

**トラスツズマブ デルクステカン(エンハーツ点滴静注用)に  
関する追加分析の結果**

HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌

## 【目次】

[略語表].....	3
1. 本資料の位置づけ.....	4
2. 費用対効果の評価 .....	5
2.1 再検討が必要な分析手法やパラメータ.....	5
2.2 追加分析の内容.....	6
2.2.1 比較対照技術の薬価.....	6
【具体的な追加分析の内容】 .....	6
2.2.2 増悪後の QOL 値 .....	8
【具体的な追加分析の内容】 .....	9
3. 分析結果 .....	10
3.1 追加分析の結果.....	10
3.1.1 追加分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比 .....	11
3.1.3 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 ....	13
3.2 分析結果の解釈.....	14
4. 参考文献 .....	15

## **【略語表】**

略語	正式表記
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OS	Overall Survival
PFS	Progression-Free Survival
QALY	Quality-Adjusted Life Year
RCT	Randomized Controlled Trial

## **1. 本資料の位置づけ**

本資料は、トラスツズマブ デルクステカンの「HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者のうち、抗 HER2 療法を実施した、三次治療以降を行う集団」における追加分析結果を示している。

公的分析は、製造販売業者による当該集団に対するトラスツズマブ デルクステカンの追加的有用性の検討結果、並びにこの結果を利用した費用効果分析には大きな不確実性があるため、分析不能と判断した。評価期間中に進行中であった DESTINY-Breast 02[1]を含む RCT の結果に基づき、評価を実施することが妥当と考える。

これに対し本資料は、製造販売業者による追加的有用性の検討結果を仮に採用した場合の追加分析結果を示している。なお、OS 及び PFS は費用効果分析の主要なパラメータであり、トラスツズマブ デルクステカンと比較対照技術であるトラスツズマブ+化学療法の群間差の設定によって、ICER が大きく変動する可能性があることに留意する必要がある。

## **2. 費用対効果の評価**

### **2.1 再検討が必要な分析手法やパラメータ**

- a) 比較対照技術の薬価
- b) 増悪後の QOL 値

## 2.2 追加分析の内容

### 2.2.1 比較対照技術の薬価

表 2-2-1-1 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	135	表 4-20

#### 【報告書等の記述】

基本分析ではすべての薬剤について先発品の薬価を設定した。中央社会保険医療協議会における費用対効果評価のガイドライン[20] に従い、後発品のある薬剤については後発品の薬価を用いた分析も実施した。各薬剤の規格単位ごとの薬価一覧を表 4-20 に示す。

表 4-20. 薬価一覧(一部抜粋)

薬剤	規格単位	先発品 品名	先発品 薬価(円)
トラスツズマブ デルクステカン	100 mg 1 瓶	エンハーツ点滴静注用 100 mg	165,074
トラスツズマブ	60 mg 1 瓶 (溶解液付)	ハーセプチン注射用 60	18,307
	150 mg 1 瓶 (溶解液付)	ハーセプチン注射用 150	42,543
ビノレルビン	10 mg 1 mL 1 瓶	ナベルビン注 10	4,164
	40 mg 4 mL 1 瓶	ナベルビン注 40	14,748

#### 【具体的な追加分析の内容】

「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。したがって、該当する薬剤について表 2-2-1-2 に示す薬価[2]を使用して分析を実施した。

表 2-2-1-2 追加分析実施時点の最新の薬価一覧[2]

薬剤	規格単位	先発品 品名	先発品 薬価(円)
トラスツズマブ デルクステカン	100 mg 1 瓶	エンハーツ点滴静注用 100 mg	165,074
トラスツズマブ	60 mg 1 瓶 (溶解液付)	ハーセプチン注射用 60	16,736
	150 mg 1 瓶 (溶解液付)	ハーセプチン注射用 150	38,639
ビノレルビン	10 mg 1 mL 1 瓶	ナベルビン注 10	3,886
	40 mg 4 mL 1 瓶	ナベルビン注 40	13,794

## 2.2.2 増悪後の QOL 値

表 2-2-2-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.2	132-134	

### 【報告書等の記述】

各健康状態のQOL値については、NICEのT-DM1の評価[59] 及びベバシズマブ+カペシタビンの評価[62] に用いられているLloydらの報告の方法を用いて推定した[60]。

Lloydらは、英国の一般集団100名を対象にStandard Gamble (SG)法により転移性乳癌患者の18の健康状態(「stable」と「Treatment response」の各状態においてAEなし、好中球減少症、口内炎、下痢又は嘔吐、疲労、手足症候群(Grade 3あるいは4)、脱毛のAEがある場合の14の健康状態に、病勢進行(Disease progression)の状態、「完全な健康状態」、「最悪な状態」、「回答者自身の現在の状態」を加えた18の健康状態)について調査を実施し、混合モデルにより各健康状態のQOL値の以下推定式を構築した(表4-17)。

$$\frac{\exp(\text{sum\_coefficients})}{1 + \exp(\text{sum\_coefficients})}$$

表 4-17. Lloydら混合モデルの結果(Lloydらの報告中 Table 2[60] 抜粋)

Parameter	Parameter estimate	standard error	degrees of freedom	t-value	P-value
Intercept	0.008871	0.3196	97	0.03	0.9779
Age	0.0239	0.006946	862	3.44	0.0006
Treatment response	0.4063	0.05521	862	7.36	<0.0001
Disease progression	-1.1477	0.1031	862	-11.14	<0.0001
Febrile neutropenia	-0.6603	0.08501	862	-7.77	<0.0001
Diarrhoea and vomiting	-0.4629	0.09929	862	-4.66	<0.0001
Hand-foot syndrome	-0.5184	0.09929	862	-5.22	<0.0001
Stomatitis	-0.6634	0.09929	862	-6.68	<0.0001
Fatigue	-0.5142	0.09929	862	-5.18	<0.0001
Hair loss	-0.5086	0.09929	862	-5.12	<0.0001

「Progressed」の健康状態(Treatment response, 0; Disease progression, 1)におけるQOL 値をLloydらの推定式から

$$\frac{\exp(0.008871 + 0.0239 \times 57.5 - 1.1477)}{1 + \exp(0.008871 + 0.0239 \times 57.5 - 1.1477)} = 0.559$$

とした。



### 【具体的な追加分析の内容】

製造販売業者が参照した Lloyd らの報告[3]は、仮想的なシナリオを一般人に提示して回答を得たものであるが、「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、「対象者本人から QOL 値を得ることが困難な場合などに」限定的に用いることができるとされている。

また、製造販売業者が引用している NICE の評価[4, 5]では、Lloyd らの報告[3]は一次治療又は二次治療の分析に用いられている。

さらに、Shiroiwa らの日本人転移性乳癌患者を対象とした RCT(タキサン又は S-1 群に割付け)の報告[6]によると、EQ-5D で測定された QOL 値は表 2-2-2-2 の通りである。これらの値に比較すると、増悪後の QOL 値 0.559 は過少な推計値である。

表 2-2-2-2 Shiroiwa らによる RCT で報告されている QOL 値[6]

	QOL 値
① 一次治療開始～死亡	0.741(タキサン群) 0.748(S-1 群)
② 一次治療開始～増悪	0.781(タキサン群) 0.811(S-1 群)
③ 一次治療増悪後～	0.721
④ 死亡前 6-12 か月	0.713
⑤ 死亡前 0-6 か月	0.621

本分析対象集団は三次治療以降を実施する集団であるため、増悪後(四次治療以降)の QOL 値として③、④、⑤又は④と⑤を平均した値(0.667)がより妥当であると考えられる。そこで、それぞれの QOL 値で追加分析を実施した。

### **3. 分析結果**

#### **3.1 追加分析の結果**

・実施した分析

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li><input checked="" type="checkbox"/> 費用効果分析(増分費用効果比を算出する)</li><li><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)</li><li><input type="checkbox"/> その他( )</li></ul> |
|--|

### 3.1.1 追加分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比

製造販売業者による基本分析の結果及び追加分析の結果を表 3-1-1-1、3-1-1-2、3-1-1-3、3-1-1-4 に示す。追加分析の結果、トラスツズマブ デルクステカンの ICER はいずれも 750 万円/QALY を超過した。

**表 3-1-1-1 製造販売業者による基本分析の結果**

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
トラスツズマブ デルクステカン	3.039	1.110	22,790,377	8,017,438	7,224,136
トラスツズマブ+ ビノレルビン	1.929		14,772,939		

**表 3-1-1-2 追加分析の結果(増悪後の QOL 値を 0.721 としたとき)**

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
トラスツズマブ デルクステカン	3.297	0.987	22,790,377	8,141,504	8,251,280
トラスツズマブ+ ビノレルビン	2.310		14,648,872		

**表 3-1-1-2 追加分析の結果(増悪後の QOL 値を 0.713 としたとき)**

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
トラスツズマブ デルクステカン	3.284	0.993	22,790,377	8,141,504	8,200,876
トラスツズマブ+ ビノレルビン	2.291		14,648,872		

**表 3-1-1-3 追加分析の結果(増悪後の QOL 値を 0.621 としたとき)**

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
トラスツズマブ デルクステカン	3.138	1.062	22,790,377	8,141,504	7,662,594
トラスツズマブ+ ビノレルビン	2.076		14,648,872		

**表 3-1-1-4 追加分析の結果(増悪後の QOL 値を 0.667 としたとき)**

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
トラスツズマブ デルクステカン	3.211	1.028	22,790,377	8,141,504	7,922,603
トラスツズマブ+ ビノレルビン	2.183		14,648,872		

### 3.1.3 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

#### <増悪後の治療(四次治療以降)の実施割合及び期間について>

製造販売業者の分析では、三次治療で増悪した患者の内 ■■■■ が四次治療を死亡するまで全員実施され続け、薬剤費が発生する設定となっている。比較対照群では、評価対象群に比較して増悪の健康状態に移行する患者が多いため、表 3-1-3-1 の通り増悪においてより多くの薬剤費が発生し、総費用の群間差を縮小している。しかし、四次治療以降を実施し続ける患者の割合や期間が設定よりも小さい/短い場合は薬剤費の群間差が縮小すると考えられる。その場合、総費用の群間差としては拡大するため、ICER は推計された値より大きくなることに留意する必要がある。

表 3-1-3-1 製造販売業者の基本分析における健康状態別費用

健康状態	分析対象技術(円) [A]	比較対照技術(円) [B]	費用の群間差(円) [A-B]
Progression-free on treatment	12,787,203	2,131,258	+10,655,946
Progression-free off treatment	975,597	80,099	+895,498
Progressed	7,249,444	10,741,915	-3,492,472
Death	1,778,132	1,819,667	-41,534
Total	22,790,377	14,772,939	8,017,438

### 3.2 分析結果の解釈

トラスツズマブ デルクステカンの追加分析の結果の解釈を、表 3-2-1 の通り要約する。

表 3-2-1 分析結果の解釈

分析対象集団	HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者のうち、抗 HER2 療法を実施した、三次治療以降を行う集団
比較対照技術	トラスツズマブ+化学療法※ (※)化学療法については、当該分析対象集団に対し、トラスツズマブと組み合わせて一般的に使用されることのあるもののうち、体表面積等を考慮し最も安価なものとする。
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"/> 200 万円未満 <input type="checkbox"/> 200 万円以上(200 万円以上)かつ 500 万円未満(750 万円未満) <input checked="" type="checkbox"/> 500 万円以上(750 万円以上)かつ 750 万円未満(1125 万円未満) <input type="checkbox"/> 750 万円以上(1125 万円以上)かつ 1000 万円未満(1500 万円未満) <input type="checkbox"/> 1000 万円以上(1500 万円以上) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い <input type="checkbox"/> その他( )
そのように判断した理由	費用効果分析による追加分析の結果、トラスツズマブ+ビノレルビンと比較したときの ICER が、いずれも 750 万円/QALY 以上 1,125 万円/QALY 未満の値であったため。

#### **4. 参考文献**

1. Daiichi Sankyo Inc. DS-8201a in Pre-treated HER2 Breast Cancer That Cannot be Surgically Removed or Has Spread [DESTINY-Breast02] 2018 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03523585>].
2. 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 2021 [Available from: <https://www.mhlw.go.jp/topics/2021/04/tp20210401-01.html>].
3. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. Br J Cancer. 2006;95(6):683-90.
4. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Technology appraisal guidance [TA458]. Trastuzumab emtansine for treating HER2-positive advanced breast cancer after trastuzumab and a taxane. 2017 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta458>].
5. National Institute for Health and Care Excellence. Bevacizumab in combination with capecitabine for the first-line treatment of metastatic breast cancer. 2012 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta263>].
6. Shiroya T, Fukuda T, Shimosuma K, Mouri M, Hagiwara Y, Doihara H, et al. Long-term health status as measured by EQ-5D among patients with metastatic breast cancer: comparison of first-line oral S-1 and taxane therapies in the randomized phase III SELECT BC trial. Qual Life Res. 2017;26(2):445-53.