、および、BSC(secondary comparator)と比較したラブリズマブの追加的有用性と費用対効果の評価を実施した。
- 追加的有用性の評価におけるアウトカム指標として、エクリズマブとの比較では輸血回避、溶血の有無、BTH の発生、QOL、ヘモグロビンの安定化が用いられ、BSC との比較では輸血回避、QOL、溶血の有無が用いられた。
- 製造販売業者は、エクリズマブと比較してラブリズマブが、有効性・安全性の面で非劣性であることを報告し、BTH の発生においては、301 試験と 302 試験を統合したメタアナリシスの結果から、ラブリズマブがエクリズマブよりも優れることを主張した。
- これに対し PBAC は、下記の理由から BTH におけるラブリズマブの追加的有用性は示されていないと判断した。
 - 301 試験は輸血回避および LDH 正常化を主要評価項目とし、302 試験は LDH 変化率を主要評価項目とした非劣性試験であり、個々の試験では BTH において統計学的な有意差を見出すための検出力が不足した可能性がある。一方、301 試験は補体阻害治療の未治療例であるのに対して、302 試験は補体阻害治療の既治療例であることから、対象集団の違いを考えるとメタアナリシスによる統合解析が適切ではない可能性がある。
 - 301 試験と 302 試験では、エクリズマブによる治療は 14 日ごとに行われ、BTH の管理上、必要に応じて検討される 2 日間までの投与スケジュールの調整(または用量増加による調整)は行われなかった。このため、これらの臨床試験の結果を、実診療での患者集団に対して一般化することには不確実性がある。
 - LDH のレベルの増加を特徴とする BTH は、倦怠感や輸血の必要性などの他の臨床的特徴と関連しない限り、臨床的に重要であるとは言えない。
- 製造販売業者は、BSCと比較してラブリズマブが、有効性の面で優れていること、また、安全性の面で劣っていることを報告した。
- これに対して PBAC は、ラブリズマブと BSC との比較が、エクリズマブをアンカーとした間接比較に基づくことから、ラブリズマブの臨床試験(301 試験、302 試験)とエクリズマブの臨床試験(TRIUMPH 試験)との互換性など、間接比較の頑健性に関する問題点を指摘した。
- 一方で、ラブリズマブとエクリズマブの薬理学的に類似していることや両者が有効性の面で非劣性と判断されたことから、ラブリズマブが BSC と比較して有効性の面で優れることを仮定することは合理的であると PBAC は考えた。
- しかしながら、過去の BSC と比較したエクリズマブの評価において認められた生命予後における優越性を BSC と比較したラブリズマブの評価において仮定することの適否や BSC と比

較したラブリズマブの生命予後の改善の程度には、不確実性があると PBAC は考えた。

- 製造販売業者は、決定樹モデルを用いて、エクリズマブと比較したラブリズマブの CEA を実施した。分析の期間は 1 年間として、ラブリズマブによる輸血と BTH の回避にともなう QOL の改善と通院費用の減少を考慮する形で、エクリズマブと比較したラブリズマブの ICER が推計された。
- これに対して、PBAC は以下の理由から、信頼できる結果であると見なさなかった。
 - 輸血にともなう disutility の推定は、離散選択実験の頑健性とマッピングに用いた手法において問題があるため、不確実性が大きいこと。
 - エクリズマブ群と比較してラブリズマブ群における BTH の発生が少ないとする製造販売業者の主張が支持されず、モデルにおいて BTH を考慮することが十分に正当化されないこと。
- 製造販売業者は、partitioned survival analysis とマルコフモデルを組み合わせて、BSC と比較したラブリズマブの CEA を実施した。モデルでは、PNH 状態での生存、寛解状態での生存、死亡の 3 状態が考慮され、後向き観察研究のデータをもとに、55 年間にわたる長期アウトカムのシミュレーションが行われた。その結果、BSC と比較したラブリズマブの ICER は AUD200,000/QALY 以上と報告された。
- これに対して PBAC は、製造販売業者のモデルが、表面的妥当性を欠くことから、意思決定の支援において有用であるとは考えなかった。また、BSC と比較したラブリズマブの生命予後の改善の設定が妥当ではないこと等の問題点を指摘した。
- 感度分析の結果、BSC と比較したラブリズマブの ICER は、分析期間や生存曲線、自然寛解の発生率、患者年齢、QOL 値の設定による不確実性が大きく、いずれの場合も ICER は AUD200,000/QALY 以上となることが示された。

2. 追加的有用性の評価

2.1 公的分析におけるシステマティックレビュー

2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション

公的分析は、ラブリズマブの追加的有用性を検討するために、表 2-1 に示すリサーチクエスションに基づくランダム化比較試験のシステマティックレビューを実施した。基本分析では、対象集団を PNH 患者として、介入をラブリズマブ、比較対照をエクリズマブと設定した。また、シナリオ分析では、対象集団を PNH 患者として、介入をラブリズマブ、比較対照を BSC(補体阻害治療以外の対症療法)と設定した。2 つのリサーチクエスションに対して、それぞれ検索式を構築し、所定のデータベースを用いた検索を実施した。アウトカムは有効性・安全性とし、検索期間は、ラブリズマブを対象とした第Ⅲ相試験の開始前から、文献検索実施日までとした。

表 2-1 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 | 基本分析 | シナリオ分析 |
|--------|---------------------------|-------------------------------------|
| 対象集団 | PNH 患者 | PNH 患者 |
| 介入 | ラブリズマブ | ラブリズマブ |
| 比較対照 | エクリズマブ | Best supportive care(補体阻害治療以外の対症療法) |
| アウトカム | 有効性・安全性 | 有効性・安全性 |
| 研究デザイン | ランダム化比較試験 | ランダム化比較試験 |
| 文献検索期間 | 2016 年 1 月から 2020 年 1 月まで | 2016 年 1 月から 2020 年 1 月まで |

2.1.2 実施の流れ

公的分析は、ラブリズマブの追加的有用性の評価にあたり、ランダム化比較試験の特定を目的としたシステマティックレビューを実施した。文献検索作業においては、医学情報サービス・文献検索の専門家が、疾患名や薬剤名、研究デザイン、検索対象期間の条件を組み合わせることにより、検索式を構築した。論文のアブストラクトに基づくスクリーニングと、それに続く追加的有用性評価のためのランダム化比較試験を特定する作業は、2 名の独立したレビューアーが盲検下にて実施した。論文の採否は事前に設定した組み入れ基準、除外基準に従い判定され、これらの作業過程において生じたレビューアー間の不一致等は、両者の協議により解消された。特定されたランダム化比較試験の概要を表形式にて要約し結果をまとめた。

2.1.3 組み入れ基準と除外基準

システマティックレビューの主な組み入れ基準と除外基準を以下に示す。

<組み入れ基準>

- 対象疾患がPNHである。
- 介入がラブリズマブである。
- 比較対照は、基本分析ではエクリズマブ、シナリオ分析ではBSCである。
- 研究デザインはランダム化比較試験である。
- 所定の期間内に公表された研究である。

<除外基準>

- 抄録や会議録である。
- 英語または日本語で記述されていない。

2.1.4 使用したデータベース

対象研究の収集には、PubMed、Embase、Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)、Cochrane Database of Systematic Reviews、及び医中誌 web を用いた。

2.1.5 使用した検索式

基本分析のためのシステマティックレビューの検索式を以下に示す。

| |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PubMed 検索式 |
| 検索実施日: 2020年1月16日 |
| ("Hemoglobinuria, Paroxysmal"[MH] OR "nocturnal hemoglobinuria"[TIAB] OR "paroxysmal hemoglobinuria"[TIAB] OR "marchiafava micheli"[TIAB]) AND ("ravulizumab"[NM] OR ravulizumab[TIAB] OR ultomiris[TIAB]) AND ("eculizumab"[NM] OR eculizumab[TIAB] OR soliris[TIAB] OR h5g1[TIAB]) AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR ("randomized"[TI] AND (trial[TI] OR trials[TI]))) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MH]) AND("2016"[PDAT] : "3000"[PDAT]) |

文献数:9 件

| |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Embase 検索式 |
| 検索実施日:2020 年 1 月 16 日 |
| EMB.EXACT.EXPLODE("paroxysmal nocturnal hemoglobinuria") AND EMB.EXACT.EXPLODE("ravulizumab") AND EMB.EXACT.EXPLODE("eculizumab") AND (EMB.EXACT.EXPLODE("randomized controlled trial") OR ALL(random AND trial)) AND PD(2016-2020) |
| 文献数:15 件 |

| |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cochrane 検索式 |
| 検索実施日:2020 年 1 月 16 日 |
| #1 ("nocturnal hemoglobinuria"):ti,ab,kw OR ("paroxysmal hemoglobinuria"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) |
| #2 MeSH descriptor: [Hemoglobinuria, Paroxysmal] explode all trees |
| #3 #1 OR #2 |
| #4 (ravulizumab):ti,ab,kw OR (ultomiris):ti,ab,kw (Word variations have been searched) |
| #5 (eculizumab):ti,ab,kw OR (soliris):ti,ab,kw OR (h5g1):ti,ab,kw (Word variations have been searched) |
| #6 #3 AND #4 AND #5 with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to present |
| 文献数:10 件 |

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 医中誌検索式 |
| 検索実施日:2020 年 1 月 16 日 |
| (ヘモグロビン尿症 - 発作性/TH or ヘモグロビン尿症/TI or "paroxysmal hemoglobinuria"/TI or "nocturnal hemoglobinuria"/TI or "marchiafava micheli"/TI or "マルキアファーヴァ ミケーリ"/TA) and (Ravulizumab/TH or ravulizumab/TA or ultomiris/TA or ラブリズマブ/TA or ラブリズマブ/TA) and (Eculizumab/TH or eculizumab/TA or エクリズマブ/TA or soliris/TA or エクリズマブ/TA) and (DT=2016:2020 and PT=原著論文 and PT=症例報告・事例除く) |
| 文献数:0 件 |

シナリオ分析のためのシステマティックレビューの検索式を以下に示す。

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PubMed 検索式 |
| 検索実施日:2020年1月16日 |
| ("Hemoglobinuria, Paroxysmal"[MH] OR "nocturnal hemoglobinuria"[TIAB] OR "paroxysmal hemoglobinuria"[TIAB] OR "marchiafava micheli"[TIAB]) AND ("ravulizumab"[NM] OR ravulizumab[TIAB] OR ultomiris[TIAB]) AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR ("randomized"[TI] AND (trial[TI] OR trials[TI]))) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MH]) AND ("2016"[PDAT] : "3000"[PDAT]) |
| 文献数:9件 |

| |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Embase 検索式 |
| 検索実施日:2020年1月16日 |
| EMB.EXACT.EXPLODE("paroxysmal nocturnal hemoglobinuria") AND EMB.EXACT.EXPLODE("ravulizumab") AND (EMB.EXACT.EXPLODE("randomized controlled trial") OR ALL(random AND trial)) AND PD(2016-2020) |
| 文献数:15件 |

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cochrane 検索式 |
| 検索実施日:2020年1月16日 |
| #1 ("paroxysmal nocturnal hemoglobinuria"):ti,ab,kw OR ("paroxysmal hemoglobinuria"):ti,ab,kw OR ("marchiafava micheli"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) |
| #2 MeSH descriptor: [Hemoglobinuria, Paroxysmal] explode all trees |
| #3 #1 OR #2 |
| #4 (ravulizumab):ti,ab,kw OR (ultomiris):ti,ab,kw (Word variations have been searched) |
| #5 #3 #4 with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to present |
| 文献数:10件 |

| |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 医中誌検索式 |
| 検索実施日:2020年1月16日 |
| (ヘモグロビン尿症 - 発作性/TH or ヘモグロビン尿症/TI or "paroxysmal hemoglobinuria"/TI or "nocturnal hemoglobinuria"/TI or "marchiafava micheli"/TI |

| |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| or "マルキアファーヴァ ミケーリ"/TA) and (Ravulizumab/TH or ravulizumab/TA or ultomiris/TA or ラブリズマブ/TA or ラブリズマブ/TA) and (DT=2016:2020 and PT=原著論文 and PT=症例報告・事例除く) |
| 文献数:0 件 |

2.1.6 検索結果

システマティックレビューの結果は、PRISMA 声明の推奨するフローチャートを参考に図 2-1 の通り要約された。

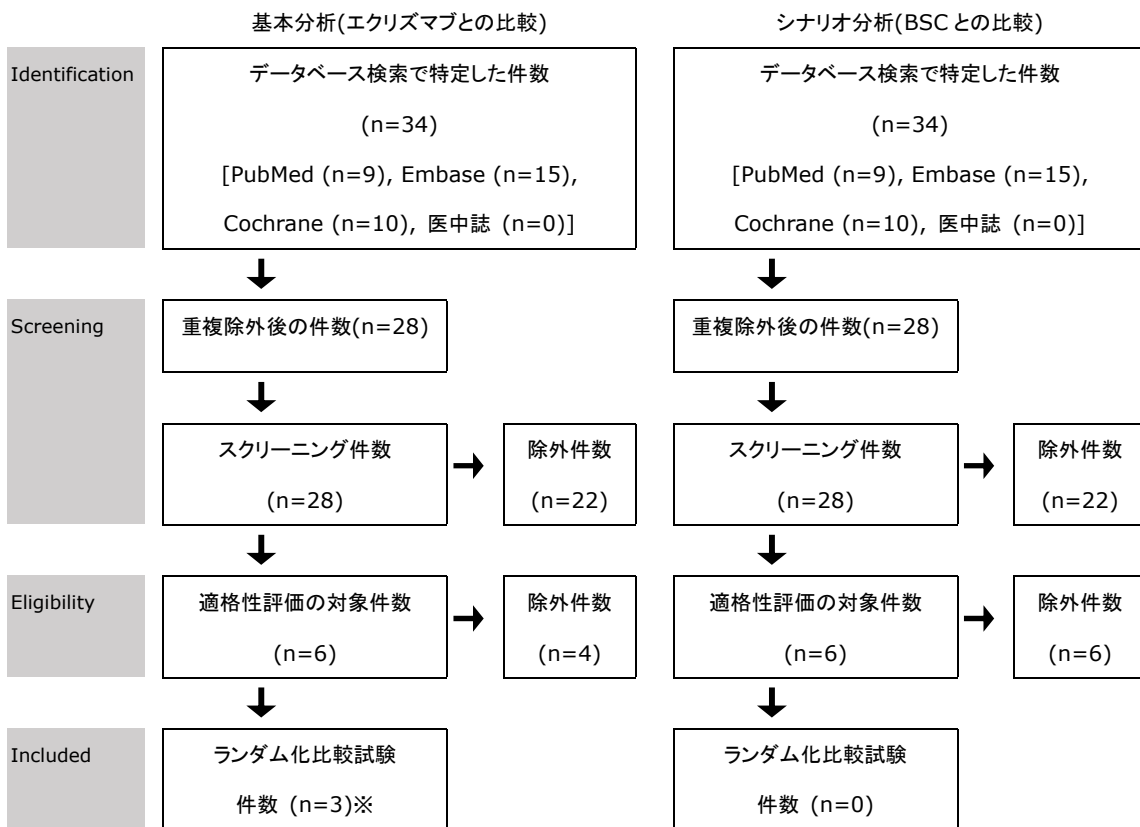


図 2-1 システマティックレビューの結果の要約

※うち 1 件は、システマティックレビュー実施完了後に公表された新たな臨床試験等を監視する過程で特定された。

<基本分析のための論文リスト>

- (1) Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019;133(6):530-539.
- (2) Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood*. 2019;133(6):540-549.
- (3) Ishiyama K, Nakao S, Usuki K, et al. Results from multinational phase 3 studies of ravulizumab (ALXN1210) versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: subgroup analysis of Japanese patients. *Int J Hematol*. 2020;112(4):466-476.

システマティックレビューの結果、基本分析(エクリズマブとの比較)のリサーチクエストに該当するランダム化比較試験は、301 試験、302 試験の 2 件であった(基本分析のための論文リストの(1)と(2))。また、システマティックレビュー実施完了後に公表された新たな臨床試験等を監視する過程で、301 試験、302 試験の日本人集団におけるサブグループ解析の論文を 1 件、特定した(基本分析のための論文リストの(3))。なお、シナリオ分析(BSC との比較)のリサーチクエストに該当するランダム化比較試験は確認できなかった。

2.1.7 臨床試験の概要

基本分析(エクリズマブとの比較)のリサーチクエストに該当する臨床試験として特定された 2 つのランダム化比較試験(301 試験、302 試験)の概要を表 2-2 に要約する。また、301 試験、302 試験の日本人集団のサブグループ解析の結果も表 2-2 に併せて要約する。

表 2-2 臨床試験の概要

| 試験名 | ALXN1210-PNH-301 試験[6] | ALXN1210-PNH-302 試験[7] |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 書誌情報 | Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. Blood. 2019;133(6):530-539. | Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. Blood. 2019;133(6):540-549. |
| Clinicaltrials.gov 登録情報 | #NCT02946463 | #NCT03056040 |
| 試験を実施した場所 | 多施設共同 | 多施設共同 |
| 試験の登録期間 | 2016 年 12 月から 2018 年 1 月 | 2017 年 6 月から 2018 年 3 月 |
| 対象集団 | 補体阻害剤未治療の 18 歳以上の PNH 患者 | 過去 6 ヶ月以上エクリズマブの投与を受け臨床的に安定している 18 歳以上の PNH 患者 |
| 適格基準 | <ul style="list-style-type: none"> 同意取得時に 18 歳以上の男性または女性 高感度フローサイトメトリーにより PNH と確定診断されている。 スクリーニング前 3 カ月以内に PNH 関連症状を 1 つ以上有する。 スクリーニング時に LDH が基準値上限の 1.5 倍以上 治験薬投与開始前 3 年以内又は投与開始時に髄膜炎菌ワクチンを接種している。 | <ul style="list-style-type: none"> 同意取得時に 18 歳以上の男性または女性 Day1 前 6 ヶ月以上、エクリズマブの投与を受けていた。 スクリーニング前 3 カ月以内に PNH 関連症状を 1 つ以上有する。 スクリーニング時に LDH が基準値上限の 1.5 倍以下 治験薬投与開始前 3 年以内又は投与開始時に髄膜炎菌ワクチンを接種している。 |

| | | |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <ul style="list-style-type: none"> ・ 出産の可能性のある女性患者および出産の可能性のある女性パートナーを持つ男性患者は、治療中および治験薬の最終投与後 8 か月間、妊娠を回避するためのプロトコル指定のガイドランスに従う必要がある。 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 出産の可能性のある女性患者および出産の可能性のある女性パートナーを持つ男性患者は、治療中および治験薬の最終投与後 8 か月間、妊娠を回避するためのプロトコル指定のガイドランスに従う必要がある。 |
| <p>主な除外基準</p> | <ul style="list-style-type: none"> ・ 補体阻害剤による治療歴がある。 ・ スクリーニング時の血小板数が 30,000/mm³ 未満、又は好中球絶対数が 500/μL 未満 ・ 骨髄移植を受けたことがある。 ・ スクリーニング時の体重が 40kg 未満の患者 ・ 髄膜炎菌感染症の既往、原因不明の再発性感染症の既往、治験薬投与開始前 14 日以内の活動性かつ全身性の細菌性、ウイルス性又は真菌性の感染症の既往 ・ 治験薬投与開始前 7 日以内に 38℃以上の発熱 ・ HIV 感染 ・ 治験薬投与開始前に他の臨床試験に参加した、又は研究的な治療を受け、30 日間もしくは当該治療薬の半減期の 5 倍の期間(いずれか長い方)が経過していない。 ・ 妊娠を予定している、妊娠している、又は授乳中の女性 ・ スクリーニング時又は Day1 の妊娠検査の結果が陽性の女性 | <ul style="list-style-type: none"> ・ Day1 前 6 ヶ月間に LDH 値が ULN の 2 倍を超えたことがある。 ・ Day1 前 6 ヶ月間に主要血管事象(MAVE)が認められた ・ スクリーニング時の血小板数が 30,000/mm³ 未満、又は好中球絶対数が 500/μL 未満 ・ 過去に骨髄移植を受けたことがある。 ・ スクリーニング時の体重が 40kg 未満 ・ 髄膜炎菌感染症の既往、原因不明の再発性感染症の既往、治験薬投与開始前 14 日以内の活動性かつ全身性の細菌性、ウイルス性又は真菌性の感染症の既往 ・ 治験薬投与開始前 7 日以内に 38℃以上の発熱 ・ HIV 感染がある。 ・ 治験薬投与開始前に他の臨床試験に参加した、又は研究的な治療を受け、30 日間もしくは当該治療薬の半減期の 5 倍の期間(いずれか長い方)が経過していない。 ・ 妊娠を予定している、妊娠している、又は授乳中の女性 ・ スクリーニング時又は Day1 の妊娠検査の結果が陽性の女性 |

| | | |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 介入方法の詳細 | <ul style="list-style-type: none"> ラブリズマブ(n=125) 体重ベースの投与:初回用量(Day1)及び維持用量(Day15、それ以降は8週ごと)を投与 治療期間:26週間 <p>* 1日目に負荷用量(40kg以上60kg未満の患者には2,400mg、60kg以上100kg未満の患者には2,700mg、100kg以上の患者には3,000mg)。維持量(40kg以上60kg未満の患者には3,000mg、60kg以上100kg未満の患者には3,300mg、100kg以上の患者には3,600mg)</p> | <ul style="list-style-type: none"> ラブリズマブ(n=97) 体重ベースの投与:1日目に負荷用量、続いてラブリズマブの維持用量(15日目およびその後8週間ごと) 治療期間:26週間 <p>* 4週間のスクリーニング期間の後、輸血歴(治験薬投与開始前1年間のpRBC輸血歴の有無)に基づき被験者を層別化し、ラブリズマブへの切替え群(ラブリズマブ群)又はエクリズマブ継続群(エクリズマブ群)に1:1の比でランダム割付け</p> <p>* ラブリズマブ投与のDay1は、エクリズマブ最終投与の2週後</p> <p>* 1日目に負荷用量(40kg以上60kg未満の患者には2,400mg、60kg以上100kg未満の患者には2,700mg、100kg以上の患者には3,000mg)。維持量(40kg以上60kg未満の患者には3,000mg、60kg以上100kg未満の患者には3,300mg、100kg以上の患者には3,600mg)</p> |
| 比較対照の詳細 | <ul style="list-style-type: none"> エクリズマブ(n=121) 導入用量600mg(Day1、8、15、22)及び維持用量900mg(Day29、それ以降は2週ごと) 治療期間:26週間 | <ul style="list-style-type: none"> エクリズマブ(n=98) 維持用量900mg(2週ごと) 治療期間:26週間 |
| 試験デザイン | 第Ⅲ相、ランダム化 | 第Ⅲ相、ランダム化 |
| 盲検化法 | 非盲検 | 非盲検 |

| | | |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>主要評価項目</p> | <ul style="list-style-type: none"> ・ 輸血回避達成率 ・ LDH 正常化達成率 | <p>LDH 変化率</p> |
| <p>主な副次的評価項目</p> | <ul style="list-style-type: none"> ・ LDH 変化率 ・ FACIT-Fatigue 総スコアの変化量 ・ BTH 発生患者割合 | <ul style="list-style-type: none"> ・ BTH 発生割合 ・ FACIT-Fatigue 総スコアの変化量 ・ 輸血回避達成率 |
| <p>有効性</p> | <ul style="list-style-type: none"> ・ 輸血回避達成率:ラブリズマブ群で 73.6%、エクリズマブ群では 66.1% で、群間差は 6.8%(95%CI : -4.66% ~ 18.14%)で、95%CI の下限は、非劣性マージンである -20%を上回り、非劣性が検証された。 ・ LDH 正常化達成率:ラブリズマブ群で 53.6%、エクリズマブ群では 49.4%で、ラブリズマブ群のエクリズマブ群に対する調整オッズ比は 1.187(95%CI:0.796~1.769)で、95%CI の下限は、非劣性マージンである 0.39 を上回っていることから、非劣性が検証された。 ・ LDH の変化率:ベースラインからの変化率の最小二乗平均値は、ラブリズマ群で -76.84%、エクリズマブ群では -76.02%で、群間差は -0.83%(95%CI : -5.21% ~ 3.56%) ・ BTH 発生割合:ラブリズマ群で 4.0%(5/125 例)、エクリズマブ群では 10.7%(13/121 例)で、群間差は | <ul style="list-style-type: none"> ・ LDH の変化率:ベースラインからの変化率についての最小二乗平均値は、ラブリズマブ群で -0.82%、エクリズマブ群では 8.39% で、群間差は -9.21%(95%CI : -18.84% ~ 0.42%)で、95%CI の上限が 15%を下回り非劣性が検証された。 ・ BTH 発生割合:ラブリズマブ群では 0%、エクリズマブ群では 5.1%(5/98 例)で、群間差は -5.1%(95%CI: -18.99% ~ 8.89%) ・ 輸血回避達成率:ラブリズマブ群で 87.6%、エクリズマブ群では 82.7%、群間差は 5.5%(95%CI: -4.27% ~ 15.68%) ・ FACIT-Fatigue 総スコア:ベースラインからの変化の最小二乗平均はラブリズマブ群で 2.01、エクリズマブ群では 0.54 で、群間差は 1.47(95%CI: -0.21 ~ 3.15) |

| | | |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>-6.7%(95%CI: -14.21%~0.18%)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ FACIT-Fatigue 総スコア:ベースラインからの変化の最小二乗平均はラブリズマブ群で 7.07、エクリズマブ群では 6.40 で、群間差は 0.67(95%CI: -1.21~2.55) | |
| 安全性 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 副作用の発現率:ラブリズマブ群で 40.8%(51/125 例)、エクリズマブ群では 41.3%(50/121 例) | <ul style="list-style-type: none"> ・ 副作用の発現率:ラブリズマブ群で 24.7%(24/97 例)、エクリズマブ群では 14.3%(14/98 例) |
| 日本人集団における有効性[8] | <ul style="list-style-type: none"> ・ ラブリズマブ群 18 例、エクリズマブ群 15 例 ・ 輸血回避達成率:ラブリズマブ群で 83.3%、エクリズマブ群では 53.3%であり、群間差が 30.0% (95%CI: -4.56%~59.60%) ・ LDH 正常化率:ラブリズマブ群で 52.1%、エクリズマブ群では 60.2% となり、群間差が 0.719%(95%CI: 0.158%~3.267%) ・ BTH 発生割合:両群ともに認められなかった。 | <ul style="list-style-type: none"> ・ ラブリズマブ群 5 例、エクリズマブ群 7 例 ・ LDH 変化率:ベースラインからの変化率は、ラブリズマブ群で 8.34%、エクリズマブ群では 15.77% で、群間差は -7.42%(95%CI: -21.85%~7.01%) ・ BTH 発生割合:両群ともに認められなかった。 ・ 輸血回避達成率:ラブリズマブ群で 80.0%、エクリズマブ群では 57.1%、群間差は、22.9%(95%CI: -36.23%~71.64%) |
| 日本人集団における安全性[8] | <ul style="list-style-type: none"> ・ 副作用の発現率:ラブリズマブ群で 94.4%(17/18 例)、エクリズマブ群では 93.3%(14/15 例) | <ul style="list-style-type: none"> ・ 副作用の発現率:ラブリズマブ群で 100%(5/5 例)、エクリズマブ群では 85.7%(6/7 例) |

2.2 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要

ラブリズマブの追加的有用性を検討するために製造販売業者が実施したシステマティックレビューの方法はおおむね適切であった。製造販売業者は、システマティックレビューの結果、ラブリズマブの有効性・安全性を評価したランダム化比較試験(301 試験、302 試験)の関連文献として、下記の 6 つを特定した。

- (1) Alexion Pharmaceuticals. Academic in confidence. A phase 3, randomized, open-label, active-controlled study of ALXN1210 versus eculizumab in complement inhibitor-naïve adult patients with PNH. Clinical study report. 2018.
- (2) Alexion Pharmaceuticals. Academic in confidence. A phase 3, randomized, open-label, active-controlled study of ALXN1210 versus eculizumab in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) currently treated with eculizumab. Clinical study report. 2018.
- (3) Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019;133(6):530-539.
- (4) Brodsky RA, De Latour RP, Rottinghaus ST, et al. A Prospective Analysis of Breakthrough Hemolysis in 2 Phase 3 Randomized Studies of Ravulizumab (ALXN1210) Versus Eculizumab in Adults with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Paper presented at: American Society of Hematology2018; San Diego, CA.
- (5) Weitz IC, Kulagin A, Nakao S, et al. A Phase 3 Study of Ravulizumab (ALXN1210) Versus Eculizumab in Adults with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Naive to Complement Inhibitors: Results of a Subgroup Analysis with Patients Stratified by Baseline Hemolysis Level, Transfusion History, and Demographics. Paper presented at: American Society of Hematology2018; San Diego, CA.
- (6) Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood*. 2019;133(6):540-549.

このうち、(1),(2)については、製造販売業者の Clinical study report であり、clinicaltrials.gov の登録情報から入手可能であった。(3),(6)については、それぞれ 301 試験、302 試験に関する原著論文であり、公的分析が特定した文献と一致した。(4),(5)については、学会発表の記録であり、公的分析の SR 実施の除外基準(「抄録や会議録である」)に該当するこ

とから、除外対象となった。なお、公的分析において SR 実施後に新たな臨床研究等を監視した結果、下記の 6 つに加えて、301 試験、302 試験の日本人集団におけるサブグループ解析の原著論文 1 件を特定した[8]。

なお、製造販売業者は追加的有用性評価のためのアウトカム指標として、遊離 C5 関連 BTH 発生率の減少、輸血の回避、投与間隔の延長による QOL の向上の 3 つを用いていた。

<遊離 C5 関連 BTH 発生率の減少>

301 試験と 302 試験内での BTH 発生の定義は、「治療により LDH 値が基準値上限の 1.5 倍未満に低下した後、LDH 値が基準値上限の 2 倍以上に上昇し、血管内溶血の症状もしくは徴候[疲労、ヘモグロビン尿、腹痛、息切れ(呼吸困難)、貧血(ヘモグロビン値<10 g/dL)、MAVE(血栓症を含む)、嚥下障害又は勃起不全]が 1 つ以上新たに発現、または、増悪したことが確認される」とされている。

ただし、遊離 C5 関連 BTH は、301 試験と 302 試験において事前にエンドポイントとして規定された BTH 発生割合を追加的に解析した結果であり[6, 7]、また、遊離 C5 の検査は実診療ではほとんど使用されないため、追加的有用性の評価指標としての適切性が明らかではない[9]。海外の評価機関によれば、301 試験と 302 試験はオープンラベル試験であるため、このようなエンドポイントを用いた有効性・安全性の評価において、情報バイアスや検出バイアスが生じる可能性が否定できないことが指摘されている。

<輸血の回避>

輸血回避は、301 試験では主要評価項目として、302 試験では副次的評価項目として設定されている[6, 7]。両試験における輸血回避の定義は、「Day 183(Week 26)までの試験期間中、輸血が不要な状態を維持し、治験実施計画書に規定したガイドラインに準じて輸血を必要としない被験者の割合」であった。輸血の要否は、「ヘモグロビン値が 9g/dL 以下で輸血を必要とする重度の徴候や症状を伴う場合、又は徴候や症状の有無にかかわらずヘモグロビン値が 7g/dL 以下の場合」とされた。

海外の評価機関によれば、301 試験と 302 試験はオープンラベル試験であるため、このようなエンドポイントを用いた有効性・安全性の評価において、情報バイアスや検出バイアスが生じる可能性が一般的には否定できないことが指摘されている。

<投与間隔の延長による QOL の向上>

投与間隔の延長による QOL の向上は、301 試験と 302 試験におけるエンドポイントとして設定されておらず、当該患者集団を対象とした実証報告は示されていない。

2.3 追加的有用性の有無に関する評価

製造販売業者の報告書、公的分析によるシステマティックレビュー、必要に応じて実施した追加的な文献レビュー等に基づいて、ラブリズマブの追加的有用性の評価を行った。その結果を、表 2-3、2-6、2-7 に示す。

表 2-3 追加的有用性の評価(遊離 C5 関連 BTH 発生率の減少)

| | |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 対象集団 | 発作性夜間ヘモグロビン尿症 |
| 介入 | ラブリズマブ |
| 比較対照 | エクリズマブ |
| アウトカム | 遊離 C5 関連 BTH 発生率の減少 |
| 追加的有用性の有無 | <input type="checkbox"/> 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」 |
| 判断の根拠となったデータ | <input type="checkbox"/> RCT のメタアナリシス ■ 単一の RCT(2 つの RCT) <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCT の間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> 臨床研究データなし <input type="checkbox"/> その他 |
| 追加的有用性の有無を判断した理由 | <p>ラブリズマブの有効性・安全性を評価した 2 つのランダム化比較試験(301 試験と 302 試験)の結果は非劣性であったが、エクリズマブ群において認められた遊離 C5 濃度の 0.5µg/mL 以上の上昇や遊離 C5 関連 BTH の発生がラブリズマブ群において認められなかったことから、製造販売業者は、遊離 C5 関連 BTH 発生率の減少において、ラブリズマブが追加的有用性を有することを主張した[10]。</p> <p>これに対して、以下よりラブリズマブの追加的有用性が示されているとは言えない。</p> <p>(1) 301 試験と 302 試験の結果によると、遊離 C5 関連を含む BTH の発生率においてラブリズマブがエクリズマブと比べて、統計学的な有意差をもって優れることは示されていない[6, 7]。</p> <p>(2) 遊離 C5 関連 BTH は、事前にエンドポイントとして規定された BTH 発生割合を追加的に解析した結果であり、かつ、遊離 C5 検査は実診療ではほとんど使用されないため、追加的有用性の評価指標としての適切性が明らかではない[9]。</p> |

| | |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>(3) ラブリズマブの投与にあたっては患者の体重を考慮して用量調整が行われる(患者の体重を、40~60kg、60~100kg、100kg以上の3段階に分けて、それぞれに対する用量が設定されている)[11]。これに対して、エクリズマブによる治療では、患者の体重によらず固定用量が投与される[12]。したがって、高体重の患者ではエクリズマブの投与量が不足することにより、エクリズマブ群において遊離 C5 関連 BTH が多く発生した可能性が否定できない。実際に 301 試験と 302 試験のデータを精査したところ、60kg 未満の集団では遊離 C5 関連 BTH の発生を認めず、高体重の患者で遊離 C5 関連 BTH が起こっていることが示唆されている。(表 2-5、2-6; 図 2-2、2-3、2-4、2-5)[13]。なお、製造販売後調査における日本人の初回投与時の平均体重は 58.1kg である。</p> |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

表 2-4 301 試験における体重とブレイクスルー溶血の関連性

| | ラブリズマブ点滴静注群 N=125 | エクリズマブ点滴静注群 N=121 |
|------------------------|----------------------|----------------------|
| ブレイクスルー溶血の発生人数 | 5/125 (0/125) | 13/121 (7/121) |
| 60 kg 未満 | 2/41 (0/41) | 3/38 (0/38) |
| 60 kg 以上 | 3/84 (0/84) | 10/83 (7/83) |
| 遊離 C5 関連ブレイクスルー溶血の発生人数 | 0/125 (0/125) | 5/121 (5/121) |
| 60 kg 未満 | 0/41 (0/41) | 0/38 (0/38) |
| 60 kg 以上 | 0/84 (0/84) | 5/83 (5/83) |

括弧内は、薬剤の血中濃度が不足していた人数を示す。301 試験の有害事象の発現状況に関するケースごとの報告をもとに作成[13]。

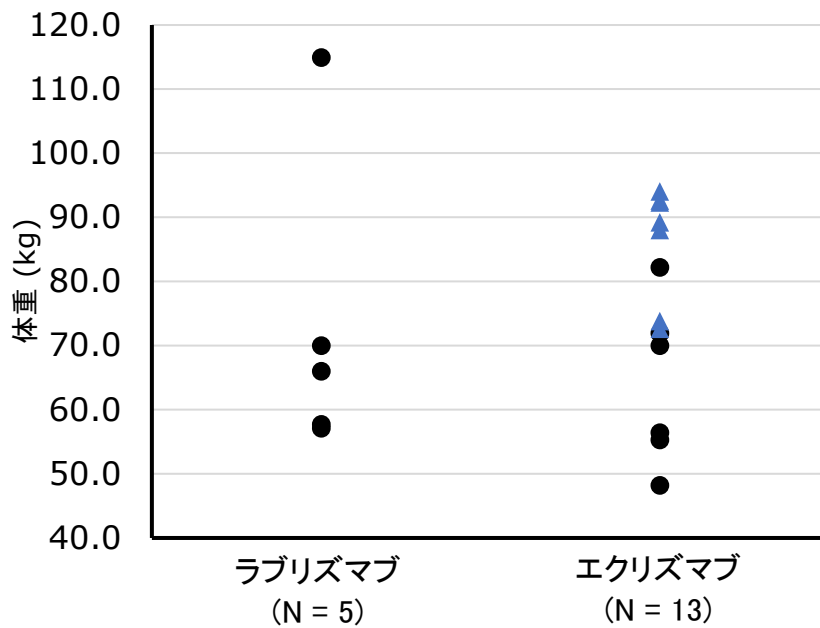


図 2-2 プレイクスルー溶血発生者における体重の分布(301 試験)

▲は薬剤の血中濃度が不足していたものを示す。

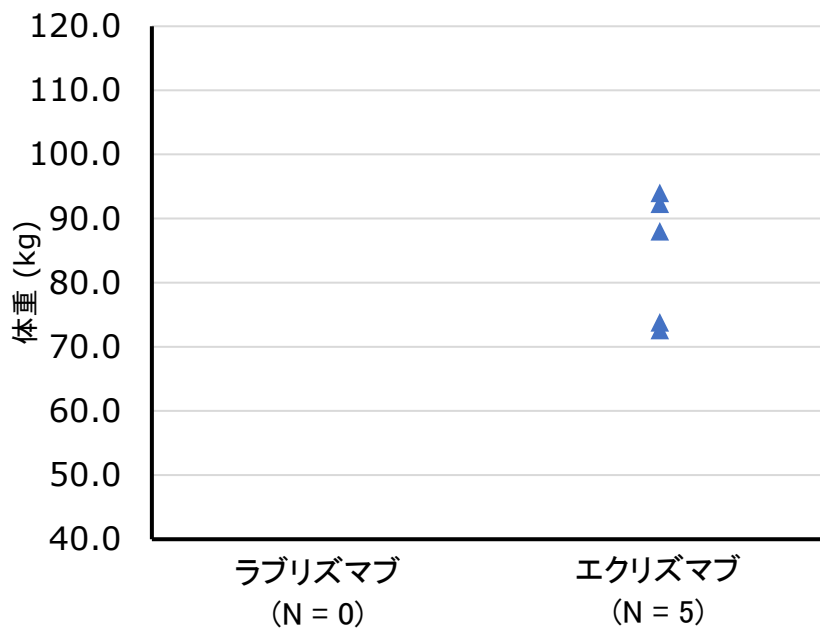


図 2-3 遊離 C5 関連プレイクスルー溶血発生者における体重の分布(301 試験)

▲は薬剤の血中濃度が不足していたものを示す。

表 2-5 302 試験における体重とブレイクスルー溶血の関連性

| | ラブリズムマブ点滴静注群 N=97 | エクリズムマブ点滴静注群 N=98 |
|------------------------|----------------------|----------------------|
| ブレイクスルー溶血の発生人数 | 0/97 (0/97) | 5/98 (2/98) |
| 60 kg 未満 | 0/27 (0/27) | 0/22 (0/22) |
| 60 kg 以上 | 0/70 (0/70) | 5/76 (2/76) |
| 遊離 C5 関連ブレイクスルー溶血の発生人数 | 0/97 (0/97) | 2/98 (2/98) |
| 60 kg 未満 | 0/27 (0/27) | 0/22 (0/22) |
| 60 kg 以上 | 0/70 (0/70) | 2/76 (2/76) |

括弧内は、薬剤の血中濃度が不足していた人数を示す。302 試験の有害事象の発現状況に関するケースごとの報告をもとに作成[13]。

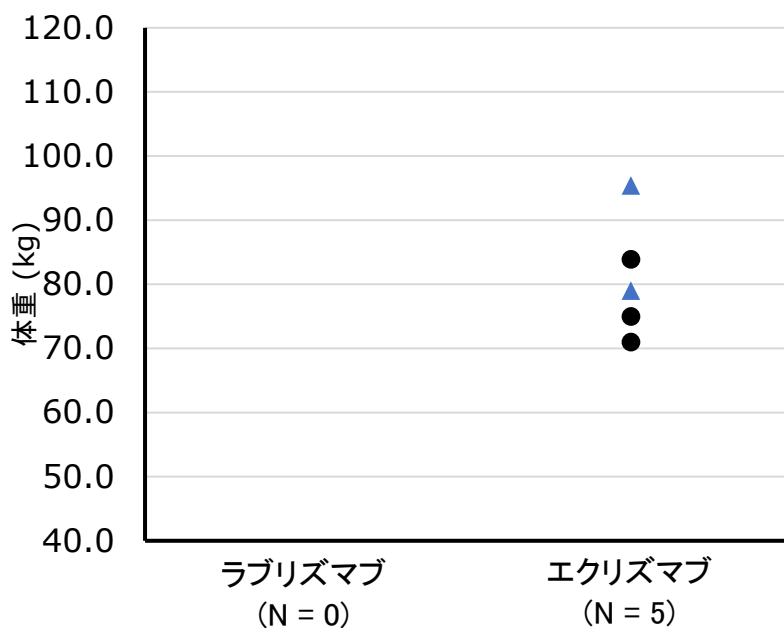


図 2-4 ブレイクスルー溶血発生者における体重の分布(302 試験)

▲は薬剤の血中濃度が不足していたものを示す。

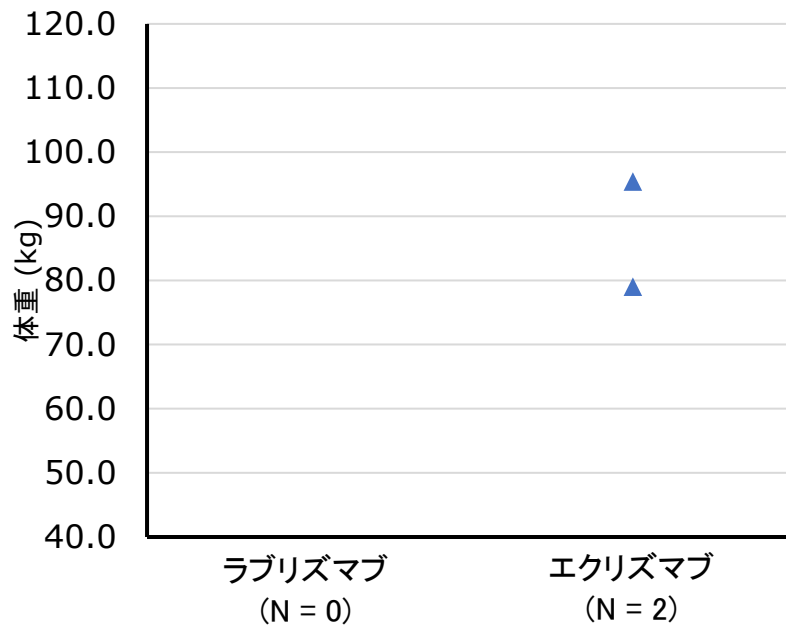


図 2-5 遊離 C5 関連ブレイクスルー溶血発生者における体重の分布(302 試験)

▲は薬剤の血中濃度が不足していたものを示す。

表 2-6 追加的有用性の評価(輸血回避)

| | |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 対象集団 | 発作性夜間ヘモグロビン尿症 |
| 介入 | ラブリズマブ |
| 比較対照 | エクリズマブ |
| アウトカム | 輸血回避 |
| 追加的有用性の有無 | <input type="checkbox"/> 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」 |
| 判断の根拠となったデータ | <input type="checkbox"/> RCT のメタアナリシス ■ 単一の RCT(2 つの RCT) <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCT の間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> 臨床研究データなし <input type="checkbox"/> その他 |
| 追加的有用性の有無を判断した理由 | ラブリズマブの有効性・安全性を評価した 2 つのランダム化比較試験(301 試験と 302 試験)において、エクリズマブ群と比較してラブリズマブ群では有意に輸血回避率が高かったことから、製造販売業者は、輸血回避においてラブリズマブが追加的有用性を有することを主張した[10]。 |

| | |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>これに対して、以下よりラブリズマブの追加的有用性が示されているとは言えない。</p> <p>(1) 301 試験と 302 試験の結果によると、輸血の発生頻度においてラブリズマブがエクリズマブと比べて、統計学的な有意差をもって優れることは示されていない[6, 7]。</p> <p>(2) 輸血のようなエンドポイントは、オープンラベル試験下では情報バイアスが混在する可能性があることが海外の評価機関等でも指摘されている。</p> |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

表 2-7 追加的有用性の評価(投与間隔の延長による QOL の向上)

| | |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 対象集団 | 発作性夜間ヘモグロビン尿症 |
| 介入 | ラブリズマブ |
| 比較対照 | エクリズマブ |
| アウトカム | 投与間隔の延長による QOL の向上 |
| 追加的有用性の有無 | <input type="checkbox"/> 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」 |
| 判断の根拠となったデータ | <input type="checkbox"/> RCT のメタアナリシス ■ 単一の RCT(2 つの RCT) <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCT の間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> 臨床研究データなし ■ その他(一般集団に対する離散選択実験を用いた調査) |
| 追加的有用性の有無を判断した理由 | <p>海外の一般住民に対する離散選択実験を用いた調査において、エクリズマブによる治療を想定した 2 週間隔の投与頻度が、ラブリズマブによる治療を想定した 8 週間隔の投与頻度に減少することによって、QOL 値の改善が期待できることが示されたとして、製造販売業者は、投与間隔の延長による QOL の向上においてラブリズマブが追加的有用性を有することを主張した [10, 14]。</p> <p>これに対して、以下よりラブリズマブの追加的有用性が示されているとは言えない。</p> <p>(1) 離散選択実験に基づく調査結果は、患者を対象としたものではなく、一般住民の選好を調査したものであり、追加的有用性を評価する際のアウトカム指標として適切なものではない。</p> <p>(2) 投与間隔の延長に伴う QOL 値の向上について、PNH 患者を対象とした臨床研究の実証報告はこれまでに確認されていない。</p> |

| | |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | (3) 製造販売業者は、301 試験および 302 試験における EORTC QLQ-C30 スコアを EQ-5D にマッピングした上で、線形混合モデルを用いた統計解析を行っているが、QOL 値について、ラブリズマブがエクリズマブと比べて、統計学的な有意差をもって優れることは示されていない [10]。 |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

以上の追加的有用性の検討結果をふまえて、ラブリズマブの費用対効果評価を表 2-8 のとおり実施することが適切である。

表 2-8 追加的有用性の評価結果と費用対効果評価の実施方法

| | |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 分析対象集団 | 発作性夜間ヘモグロビン尿症 |
| 分析対象技術 | ラブリズマブ |
| 比較対照技術 | エクリズマブ |
| 追加的有用性の評価結果 | <p><遊離 C5 関連 BTH 発生率の減少> 追加的有用性が示されているとは言えない</p> <p><輸血回避> 追加的有用性が示されているとは言えない</p> <p><投与間隔の延長による QOL の向上> 追加的有用性が示されているとは言えない</p> |
| 費用対効果評価の実施方法 | 費用最小化分析 |
| 感度分析(シナリオ分析) | 「エクリズマブによる治療が適応となるが、未治療が継続している患者」に対してはエクリズマブを除いた既存の治療法(BSC)が比較対照技術となりうる。しかし、対象となる患者数が少ないことが想定され、また分析に不確実性が伴う可能性もあることから、基本分析とせず感度分析(シナリオ分析)として費用効果分析を実施することを検討した。 |

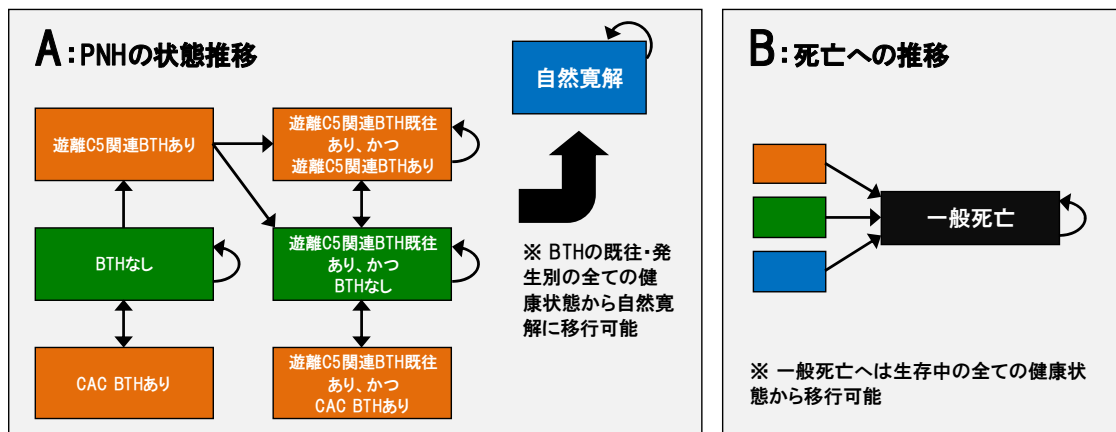
3. 費用対効果の評価

3.1 製造販売業者による費用対効果評価と公的分析におけるレビュー結果の概要

3.1.1 エクリズマブと比較した費用効果分析の概要

製造販売業者は、遊離 C5 関連 BTH 発生率の減少、輸血回避、投与間隔の延長による QOL の向上において、ラブリズマブがエクリズマブに対して追加的有用性を有することを前提に費用効果分析を実施した。費用効果分析では、死亡含む 8 つの健康状態から構成されるマルコフモデルが用いられた(図 3-1)[10]。分析開始時点の患者の年齢は 55.6 歳とし、分析上限の年齢は 100 歳と設定された。なお、費用と効果に対して年間 2%の割引率が適用された[10]。コホートシミュレーションにより、各治療群の費用、効果、ICER が推計された。分析に用いたモデルにおける主な仮定は以下の通りであった[10]。

- ラブリズマブによる治療中は、遊離 C5 関連 BTH の発生が認められなくなる。
- BTH の既往がある場合、以降の BTH 発生率が上昇する。
- 分析開始後一定期間経過後に初回遊離 C5 関連 BTH 発生率が低下する。
- 各治療群の死亡リスクは一般集団と同等である。
- 遊離 C5 関連 BTH、CAC BTH とともに発生時の死亡リスクへの影響はない。
- 赤血球輸血は 1 サイクルに 2 回以上発生しない。



オレンジはPNHでBTHが発生している健康状態、緑はPNHでBTHが発生していない健康状態、青は自然寛解の健康状態を示す。

図 3-1 製造販売業者のモデル構造[10]

なお、遊離 C5 関連 BTH 発生率の減少、輸血回避、投与間隔の延長による QOL の向上におけるラブリズマブの追加的有用性は、モデルの以下の設定において反映された[10]。

- (1) 遊離 C5 関連 BTH 発生率に差をつける(エクリズマブ群では一定程度発生するが、ラブリズマブ群では発生率を 0 と仮定する)。
- (2) 輸血の発生率と輸血量に差をつける(301 試験の各治療群のデータに基づく設定値とする)。
- (3) ベースの QOL 値に差をつける(投与間隔の延長による QOL の向上を仮定し、ラブリズマブ群の QOL 値は、エクリズマブ群の QOL 値に 0.069 を加算した条件で計算する)。

基本分析の結果は表 3-1~3-3 の通り要約された[10]。

表 3-1 製造販売業者による費用効果分析の基本分析の結果

| | 効果(QALY) | 増分効果 (QALY) | 費用(円) | 増分費用(円) | ICER (円/QALY) |
|--------|----------|----------------|-------------|-----------|------------------|
| ラブリズマブ | 19.86 | 1.25 | 855,544,150 | 8,892,169 | 7,109,296 |
| エクリズマブ | 18.61 | | 846,651,981 | | |

表 3-2 推計された QALY の健康状態別の内訳(製造販売業者の報告)

| 健康状態 | ラブリズマブ | エクリズマブ |
|-------------------------------------|--------|--------|
| 自然寛解 | 3.89 | 3.89 |
| BTH なし | 15.97 | 11.05 |
| 遊離 C5 関連 BTH あり | 0.00 | 0.01 |
| CAC BTH あり | 0.01 | 0.00 |
| 遊離 C5 関連 BTH 既往あり、かつ BTH なし | 0.00 | 3.64 |
| 遊離 C5 関連 BTH 既往あり、かつ遊離 C5 関連 BTH あり | 0.00 | 0.02 |
| 遊離 C5 関連 BTH 既往あり、かつ遊離 CAC BTH あり | 0.00 | 0.00 |
| 合計 | 19.86 | 18.61 |

表 3-3 推計された費用の項目別の内訳(製造販売業者の報告)

| 項目 | ラブリズマブ | エクリズマブ | 費用の差 |
|----------|-------------|-------------|------------|
| 薬剤費用 | 853,396,454 | 841,774,241 | 11,622,213 |
| 管理費用 | 1,375,533 | 3,655,765 | -2,280,232 |
| BTH 治療費用 | 23,084 | 104,207 | -81,123 |
| 輸血費用 | 728,885 | 1,097,575 | -368,690 |
| ワクチン費用 | 20,194 | 20,194 | 0 |

| | | | |
|----|-------------|-------------|-----------|
| 合計 | 855,544,150 | 846,651,981 | 8,892,169 |
|----|-------------|-------------|-----------|

3.1.2 BSCと比較した費用効果分析の概要

製造販売業者は、図 3-1 のモデルを用いて、比較対照技術を BSC に変更した場合のシナリオ分析を実施した。製造販売業者は、「BSC 治療を受けている患者は抗補体 C5 抗体であるラブリズマブ及びエクリズマブの投与を行っていないため、常に高濃度の遊離 C5 が血中に存在する状態であり、遊離 C5 関連 BTH を頻発していると考えられる。したがって、本シナリオ分析では PNH の状態として「遊離 C5 関連 BTH 既往あり、かつ遊離 C5 関連 BTH あり」の健康状態のみを考慮し、「自然寛解」または「一般死亡」のいずれかの状態に移行可能とした。」との仮定をおき、主に以下の設定を変更した分析を実施した[10]。

- (1) BSC 群の患者は、「遊離 C5 関連 BTH 既往あり、かつ遊離 C5 関連 BTH あり」の状態に滞在する。
- (2) BSC 群の患者は、常に輸血が発生する。
- (3) BSC 群の患者の死亡リスクは、一般集団と比較して高い状態とする(一般死亡率に対するハザード比は 4.76)。
- (4) BSC 群では、薬剤費と管理費用は発生しない。

BSC と比較したラブリズマブのシナリオ分析の結果は表 3-4~3-6 の通り要約された[10]。

表 3-4 製造販売業者による費用効果分析のシナリオ分析の結果

| | 効果(QALY) | 増分効果 (QALY) | 費用(円) | 増分費用(円) | ICER (円/QALY) |
|--------|----------|----------------|-------------|-------------|------------------|
| ラブリズマブ | 19.86 | 8.05 | 855,544,150 | 819,004,596 | 101,700,385 |
| BSC | 11.81 | | 36,539,554 | | |

表 3-5 推計された QALY の健康状態別の内訳(製造販売業者の報告)

| 健康状態 | ラブリズマブ | BSC |
|-------------------------------------|--------|------|
| 自然寛解 | 3.89 | 3.09 |
| BTH なし | 15.97 | 0.00 |
| 遊離 C5 関連 BTH あり | 0.00 | 0.00 |
| CAC BTH あり | 0.01 | 0.00 |
| 遊離 C5 関連 BTH 既往あり、かつ BTH なし | 0.00 | 0.00 |
| 遊離 C5 関連 BTH 既往あり、かつ遊離 C5 関連 BTH あり | 0.00 | 8.72 |

| | | |
|----------------------------------|-------|-------|
| 遊離 C5 関連 BTH 既往あり、かつ遊 CAC BTH あり | 0.00 | 0.00 |
| 合計 | 19.86 | 11.81 |

表 3-6 推計された費用の項目別の内訳(製造販売業者の報告)

| 項目 | ラブリズマブ | BSC | 費用の差 |
|----------|-------------|------------|-------------|
| 薬剤費用 | 853,396,454 | 0 | 853,396,454 |
| 管理費用 | 1,375,533 | 0 | 1,375,533 |
| BTH 治療費用 | 23,084 | 26,995,823 | -26,972,740 |
| 輸血費用 | 728,885 | 9,543,731 | -8,814,846 |
| ワクチン費用 | 20,194 | 0 | 20,194 |
| 合計 | 855,544,150 | 36,539,554 | 819,004,596 |

3.1.3 エクリズマブと比較した費用効果分析に対する見解

製造販売業者は、遊離 C5 関連 BTH 発生率の減少、輸血回避、投与間隔の延長による QOL の向上において、ラブリズマブがエクリズマブに対して追加的有用性を有することを前提に費用効果分析を実施した。しかしながら、追加的有用性に関する検討の結果、いずれのアウトカム指標においても、追加的有用性が示されているとは言えない。したがって、費用効果分析の実施は適切ではなく、ラブリズマブとエクリズマブの治療効果に差がないことを前提とした費用最小化分析を行うことが妥当である。

<費用効果分析に用いたモデルに対する見解>

製造販売業者は、ラブリズマブの費用効果分析において、死亡含む 8 つの健康状態から構成されるマルコフモデルを用いて、PNH 患者の長期アウトカムの推計を行った(図 3-1)。近年、類似したモデル構造を用いた費用効果分析の原著論文の公表が確認されているが、モデルの構造的不確実性について、以下の課題がある[15]。

- 遊離 C5 関連 BTH は、事前にエンドポイントとして規定された BTH 発生割合を追加的に解析した結果であり、かつ、遊離 C5 の検査は実診療ではほとんど使用されないため、治療効果の評価指標としての適切性が明らかではない[9]。
- BTH の既往患者において、2 回目以降の遊離 C5 関連 BTH 発生のリスクが増加することについての正当化が十分ではない。製造販売業者の提出データによると点推定値ベースでは増加傾向を認めるも、統計学的な有意差等は示されておらず、不確実性が示唆される[10]。

<BTH の設定に対する見解>

製造販売業者は、エクリズマブの製造販売後調査のデータを使用し、各治療群における BTH の発生率の推定を行った。これに対して、以下の課題があるため、ラブリズマブとエクリズマブの BTH の発生率に差をつける設定は適切ではない。

- BTH の発生率において、ラブリズマブがエクリズマブと比較して、統計学的有意差をもって優れることが示されていない。

<輸血の設定に対する見解>

製造販売業者は、301 試験における輸血発生率と輸血量のデータに基づく費用効果分析を実施した。これに対して、以下の課題があるため、ラブリズマブとエクリズマブの輸血発生率と輸血量に差をつける設定は適切ではない。

- 輸血の発生率において、ラブリズマブがエクリズマブと比較して、統計学的有意差をもって優れることが示されていない。
- 輸血量について、治療群間で統計学的有意差は示されていない。

<投与間隔延長による QOL 値改善の設定に対する見解>

製造販売業者は、エクリズマブによる治療を想定した 2 週間隔の投与頻度が、ラブリズマブによる治療を想定した 8 週間隔の投与頻度に減少することによって、QOL 値の向上が期待できることを前提に費用対効果評価を実施した。具体的には、海外(スウェーデン)の一般集団を対象とした離散選択実験(DCE)のデータに対して、治療の選択(ラブリズマブ、エクリズマブ)を目的変数、5つの属性(期待余命、投与頻度、髄膜炎菌感染、症状、輸血)を説明変数とした、混合ロジットモデルをあてはめ、投与頻度の延長による QOL 値の向上を推計している[14]。この結果に基づいて、ラブリズマブ群のベースの QOL 値は、エクリズマブ群のベースの QOL 値に 0.069 を加算する設定が用いられた[14]。これに対して、以下の課題があるため、ラブリズマブ群において投与間隔延長による QOL 値の向上を考慮することは適切ではない。

- 投与間隔の延長に伴う QOL 値の向上について、PNH 患者を対象とした臨床研究の実証報告はこれまでに確認されていない。
- 製造販売業者は、301 試験および 302 試験における EORTC QLQ-C30 スコアを EQ-5D にマッピングした上で、線形混合モデルを用いた統計解析を行っているが、QOL 値について、ラブリズマブがエクリズマブと比べて、統計学的な有意差をもって優れることは示されていない[10]。
- 製造販売業者が提出した DCE について、海外(スウェーデン)の一般集団の選好に関する調査であり、日本人集団の選好を必ずしも反映しない。特に、国民 1 人当たりの受診回数は、スウェーデンでは 2.7 回であるのに対して、日本は 12.6 回と大きな差がある[16]。このため、投与頻度減少に伴う QOL 値の向上は日本人においては過大な推計である可能性が否定できない。仮に、QOL 値に差が認められたとしても、その差が生涯にわたって維持される

ことの根拠は存在しない。

<費用パラメータの設定に対する見解>

製造販売業者は、ラブリズマブ群とエクリズマブ群の管理費用、および、BTH 発生時の血栓症検査費用の推定にあたり、商用レセプトデータベースを用いた費用計算を行った。データソースとして、DPC 病院より二次利用の許諾を得て構築された、診療データ及び DPC データを含む、メディカル・データ・ビジョン株式会社(MDV)が提供する医療情報データベース(EBM provider®)が利用された[10]。これに対して、以下の点に留意する必要がある。

- 分析対象(PNH、BTH 検査)の抽出条件に関する記載が不十分であり、レセプト上の PNH 定義の妥当性は明らかではない。
- PNH の推定有病患者数(30 年度末時点 PNH 特定医療費受給者証所持者数 764 例)に対して、EBM provider(2020 年 6 月時点で、全国の DPC 対象病院のうち、約 24%[413 施設]の DPC レセプトデータが登録されている)から抽出された PNH 患者数(2016 年 4 月から 2019 年 12 月の受診例)は 102 名であるが、データの代表性を検討する既存疫学調査等のデータが不足しており、代表性は明らかではない。
- レセプトデータ解析で採用された費用項目の適否に不確実性がある。具体的には、管理費用(外来の診療行為)として考慮すべき項目の網羅性や利用頻度が低い診療行為として、除外した費用項目の採否の妥当性を検討するためのデータが、製造販売業者より十分示されていない。
- 上記の費用パラメータの不確実性の影響を検討するため、感度分析が実施されているが、変動範囲を一律に±20%と設定されており、その妥当性は明らかではない。

3.1.4 BSC と比較したシナリオ分析の設定に対する見解

製造販売業者は BSC と比較したシナリオ分析において、BSC 群では仮想コホート患者が、死亡あるいは自然寛解しない限り、常に遊離 C5 関連 BTH が発生した状態において生存する仮定のもとで分析を行った。しかしながら、本仮定を正当化する根拠は十分には示されていない。このため、製造販売業者による BSC と比較したシナリオ分析の解釈には注意を要する。

また、製造販売業者は、BSC と比較したシナリオ分析において、BSC 群の一般集団と比較した死亡のハザード比を疫学研究に基づいて 4.76 と仮定した[10]。これに対して、以下の点に留意する必要がある。

- 製造販売業者が引用した疫学研究では、日本とアメリカの PNH 患者の臨床経過の比較が行われているが、一般集団と比較した死亡のハザード比に関する記述はなく、4.76 と推定した根拠が確認できなかった[17]。

一方、下記の理由から、製造販売業者が使用したハザード比の値を基本とした分析を検討する

ことは可能である。

- 韓国の PNH 患者のレジストリー研究によると、エクリズマブ登場以前の溶血を伴う PNH 患者(LDH \geq 1.5 \times ULN)では、一般集団と比較して死亡率が 4.81 倍高い(年齢、性別をマッチした一般集団と比較した標準化死亡比:4.81[95%CI:3.03-6.59])ことが報告されている[18]。
- イギリスの PNH 患者の後ろ向き研究によると、エクリズマブによる治療を受けていない患者と比較したエクリズマブによる治療を受けた患者のハザード比は 0.21[95%CI:0.05-0.88]と報告されている(報告値と逆数を、エクリズマブ治療者と比較したエクリズマブ未治療者のハザード比と解釈すると、1/0.21=4.762 となる)[19]。

なお、製造販売業者は、BSCと比較したシナリオ分析において、BSC群における薬剤費用と管理費用の発生を考慮せずに、BTH 治療費用と輸血費用のみを計算に含めた。エクリズマブの費用効果分析に関する先行研究によると、エクリズマブ群と比べて BSC 群では、腎合併症関連治療やワーファリン治療、血栓イベント関連治療費の費用項目において、追加的な費用の発生が考慮されている[20]。このため、提出されたモデルにおいて BSC 群の費用が過小評価された可能性があり、製造販売業者による BSC と比較したシナリオ分析の解釈には注意を要する。

3.2 実施が必要な再分析の概要

製造販売業者による費用対効果評価のレビューおよび公的分析による追加的有用性評価の結果を受けて、下記の通り費用対効果評価の再分析を実施する必要がある。

<基本分析>

- エクリズマブと比較したラブリズマブの追加的有用性が示されているとは言えないことから、治療法間で効果が同等と仮定した費用最小化分析を実施する。
- 費用最小化分析では、薬剤費用と管理費用以外の医療資源消費は同じと仮定して、ラブリズマブ群とエクリズマブ群の薬剤費用と管理費用を合計したものを比較する。

<感度分析>

- BSCと比較した感度分析においては、種々の限界があるものの製造販売業者の提出した分析を受け入れた。

3.3 再分析の方法

表 3-7 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.分析方法の詳細 | P37~44 | - |

<報告書等の記述>

省略

<具体的な再分析の内容>

ラブリズマブの追加的有用性に関する検討の結果、いずれのアウトカム指標においても、追加的有用性が示されているとは言えない。したがって、費用効果分析の実施は適切ではなく、ラブリズマブとエクリズマブの治療効果に差がないことを前提とした費用最小化分析を行うことが妥当である。

本分析では、薬剤費用と管理費用以外の医療資源消費は同じと仮定して、エクリズマブ群とラブリズマブ群の薬剤費用と管理費用の推計値を比較した。

なお、ラブリズマブの投与量は患者の体重に応じて調整されるため、ラブリズマブの薬剤費は日本人集団の体重分布を考慮した上で推計した。日本人集団の体重分布は、ラブリズマブの価格算定時に使用されたエクリズマブの製造販売後調査におけるデータに基づいて設定した(表 3-8)。

表 3-8 エクリズマブの製造販売後調査における患者の体重分布(製造販売業者からの提供)

| 体重群 | 患者人数 | 患者割合 | 体重群 | 患者人数 | 患者割合 |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

※1 [Redacted]

製造販売業者のモデルにおける薬価設定および計算方法と同様に、2週ごとに発生する薬剤費用と管理費用を考慮した。費用単価の設定は表 3-9 に示す。

表 3-9 費用単価の設定

| 項目 | 単価(円) | 1 瓶あたりの量 (mg) |
|-------------------|---------|------------------|
| ラブリズムマブ薬価(円/バイアル) | 730,894 | 300 |
| ラブリズムマブ管理費用(円/回) | 11,761 | - |
| エクリズムマブ薬価(円/バイアル) | 604,716 | 300 |
| エクリズムマブ管理費用(円/回) | 7,856 | - |

薬剤の投与量設定を表 3-10 に示す。通常、ラブリズムマブは、患者の体重を考慮し、1 回 2,400~3,000mg を開始用量とし初回投与 2 週後に 1 回 3,000~3,600mg(負荷投与)、以降 8 週ごとに 1 回 3,000~3,600mg(維持投与)を点滴静注する。エクリズムマブは、1 回 600mg から投与を開始し、初回投与後、週 1 回の間隔で初回投与を含め合計 4 回点滴静注し(負荷投与)、その 1 週間後(初回投与から 4 週間後)から 1 回 900mg を 2 週に 1 回の間隔で点滴静注する(維持投与)。

本分析では、以下に示す(a)-(d)の設定でそれぞれ分析を実施した。

(a) 維持投与 8 週間における推計

単純化のため、補体阻害薬治療を長期的に継続している患者を想定し、維持投与期間における 8 週分の薬剤費と管理費を推計した。

(b) 負荷投与を含めた生涯における推計

製造販売業者の分析モデルにおける仮想コホート患者の開始年齢 55.62 歳から 100 歳までの薬剤費と管理費を推計した。

(c) 負荷投与を含めた生涯における割引率を考慮した推計

製造販売業者の分析モデルにおける仮想コホート患者の開始年齢 55.62 歳から 100 歳までの薬剤費と管理費を推計した。なお、費用計算において年間 2%の割引率を適用した。

(d) 負荷投与を含めた生涯における割引率と生存率を考慮した推計

製造販売業者の分析モデルにおける仮想コホート患者の開始年齢 55.62 歳から 100 歳までの薬剤費と管理費を推計した。なお、費用計算において年間 2%の割引率を適用し、製造販売業者の分析モデルにおける生存率を考慮した。

表 3-10 薬剤の投与量の設定

| 体重 | 患者人数 | 患者割合 | ラブリズマブの投与量 [初回](mg) | ラブリズマブの投与量 [2回目以降](mg) | エクリズマブの投与量 [2週まで](mg) | エクリズマブの投与量 [4週目以降](mg) |
|---------------------|------|--------|------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|
| 40kg 以上 60kg 未満 | 352 | 58.18% | 2400 | 3000 | 600 | 900 |
| 60kg 以上 100kg 未満 | 249 | 41.16% | 2700 | 3300 | | |
| 100kg 以上 | 4 | 0.66% | 3000 | 3600 | | |

4. 分析結果

4.1 再分析における基本分析結果

エクリズムブと比較したラブリズムブの費用最小化分析に関する再分析の結果を、表 4-1～表 4-5 に示す。(a)-(d)の分析結果は、いずれもラブリズムブがエクリズムブに比較して費用が増加することを示したため、最も解釈が容易な(a)を主たる分析結果とした。

(a) 維持投与 8 週間における推計

維持投与期間 8 週間における費用(薬剤費用・管理費用)を比較した結果、ラブリズムブはエクリズムブと比較して費用が 343,163 円増加した(表 4-1、表 4-2)。

表 4-1 エクリズムブと比較した費用最小化分析(維持投与 8 週間における推計)

| 項目 | ラブリズムブ(円) | エクリズムブ(円) | 費用の差(円) |
|------|-----------|-----------|---------|
| 薬剤費用 | 7,619,419 | 7,256,592 | 362,827 |
| 管理費用 | 11,761 | 31,425 | -19,664 |
| 合計 | 7,631,180 | 7,288,017 | 343,163 |

表 4-2 費用最小化分析の計算過程(維持投与 8 週間における推計)

| 週数 | ラブリズマブ薬剤費(円) | | | | ラブリズマブ 管理費用(円) | エクリズマブ 薬剤費用(円) | エクリズマブ 管理費用(円) |
|----|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | (A) 患者体重 40~60kg [58.18%] | (B) 患者体重 60~100kg [41.16%] | (C) 患者体重 100kg 以上 [0.66%] | (D) A~C の加 重平均 [100%] | | | |
| 0 | 7,308,940 | 8,039,834 | 8,770,728 | 7,619,419 | 11,761 | 1,814,148 | 7,856 |
| 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1,814,148 | 7,856 |
| 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1,814,148 | 7,856 |
| 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1,814,148 | 7,856 |
| 合計 | 7,308,940 | 8,039,834 | 8,770,728 | 7,619,419 | 11,761 | 7,256,592 | 31,425 |

(b) 負荷投与を含めた生涯における推計

負荷投与を含めた生涯における費用(薬剤費用・管理費用)を比較した結果、ラブリズマブはエクリズマブと比較して費用が 106,283,512 円増加した(表 4-3)。

表 4-3 エクリズマブと比較した費用最小化分析(負荷投与を含めた生涯における推計)

| 項目 | ラブリズマブ(円) | エクリズマブ(円) | 費用の差(円) |
|------|---------------|---------------|-------------|
| 薬剤費用 | 2,215,789,123 | 2,103,806,964 | 111,982,159 |
| 管理費用 | 3,422,350 | 9,120,998 | -5,698,648 |
| 合計 | 2,219,211,473 | 2,112,927,962 | 106,283,512 |

(c) 負荷投与を含めた生涯における割引率を考慮した推計

負荷投与を含めた生涯における費用(薬剤費用・管理費用)を、割引率を考慮した上で比較した結果、ラブリズマブはエクリズマブと比較して費用が 72,451,369 円増加した(表 4-4)。

表 4-4 エクリズマブと比較した費用最小化分析(負荷投与を含めた生涯における割引率を考慮した推計)

| 項目 | ラブリズマブ(円) | エクリズマブ(円) | 費用の差(円) |
|------|---------------|---------------|------------|
| 薬剤費用 | 1,476,420,040 | 1,400,175,873 | 76,244,167 |
| 管理費用 | 2,281,126 | 6,073,924 | -3,792,798 |
| 合計 | 1,478,701,166 | 1,406,249,797 | 72,451,369 |

(d) 負荷投与を含めた生涯における割引率と生存率を考慮した推計

負荷投与を含めた生涯における費用(薬剤費用・管理費用)を、割引率と患者の生存率を考慮した上で比較した結果、ラブリズマブはエクリズマブと比較して費用が 55,307,436 円増加した(表 4-5)。

表 4-5 エクリズマブと比較した費用最小化分析(負荷投与を含めた生涯における割引率と生存率を考慮した推計)

| 項目 | ラブリズマブ(円) | エクリズマブ(円) | 費用の差(円) |
|------|---------------|---------------|------------|
| 薬剤費用 | 1,103,856,648 | 1,045,716,344 | 58,140,304 |

| | | | |
|------|---------------|---------------|------------|
| 管理費用 | 1,706,071 | 4,538,938 | -2,832,868 |
| 合計 | 1,105,562,719 | 1,050,255,283 | 55,307,436 |

4.2 再分析におけるシナリオ分析の結果

BSC と比較したラブリズマブの費用効果分析に関する再分析の結果を、表 4-6~表 4-8 に示す。

表 4-6 費用効果分析のシナリオ分析の結果

| | 効果 (QALY) | 増分効果 (QALY) | 費用(円) | 増分費用(円) | ICER (円/QALY) |
|--------|--------------|----------------|-------------|-------------|------------------|
| ラブリズマブ | 19.86 | 8.05 | 855,544,150 | 819,004,596 | 101,700,385 |
| BSC | 11.81 | | 36,539,554 | | |

表 4-7 推計された QALY の健康状態別の内訳

| 健康状態 | ラブリズマブ | BSC |
|-------------------------------------|--------|-------|
| 自然寛解 | 3.89 | 3.09 |
| BTH なし | 15.97 | 0.00 |
| 遊離 C5 関連 BTH あり | 0.00 | 0.00 |
| CAC BTH あり | 0.01 | 0.00 |
| 遊離 C5 関連 BTH 既往あり、かつ BTH なし | 0.00 | 0.00 |
| 遊離 C5 関連 BTH 既往あり、かつ遊離 C5 関連 BTH あり | 0.00 | 8.72 |
| 遊離 C5 関連 BTH 既往あり、かつ遊離 CAC BTH あり | 0.00 | 0.00 |
| 合計 | 19.86 | 11.81 |

表 4-8 推計された費用の項目別の内訳

| 項目 | ラブリズマブ | BSC | 費用の差 |
|----------|-------------|------------|-------------|
| 薬剤費用 | 853,396,454 | 0 | 853,396,454 |
| 管理費用 | 1,375,533 | 0 | 1,375,533 |
| BTH 治療費用 | 23,084 | 26,995,823 | -26,972,740 |
| 輸血費用 | 728,885 | 9,543,731 | -8,814,846 |
| ワクチン費用 | 20,194 | 0 | 20,194 |
| 合計 | 855,544,150 | 36,539,554 | 819,004,596 |

4.3 分析結果の解釈

ラブリズマブの費用対効果評価に関する再分析の結果の解釈を、表 4-9 の通り要約する。

表 4-9 分析結果の解釈

| | |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 分析対象集団 | 発作性夜間ヘモグロビン尿症 |
| 比較対照技術 | エクリズマブ |
| 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 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 checked="" 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 | 費用最小化分析による再分析の結果、ラブリズマブはエクリズマブと比較して維持期間 8 週間あたりで費用が 343,163 円、増加することが示されている。その他の条件により費用推計した場合も、同様に費用増加となった。 |
| 参考 | BSC と比較したシナリオ分析については、分析上の課題があるものの、BSC と比較したラブリズマブの ICER は 101,700,385 円/QALY と推計されている。 |

5. 参考文献

1. NICE: Single Technology Appraisal Ravulizumab for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria Final Scope. [Online] Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10690/documents/final-scope-2> 2020.
2. IQWiG: Ravulizumab (paroxysmal nocturnal haemoglobinuria)–Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. [Online] Available: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a19-59-ravalizumab-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.12495.html> 2019.
3. IQWiG: Ravulizumab (paroxysmal nocturnal haemoglobinuria)–Addendum to Commission A19-59. [Online] Available: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a19-104-ravulizumab-paroxysmal-nocturnal-haemoglobinuria-addendum-to-commission-a19-59.12822.html> 2020.
4. PBAC: Ravulizumab: Solution concentrate for I.V. infusion 300 mg in 30 mL; Ultomiris®. [Online] Available: https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/batch_2/ravulizumab-solution-concentrate-for-iv-infusion-300-mg 2020.
5. 国立保健医療科学院: 医薬品及び医療機器の費用対効果評価に係る分析結果の記載様式と手引. [Online] Available: https://c2h.niph.go.jp/tools/system/Reporting_Format_Jap.pdf 2019.
6. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee L, Pessoa V, Gualandro S, Fureder W, Ptushkin V, Rottinghaus ST, Volles L, Shafner L *et al*: Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood* 2019, 133(6):530-539.
7. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, Langemeijer S, Wells R, Gonzalez-Fernandez FA, Gaya A, Lee JW, Gutierrez EO, Piatek CI *et al*: Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood* 2019, 133(6):540-549.
8. Ishiyama K, Nakao S, Usuki K, Yonemura Y, Ikezoe T, Uchiyama M, Mori Y, Fukuda T, Okada M, Fujiwara SI *et al*: Results from multinational phase 3 studies of ravulizumab (ALXN1210) versus eculizumab in adults with

- paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: subgroup analysis of Japanese patients. *Int J Hematol* 2020, 112(4):466-476.
9. Peffault de Latour R, Brodsky RA, Ortiz S, Risitano AM, Jang JH, Hillmen P, Kulagin AD, Kulasekararaj AG, Rottinghaus ST, Aguzzi R *et al*: Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of ravulizumab and eculizumab on complement component 5 in adults with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: results of two phase 3 randomised, multicentre studies. *Br J Haematol* 2020, 191(3):476-485.
 10. アレクシオンファーマ合同会社: ラブリズマブに関する費用対効果評価 [第 1.0 版]. 2020.
 11. ユルトミリス® 点滴静注 300mg 添付文書 . [Online] Available: <https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00068175.pdf>.
 12. ソリリス® 点滴静注 300mg 添付文書 . [Online] Available: <https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00058745.pdf>.
 13. アレクシオンファーマ合同会社: 申請資料概要 ラブリズマブ ユルトミリス点滴静注 300mg. [Online] Available: <https://www.pmda.go.jp/drugs/2019/P20190716002/index.html> 2019.
 14. Lloyd A, Gallop K, Ali S, Myren K, Sierra J, Anokhina K, Patriquin C, Hill A, Tomazos I: Preference weights for quality-adjusted life-years estimation for treatments of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in five countries. . *ISPOR 2020, Orlando, FL, USA*. [Online] Available: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/intl2020-3182/101876> 2020.
 15. O'Connell T, Buessing M, Johnson S, Tu L, Thomas SK, Tomazos I: Cost-Utility Analysis of Ravulizumab Compared with Eculizumab in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Pharmacoeconomics* 2020, 38(9):981-994.
 16. OECD: Doctors' consultations Total, Per capita, 2019 or latest available. [Online] Available: <https://data.oecd.org/healthcare/doctors-consultations.htm> 2019.
 17. Nishimura J, Kanakura Y, Ware RE, Shichishima T, Nakakuma H, Ninomiya H, Decastro CM, Hall S, Kanamaru A, Sullivan KM *et al*: Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. *Medicine (Baltimore)* 2004, 83(3):193-207.
 18. Jang JH, Kim JS, Yoon SS, Lee JH, Kim YK, Jo DY, Chung J, Sohn SK, Lee

- JW: Predictive Factors of Mortality in Population of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): Results from a Korean PNH Registry. *J Korean Med Sci* 2016, 31(2):214-221.
19. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, Mitchell LD, Cohen DR, Gregory WM, Hillmen P: Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood* 2011, 117(25):6786-6792.
 20. Coyle D, Cheung MC, Evans GA: Opportunity cost of funding drugs for rare diseases: the cost-effectiveness of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Med Decis Making* 2014, 34(8):1016-1029.