

【ダラツムマブ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ

(ダラキューロ配合皮下注)】

に関する公的分析の結果

多発性骨髄腫

[第 1.0 版 2022 年 9 月 22 日]

[第 2.0 版 2022 年 12 月 23 日]

【目次】

| | |
|---|----|
| [略語表]..... | 5 |
| [レジメン名表] | 6 |
| 0. 分析枠組み..... | 7 |
| 1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果 | 8 |
| 1.1 評価結果の概要 | 8 |
| 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 | 12 |
| 1.3 公的分析における参考事項 | 12 |
| 2. 追加的有用性の評価..... | 13 |
| 2.1 公的分析におけるシステムティックレビュー | 13 |
| 2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション | 13 |
| 2.1.2 実施の流れ..... | 13 |
| 2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準..... | 13 |
| 2.1.4 使用したデータベース | 14 |
| 2.1.5 使用した検索式 | 14 |
| 2.1.6 検索結果 | 18 |
| 2.1.7 臨床試験の概要 | 20 |
| 2.2 製造販売業者によるシステムティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概要 | 23 |
| 【製造販売業者の提出資料(システムティックレビュー)に対するレビュー結果】..... | 25 |
| 2.3 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 | 26 |
| 2.4 追加的有用性の有無に関する評価 | 26 |
| 【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】 | 28 |
| 3. 費用対効果の評価 | 29 |
| 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..... | 29 |
| 3.1.1 製造販売業者による費用最小化分析の概要 | 29 |
| 3.1.2 製造販売業者による費用最小化分析に対する見解..... | 31 |
| 3.1.2.1 初回投与時の入院期間について..... | 31 |
| 3.1.2.2 包括支払いでの費用算出について | 31 |
| 3.1.3 製造販売業者によるその他の分析の概要 | 32 |
| 3.1.4 製造販売業者によるその他の分析に対する見解..... | 34 |
| 3.1.4.1 初回投与時の入院期間及び包括支払いでの費用算出について..... | 34 |
| 3.1.4.2 QOL 値について..... | 34 |
| 3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無 | 35 |
| 3.3 実施が必要な再分析の概要 | 36 |
| 3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの) | |

| | |
|---|----|
| | 36 |
| 3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.1 以外のもの)..... | 36 |
| 3.3.3 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの) | 36 |
| 3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容..... | 37 |
| 3.4.1 最新の診療報酬点数・薬価について..... | 37 |
| 【具体的な再分析の内容】..... | 37 |
| 3.4.2 初回投与時の入院期間について..... | 39 |
| 【具体的な再分析の内容】..... | 39 |
| 3.4.3 包括払いでの費用算出について..... | 40 |
| 【具体的な再分析の内容】..... | 40 |
| 3.5 3.4 以外に検討が必要な点における再分析の内容..... | 41 |
| 3.5.1 併用薬について..... | 41 |
| 【具体的な再分析の内容】..... | 42 |
| 3.6 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容..... | 43 |
| 3.6.1 最新の診療報酬点数・薬価について..... | 43 |
| 【具体的な再分析の内容】..... | 43 |
| 3.6.2 初回投与時の入院期間について..... | 45 |
| 3.6.3 包括払いでの費用算出について..... | 45 |
| 4. 分析結果..... | 46 |
| 4.1 再分析における基本分析の結果..... | 46 |
| 4.1.1 再分析における基本分析の増分費用(費用最小化分析)..... | 46 |
| 4.1.2 再分析における増分費用の推移..... | 47 |
| 4.1.3 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..... | 47 |
| 4.2 再分析における感度分析の結果..... | 48 |
| 4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果..... | 49 |
| 4.3.1 ダラザレックス点滴静注と比較した分析結果..... | 49 |
| 4.3.2 DVd と Vd を比較した分析結果..... | 50 |
| 4.3.3 DRd と Rd を比較した分析結果..... | 51 |
| 4.4 分析結果の解釈..... | 53 |
| 4.5 価格調整率の重み..... | 53 |
| 4.5.1 製造販売業者の推計..... | 53 |
| 4.5.2 公的分析の推計..... | 53 |
| 5. 参考文献..... | 55 |

【略語表】

| 略語 | 正式表記 |
|----------|---|
| AE | Adverse event |
| ASMR | Amelioration du Service Médical Rendu |
| CADTH | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health |
| CI | Confidence interval |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group |
| FEV | Forced Expiratory Volume |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| HR | Hazard ratio |
| ICER | Incremental Cost-Effectiveness Ratio |
| IMWG | International Myeloma Working Group |
| IRR | Infusion-related reactions |
| IV | Intravenous |
| IQWiG | Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| MM | Multiple myeloma |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Network |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| ORR | Objective Response Rate |
| OS | Overall survival |
| PBAC | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee |
| PFS | Progression-free survival |
| RCT | Randomized Controlled Trial |
| RRMM | Relapsed refractory multiple myeloma |
| SC | Subcutaneous |
| TIE NDMM | Transplant ineligible newly diagnosed multiple myeloma |
| QALY | Quality-Adjusted Life Year |
| QOL | Quality of Life |
| SMC | Scottish Medicines Agency |
| SMR | Service Médical Rendu |

【レジメン名表】

| 略語 | レジメン |
|------|--|
| DRd | Daratumumab + Lenalidomide + Dexamethasone (ダラツムマブ+レナリドミド+デキサメタゾン) |
| DVd | Daratumumab + Bortezomib + Dexamethasone (ダラツムマブ+ボルテゾミブ+デキサメタゾン) |
| DVMP | Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednisone (ダラツムマブ+ボルテゾミブ+メルファラン+プレドニゾン) |
| Rd | Lenalidomide + Dexamethasone (レナリドミド+デキサメタゾン) |
| Vd | Bortezomib + Dexamethasone (ボルテゾミブ+デキサメタゾン) |

注：製造販売業者と公的分析の結果の比較を容易にするため、レジメン名の表記は製造販売業者の報告書の表記に従った。

0. 分析枠組み

対象品目名は「ダラキューロ配合皮下注」で、製造販売業者名はヤンセンファーマ株式会社である。ダラキューロは多発性骨髄腫患者を対象とした治療薬であり、2021年5月12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。市場規模予測は370億円で、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。分析枠組みは、2021年8月27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 評価対象技術に関する分析枠組みの概要

| | |
|--------------------------------|--|
| 分析対象集団（複数可） | 造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫及び再発又は難治性の多発性骨髄腫 |
| 比較対照技術名 | ダラザレックス |
| 比較対照技術を選定した理由 | <p>・ダラキューロとダラザレックスの添付文書上の効能又は効果、投与間隔は同一であることから、ダラザレックスが比較対照技術として適切であると考え。</p> <p>・また、NCCN ガイドラインにおいても、ダラキューロはすべてのダラムマブ治療レジメンにおいて、ダラザレックスと区別されていない。</p> |
| 「公的医療の立場」以外の分析の有無 | 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 |
| その他 | <p>感度分析として、以下のシナリオ分析を実施する。</p> <p>分析対象集団</p> <ul style="list-style-type: none"> ・再発・難治の2次治療以降の患者 <p>比較対照技術</p> <ul style="list-style-type: none"> ・最も費用対効果のよい治療法 |

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、イギリス、フランス、ドイツ、カナダ、オーストラリアの医療技術評価機関におけるダラキューロ配合皮下注の評価結果を報告した。公的分析では、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と費用対効果評価の結果の有無は、表 1-1-1、1-1-2 に要約した。

次に、公的分析は、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を要約し、製造販売業者の報告内容との比較を行った。

表 1-1-1 主要国における評価の一覧表

| 国名 | 機関名 | 評価結果 | |
|---------|-------|--|--|
| | | 製造販売業者 | 公的分析 |
| イギリス | NICE | その他 (██████████ ██████████) | 評価なし |
| | SMC | 推奨 (Based on Abbreviated submission. Reimbursed in previously recommended regimen for Dara IV) | 左記に同じ[1-3] |
| フランス | HAS | ・ SMR: Important ・ ASMR: V (vs DARA IV) ・ 効率性評価: 不要 | ・ SMR: Important[4] ・ ASMR: V (vs DARA IV)[4] |
| ドイツ | IQWiG | その他 (██████████ ██████████) | 評価なし |
| カナダ | CADTH | その他 (██████████ ██████████) | 評価なし |
| オーストラリア | PBAC | 推奨 (Based on a cost minimization basis with Dara IV) | 左記に同じ[5] |

表 1-1-2 各国における費用対効果評価実施の有無

| 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 | なし | 左記に同じ |

| | | | |
|---------|-------|---|-------|
| | SMC | あり(Based on Abbreviated submission. Reimbursed in previously recommended regimen for Dara IV)(効率性評価:不要) | なし |
| フランス | HAS | あり(効率性評価:不要) | なし |
| カナダ | CADTH | なし | 左記に同じ |
| オーストラリア | PBAC | あり(費用最小化分析) | 左記に同じ |

表 1-1-3 オーストラリア(PBAC)における費用対効果評価結果の詳細

| | | |
|--------------------|---|--|
| | 製造販売業者 | 公的分析 |
| 国名 | オーストラリア | |
| 機関名 | PBAC | |
| 評価結果の URL など | https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-07/files/daratumumab-psd-july-2021.pdf | |
| 評価対象技術 | Dara SC | ダラキューロ配合皮下注 |
| 評価結果 | 推奨 | 推奨 |
| 条件付き推奨の場合は、その条件の詳細 | PBAC は、Dara SC が Dara IV に対して確立されている既存の構成に追加されることが妥当であると判断した。 | 該当なし |
| 評価対象疾患 | RRMM 多発性骨髄腫; 1 種類以上の前治療ののちに再発又は難治性となった患者(すなわち、2nd line の MM 患者)。 | 多発性骨髄腫; 1 種類以上の前治療ののちに再発又は難治性となった患者(すなわち、2nd line の MM 患者) |
| 使用方法 | Dara IV が使用されているすべての適応症のレジメンに対して; | 疾病の進行又は治療制限毒性があるまで、最初の 3 サ |

| | | |
|---------------------|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ・ 1 種類以上の前治療歴を有する MM 患者の治療を目的とした Rd 併用療法又は Vd 併用療法 ・ プロテアソーム阻害薬 (PI) 及び免疫調節薬を含む 3 レジメン以上の前治療歴を有する、又は PI 及び免疫調節薬の両方に難治性の MM 患者への単剤療法 ・ VMP との併用で、新規に MM と診断され、自家幹細胞移植 (ASCT) に不適格な患者の治療 | <p>サイクルは 1 週間間隔 (各サイクルは 3 週間)、4 サイクルから 8 サイクルは 3 週間間隔 (各サイクルは 3 週間)、9 サイクル以降は 4 週間間隔 (各サイクルは 4 週間) で投与。</p> |
| 比較対照 | Dara IV | ダラザレックス点滴静注 |
| <p>主要な増分費用効果比の値</p> | <p>Dara IV を比較対照とした費用最小化分析の結果に基づき薬価が算定された。申請者は年間コストをベースとした費用最小化分析を実施し、PBAC はそれを合理的であるとみなした。分析の中で Dara SC の平均投与期間は ████████、Dara IV の平均投与期間は ████████ と設定された。PBAC はスケジュール間のマークアップの違いにより若干の違いはあるものの、Dara SC は Dara IV と比較して本質的にコスト中立であるとした。この勧告を行うにあたり、PBAC は Dara SC が生活の質の改善及び利便性において Dara IV と比較して優れているという消費者の意見に同意した。</p> | <p>詳細な分析結果は非公表。</p> <p>PBAC はスケジュール間のマークアップの違いにより若干の違いはあるものの、ダラキューロ配合皮下注はダラザレックス点滴静注と比較して本質的にコスト中立であるとした。</p> |

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

諸外国の医療技術評価機関における分析対象技術の評価についてのレビューの結果、製造販売業者の報告内容は下記の点を除き、おおむね妥当なものであった。

- 製造販売業者は PBAC における主要な増分費用効果比の値の中で、「分析の中で Dara SC の平均投与期間は 6.7 カ月、Dara IV の平均投与期間は 6.9 カ月、と設定された」と記載しているが、PBAC の報告書ではこの値は Trial dose and duration の Mean duration として記載されており、費用最小化分析での Mean duration には Not reported と記載されている。

1.3 公的分析における参考事項

諸外国の医療技術評価機関における指摘事項等を検討し、公的分析の参考となりうるものを以下に整理した。

<PBAC>[5]

- COLUMBA 試験に基づくダラキューロ配合皮下注はダラザレックス点滴静注に対して有効性の観点で非劣性という主張は妥当である。
- COLUMBA 試験に基づくダラキューロ配合皮下注はダラザレックス点滴静注に対して安全性の観点で非劣性という主張は妥当である。
- ダラキューロ配合皮下注とダラザレックス点滴静注の評価を費用最小化分析に基づいて行うことは妥当である。

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、ダラキューロ配合皮下注の追加的有用性を検討するために、表 2-1-1 に示すリサーチクエスションに基づく RCT のシステマティックレビューを実施した。

対象集団は、多発性骨髄腫の患者とし、介入はダラキューロ配合皮下注(ダラツムマブ SC)、比較対照はダラザレックス点滴静注(ダラツムマブ IV)と設定した。アウトカムは、ORR、OS、PFS とした。検索期間は 2022 年 5 月 14 日までの全期間とした。

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

| 項目 | 内容 |
|---------|---|
| 対象集団 | 多発性骨髄腫 |
| 介入/比較対照 | ダラキューロ配合皮下注(ダラツムマブ SC)/ダラザレックス点滴静注(ダラツムマブ IV) |
| アウトカム | ORR、PFS、OS |
| 研究デザイン | RCT |
| 文献検索期間 | 2022 年 5 月 14 日までの全期間 |

2.1.2 実施の流れ

公的分析は、ダラキューロ配合皮下注の追加的有用性の評価にあたり、システマティックレビューを実施した。医学情報サービス・文献検索の専門家が、リサーチクエスションに基づいて検索式を構築し、所定のデータベースを用いた検索を実施した。検索は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文献及び RCT を特定する作業から成り、2 名の独立したレビューアーにより盲検下で実施された。文献の採否は事前に設定した適格基準(表 2-1-3)にしたがって判定した。文献の採否において生じたレビューアー間の判定結果の不一致等は、両者の協議及び第三者の評価により解消された。特定された RCT の概要を要約し、表 2-1-7 に結果をまとめた。

2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準

システマティックレビューの主な適格基準を以下に示す。

表 2-1-3 適格基準

| | | |
|---------|--|------------------------------------|
| | 組み入れ基準 | 除外基準 |
| 対象集団 | ● 多発性骨髄腫 | — |
| 介入/比較対照 | ● ダラキューロ配合皮下注(ダラツムマブ SC)が介入群の研究 ● ダラザレックス点滴静注(ダラツムマブ IV)が比較対照群の研究 | — |
| アウトカム | ● アウトカムに ORR、PFS 又は OS が含まれる研究 | — |
| 研究デザイン | ● RCT | ● 単群試験又は比較対照群が設定されていない研究 ● 観察研究 |
| 文献の種類 | — | ● 学会抄録 |
| 言語 | ● 日本語又は英語で記述された研究 | |

2.1.4 使用したデータベース

対象研究の収集には、下記のデータベースを使用した。

- MEDLINE
- Embase
- Cochrane Library: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- 医中誌 web

2.1.5 使用した検索式

公的分析が実施したシステマティックレビューにおいて、各データベースの検索で使用した検索式を表 2-1-5-1 から表 2-1-5-4 に示す。

表 2-1-5-1 MEDLINE via Ovid で用いた検索式

検索日:2022年5月14日

| 通番 | 検索式 | 結果数 |
|----|--------------------------------------|--------|
| #1 | exp multiple myeloma/ | 45,470 |
| #2 | (multiple ADJ5 myeloma\$3).ab,ti,kf. | 42,818 |
| #3 | myeloma-multiple.ab,ti,kf. | 70 |
| #4 | MM.ti. | 7,660 |

| | | |
|-----|---|------------|
| #5 | (Kahler\$2 ADJ5 disease).ab,ti,kf. | 238 |
| #6 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 | 65,043 |
| #7 | (daratumumab OR JNJ?54767414 OR "JNJ 54767414" OR "945721-28-8" OR L01XC24 OR 4Z63YK6E0E).ab,ti,kf. OR 945721-28-8.rn. | 1,126 |
| #8 | exp "injections, subcutaneous"/ OR exp "injections, intravenous"/ OR (subcutaneous OR intravenous).ab,ti,kf. | 509,212 |
| #9 | 7 AND 8 | 87 |
| #10 | (DARA?SC OR "DARA SC" OR Darzquro OR DARA?IV OR "DARA IV" OR Darzalex).ab,ti,kf. | 31 |
| #11 | #9 OR #10 | 101 |
| #12 | exp "clinical trials as topic"/ | 373,921 |
| #13 | "clinical trial".pt. | 535,007 |
| #14 | ((randomized OR randomised) adj5 trial\$).ab,ti,kf. | 455,776 |
| #15 | rct\$.ab,ti,kf. | 65,226 |
| #16 | "random allocation"/ | 106,847 |
| #17 | (random OR randomized OR randomised OR randomly OR randomization OR randomisation).ab,ti,kf. | 1,313,729 |
| #18 | (pragmatic ADJ5 trial\$).ab,ti,kf. | 5,970 |
| #19 | (clinical ADJ5 trial\$).ab,ti,kf. | 464,258 |
| #20 | trial\$.ti. | 348,245 |
| #21 | placebo\$.ab,ti,kf. | 236,399 |
| #22 | #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 | 2,229,274 |
| #23 | animals/ NOT humans/ | 4,972,655 |
| #24 | (exp animal/ OR nonhuman/) NOT exp human/ | 5,006,350 |
| #25 | ("case report" OR "meta data" OR review OR "scientific integrity review" OR "systematic review" OR editorial OR letter).pt. | 4,828,051 |
| #26 | #23 OR #24 OR #25 | 9,621,674 |
| #27 | #22 NOT #26 | 1,629,199 |
| #28 | (japanese OR english).lg. | 29,734,011 |
| #29 | #6 AND #11 AND #27 AND #28 | 19 |

表 2-1-5-2 Embase で用いた検索式

検索日:2022年5月14日

| 通番 | 検索式 | 結果数 |
|-----|---|-----------|
| #1 | 'multiple myeloma'/de | 93,316 |
| #2 | (multiple NEAR/5 myeloma*):ab,ti | 75,046 |
| #3 | mm:ti | 11,657 |
| #4 | (kahler* NEXT/5 disease):ab,ti | 267 |
| #5 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 | 111,170 |
| #6 | 'daratumumab'/exp OR 'daratumumab plus hyaluronidase'/exp | 4,846 |
| #7 | daratumumab:ab,ti OR jnj?54767414:ab,ti OR 'jnj 54767414':ab,ti OR '945721-28-8':ab,ti OR l01xc24:ab,ti OR 4z63yk6e0e:ab,ti | 3,404 |
| #8 | #6 OR #7 | 5,018 |
| #9 | 'subcutaneous drug administration'/exp OR 'intravenous drug administration'/exp OR subcutaneous:ab,ti OR intravenous:ab,ti | 963,635 |
| #10 | #8 AND #9 | 428 |
| #11 | dara?sc:ab,ti OR 'dara sc':ab,ti OR darzquro:ab,ti OR dara?iv:ab,ti OR 'dara iv':ab,ti OR darzalex:ab,ti | 132 |
| #12 | #10 OR #11 | 479 |
| #13 | 'clinical trial (topic)'/exp | 389,305 |
| #14 | 'randomized controlled trial'/exp | 711,424 |
| #15 | ((randomized OR randomised) NEXT/5 (trial OR trials)):ab,ti | 605,269 |
| #16 | rct:ab,ti OR rcts:ab,ti | 94,734 |
| #17 | 'randomization'/exp | 94,099 |
| #18 | random:ab,ti OR randomized:ab,ti OR randomised:ab,ti OR randomly:ab,ti OR randomization:ab,ti OR randomisation:ab,ti | 1,779,338 |
| #19 | (pragmatic NEXT/5 (trial OR trials)):ab,ti | 7,116 |
| #20 | (clinical NEXT/5 (trial OR trials)):ab,ti | 640,681 |
| #21 | trial:ti | 364,281 |

| | | |
|-----|--|------------|
| #22 | placebo:ab,ti | 341,259 |
| #23 | #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 | 2,661,538 |
| #24 | 'animals'/de NOT 'humans'/de | 1,568,556 |
| #25 | ('animal'/exp OR 'nonhuman'/de) NOT 'human'/exp | 7,422,648 |
| #26 | 'case study'/de OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de | 1,326,563 |
| #27 | 'meta analysis'/it OR chapter/it OR review/it OR 'conference review'/it OR editorial/it OR letter/it OR note/it OR 'animal model'/it | 5,795,652 |
| #28 | #24 OR #25 OR #26 OR #27 | 12,981,080 |
| #29 | #23 NOT #28 | 1,972,270 |
| #30 | japanese:la OR english:la | 35,449,799 |
| #31 | #5 AND #12 AND #29 AND #30 | 160 |

表 2-1-5-3 CENTRAL で用いた検索式

検索日:2022年5月14日

| 通番 | 検索式 | 結果数 |
|-----|--|---------|
| #1 | [mh ^"multiple myeloma"] | 1,762 |
| #2 | (multiple NEAR/5 myeloma*):ab,ti,kw | 5,647 |
| #3 | MM:ab,ti,kw | 80,656 |
| #4 | (Kahler* NEAR/5 disease):ab,ti,kw | 7 |
| #5 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 | 84,265 |
| #6 | (daratumumab OR JNJ-54767414 OR JNJ54767414 OR "JNJ 54767414" OR "945721-28-8" OR L01XC24 OR 4Z63YK6E0E):ab,ti,kw | 492 |
| #7 | [mh ^"injections, subcutaneous"] OR [mh "injections, intravenous"] OR (subcutaneous OR intravenous):ab,ti,kw | 117,092 |
| #8 | #6 AND #7 | 106 |
| #9 | (DARA-SC OR DARASC OR "DARA SC" OR Darzquero OR DARA-IV OR DARAIV OR "DARA IV" OR Darzalex):ab,ti,kw | 55 |
| #10 | #8 OR #9 | 131 |
| #11 | [mh "clinical trials as topic"] | 48,660 |
| #12 | [mh "randomized controlled trial"] | 119 |
| #13 | ("randomized-controlled trial"):pt OR ("pragmatic clinical trial"):pt | 549,795 |
| #14 | ((randomized OR randomised) NEXT/5 (trial OR trials)):ab,ti,kw | 725,690 |

| | | |
|-----|---|-----------|
| #15 | rct:ab,ti,kw OR rcts:ab,ti,kw | 38,765 |
| #16 | [mh "random allocation"] | 20,672 |
| #17 | (random OR randomized OR randomised OR randomly OR randomization OR randomisation):ab,ti,kw | 1,134,377 |
| #18 | (pragmatic NEXT/5 (trial OR trials)):ab,ti,kw | 6,786 |
| #19 | ("clinical trial" OR "clinical trials"):ab,ti,kw | 468,112 |
| #20 | trial:ti | 359,429 |
| #21 | placebo:ab,ti,kw | 332,822 |
| #22 | #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 | 1,391,840 |
| #23 | [mh ^animals] NOT [mh ^humans] | 4 |
| #24 | ([mh animal] OR [mh ^nonhuman]) NOT [mh human] | 33 |
| #25 | ("meta analysis" OR "conference review" OR editorial OR letter):pt | 17,602 |
| #26 | #23 OR #24 OR #25 | 17,635 |
| #27 | #22 NOT #26 | 1,375,675 |
| #28 | #5 AND #10 AND #27 | 107 |

表 2-1-5-4 医中誌 Web で用いた検索式

検索日:2022年5月14日

| 通番 | 検索式 | 結果数 |
|----|---|-----|
| #1 | daratumumab/TH | 391 |
| #2 | daratumumab/TA OR ダラツムマブ/TA | 286 |
| #3 | DARA-SC/TA OR DARASC/TA OR "DARA SC"/TA OR Darzquro/TA OR ダラキューロ/TA OR DARA-IV/TA OR DARAIV/TA OR "DARA IV"/TA OR Darzalex/TA OR ダラザレックス/TA | 14 |
| #4 | #1 OR #2 OR #3 | 434 |

2.1.6 検索結果

システマティックレビューの結果は、PRISMA フローチャートを参考に図 2-1-6 の通り要約された。

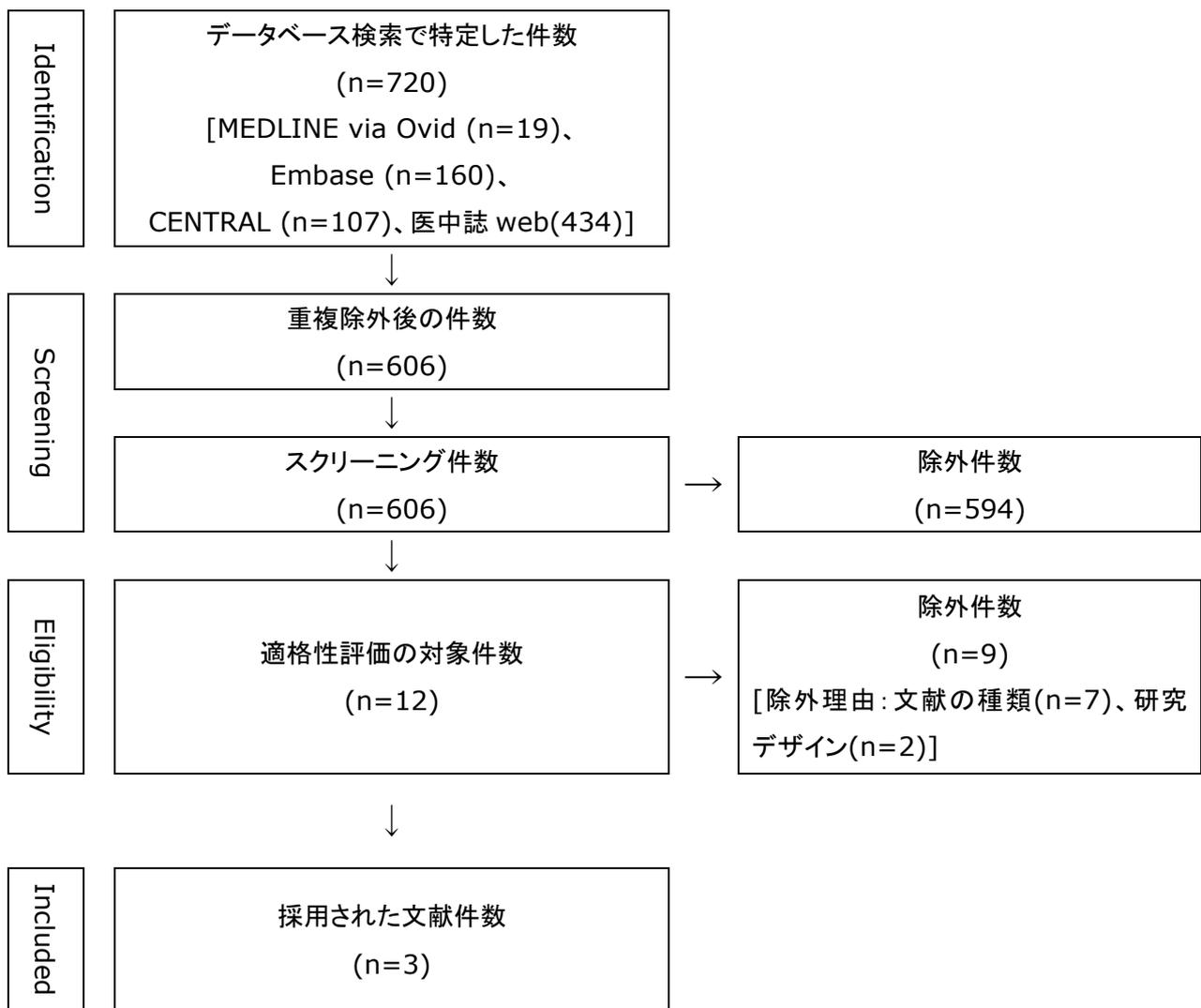


図 2-1-6 PRISMA フローチャート

システマティックレビューの結果、ダラキューロ配合皮下注とダラザレックス点滴静注を直接比較した COLUMBA 試験が確認された。公的分析のシステマティックレビューで特定された文献については以下の通りである。

公的分析のシステマティックレビューで特定された 3 件の文献リスト

<製造販売業者と公的分析がともに特定した 2 件の文献リスト>

1. Mateos M-V, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, et al. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. The Lancet Haematology. 2020;7(5):e370-e80.[6]

2. Iida S, Ishikawa T, Min CK, Kim K, Yeh SP, Usmani SZ, et al. Subcutaneous daratumumab in Asian patients with heavily pretreated multiple myeloma: subgroup analyses of the noninferiority, phase 3 COLUMBA study. *Annals of Hematology*. 2021;100(4):1065-77.[7]

<製造販売業者が特定した文献以外で、公的分析が特定した1件の文献リスト>

3. Usmani SZ, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, et al. Final analysis of the phase 3 non-inferiority COLUMBA study of subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Haematologica*. 2022.[8]

2.1.7 臨床試験の概要

公的分析のシステマティックレビューで特定された COLUMBA 試験の概要を表 2-1-7-1 に示す。

表 2-1-7 臨床試験の概要(COLUMBA 試験)

| 試験名 | COLUMBA 試験[6-8] |
|------|---|
| 書誌情報 | <ul style="list-style-type: none"> ● Mateos M-V, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, et al. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. <i>The Lancet Haematology</i>. 2020;7(5):e370-e80. ● Iida S, Ishikawa T, Min CK, Kim K, Yeh SP, Usmani SZ, et al. Subcutaneous daratumumab in Asian patients with heavily pretreated multiple myeloma: subgroup analyses of the noninferiority, phase 3 COLUMBA study. <i>Annals of Hematology</i>. 2021;100(4):1065-77. ● Usmani SZ, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, et al. Final analysis of the phase 3 non-inferiority COLUMBA study of |

| | |
|-----------|--|
| | subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Haematologica. 2022. |
| 臨床試験登録情報 | NCT03277105 |
| 試験を実施した場所 | 18 か国 147 施設 |
| 試験の登録期間 | 2017 年 10 月 31 日～2018 年 12 月 27 日 |
| 対象集団 | 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 |
| 主な組み入れ基準 | <ul style="list-style-type: none"> ● 18 歳以上 ● IMWG 診断基準で多発性骨髄腫との診断 ● ECOG Performance status score が 2 以下 ● 少なくとも 3 回のプロテアソーム阻害薬かつ免疫調整薬を含む治療歴があるか、プロテアソーム阻害薬かつ免疫調整薬の両剤に難治性 ● 少なくとも 1 つの前治療レジメンに奏効を有する ● 適切な臓器機能を有する ● 少なくとも初回治療の前 4 週間までに 2 種類の避妊法を使用することに同意する妊娠可能な女性 ● ランダム化の前 2 週間以内に妊娠検査で陰性 |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> ● ダラツムマブ又は他の anti-CD38 治療の治療歴がある ● ランダム化の前 2 週以内、または半減期 5 倍以内のいずれか長い方の骨髄腫に対する治療歴がある ● ランダム化の前 12 週以内に自家造血幹細胞移植を実施 ● 多発性骨髄腫以外の悪性腫瘍(同意の 2 年以上前にその悪性腫瘍の治療がすべて終了しており、患者に病変が認められない場合を除く) ● 骨髄腫による髄膜障害 ● 慢性閉塞性肺疾患(1 秒間の FEV が予測正常値の 50% 未満) ● 中等度～重度の持続型喘息、または過去 2 年以内に喘息の既往歴がある ● 臨床的に重大な心疾患 ● HIV、B 型肝炎、C 型肝炎に対する陽性者 ● 本試験に関連する物質に対するアレルギーを有する ● 研究プロトコルに支障を来す可能性のある状態 |

| | |
|-----------|---|
| 介入方法の詳細 | ダラキューロ配合皮下注の群では、1 サイクル 28 日間とし、ダラツムマブ 1,800mg (ボルヒアルロニダーゼ アルファ 30,000 単位を含む)をサイクル 1~2 は週 1 回、サイクル 3~6 は 2 週に 1 回、サイクル 7 以降は 4 週に 1 回皮下投与 |
| 比較対照の詳細 | ダラザレックス点滴静注の群では、1 サイクル 28 日間とし、ダラツムマブ 16mg/kg をサイクル 1~2 は週 1 回、サイクル 3~6 は 2 週に 1 回、サイクル 7 以降は 4 週に 1 回静脈内投与 |
| 試験デザイン | 第 III 相、オープンラベル、非劣性 RCT |
| 盲検化法 | 非盲検 |
| 主要評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> ● ORR(partial response 以上) ● ダラツムマブの最高血清中トラフ濃度 |
| 主な副次的評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> ● ORR(very good partial response 以上) ● OS ● PFS ● IRR の発現割合 |
| 有効性[8] | <p>最終解析結果 (フォローアップ期間の中央値は 29.3 か月)</p> <p>ORR(partial response 以上)</p> <p>ダラキューロ配合皮下注: 43.7%</p> <p>ダラザレックス点滴静注: 39.8%</p> <p>PFS の中央値及び HR</p> <p>ダラキューロ配合皮下注: 5.6 か月 (95% CI 4.7-7.5)</p> <p>ダラザレックス点滴静注: 6.1 か月 (95% CI 4.7-7.5)</p> <p>HR: 0.98 (95% CI 0.81-1.19)</p> <p>OS の中央値及び HR</p> <p>ダラキューロ配合皮下注: 28.2 か月 (95% CI 22.8-not evaluable)</p> <p>ダラザレックス点滴静注: 25.6 か月 (95% CI 22.1-not evaluable)</p> <p>HR: 0.92 (95% CI 0.72-1.18)</p> |
| 安全性[8] | <p>グレード 3 又は 4 の試験治療下での AE 発現割合</p> <p>ダラキューロ配合皮下注: 50.8%</p> <p>ダラザレックス点滴静注: 52.7%</p> <p>IRR の発現割合とオッズ比</p> |

| | |
|---------------------|---|
| | ダラキューロ配合皮下注: 12.7% ダラザレックス点滴静注: 34.5% オッズ比: 0.28 (95% CI 0.18-0.44) |
| 日本人集団における有効性 [7] | フォローアップ期間の中央値は 13.7 か月 ORR ダラキューロ配合皮下注: 61.1% ダラザレックス点滴静注: 54.2% PFS の中央値及び HR ダラキューロ配合皮下注: 8.3 か月 ダラザレックス点滴静注: 9.3 か月 HR: 0.89 (95% CI 0.36-2.16) |
| 日本人集団における安全性 [7] | グレード 3 又は 4 の試験治療下での AE 発現割合 ダラキューロ配合皮下注: 55.6% ダラザレックス点滴静注: 41.7% IRR の発現割合とオッズ比 ダラキューロ配合皮下注: 16.7% ダラザレックス点滴静注: 16.7% |

2.2 製造販売業者によるシステマティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概要

ダラキューロ配合皮下注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主分析のシステマティックレビューでは、COLUMBA 試験の 9 文献が特定された。この 9 文献のうち 2 件は公的分析が特定した文献と一致した。製造販売業者が特定し、公的分析が特定しなかった文献は 7 件あった。この 7 件のうち 1 件の文献は公的分析ではスクリーニングで除外された文献であった。7 件のうち 4 件の文献は公的分析では適格性評価の対象となっており、これらの文献は文献の種類が不適格、研究デザインが不適格といった理由から除外された文献であった。7 件のうち 2 件の文献はデータベース検索で特定されなかった文献で、文献の種類又はアウトカムの観点から、公的分析のシステマティックレビューの適格基準と合致しない文献であった。

製造販売業者が特定した文献以外で、公的分析が特定した文献は 1 件あった。該当する 1 件の文献は「公的分析のシステマティックレビューで特定された 3 件の文献リスト」の文献 3 である。この文献 3 は COLUMBA 試験の最終解析結果の報告である。この文献 3 は Early view が 2022 年 3 月 31 日開始となっており、製造販売業者の検索期間である 2011 年 1 月 1 日から 2021 年 10 月 31 日より後に公開されたため、製造販売業者のシステマティックレビューで特定されなかったと考えられる。なお、製造販売業者が ORR 及び PFS を評価する上で参照した COLUMBA 試験の文献は、「公的分析のシステマティックレビューで特定された 3 件の文献リスト」の文献 1 であった。

以上より、製造販売業者のシステマティックレビューでは COLUMBA 試験の最終解析結果の論文が含まれていなかったことから、追加的有用性の評価に重要な文献に関して、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と評価した。

【製造販売業者の提出資料(システマティックレビュー)に対するレビュー結果】

システマティックレビューの結果は、製造販売業者の提出したものと

- 完全に一致している。
- おおむね一致し、追加的有用性の評価に重要な論文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()

2.3 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

表 2-3-1 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) |
| 3.3.1.1 | 75 | Table 3-6 |

【報告書等の記述】

The evidence showed that Dara SC was non-inferior to Dara IV in terms of efficacy (ORR and PFS).

<公的分析におけるレビュー結果>

製造販売業者はダラキューロ配合皮下注とダラザレックス点滴静注を直接比較した COLUMBA 試験において、有効性 (ORR 及び PFS) に関してダラキューロ配合皮下注はダラザレックス点滴静注に対して非劣性であることが示されたとし、追加的有用性の有無に関して「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」と判断した。公的分析においてもシステマティックレビューを実施した結果、同一の試験が確認された。この試験では有効性 (ORR、PFS 及び OS) に関してダラキューロ配合皮下注はダラザレックス点滴静注に対して非劣性であった。また、この結果は製造販売業者のシステマティックレビューで特定されなかった COLUMBA 試験の最終解析結果でも同様であった。そのため、公的分析は製造販売業者の追加的有用性評価は妥当であると判断し、追加的有用性の有無に関して、「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」と評価した。

2.4 追加的有用性の有無に関する評価

表 2-4 ダラキューロ配合皮下注の追加的有用性に関する評価

| | |
|-----------|---|
| 対象集団 | 多発性骨髄腫 |
| 介入 | ダラキューロ配合皮下注 |
| 比較対照 | ダラザレックス点滴静注 |
| アウトカム | ORR、PFS、OS |
| 追加的有用性の有無 | <input type="checkbox"/> 追加的有用性あり <input checked="" type="checkbox"/> 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」 |

| | |
|------------------|---|
| | <input type="checkbox"/> その他() |
| 判断の根拠となったデータ | <input type="checkbox"/> RCTのメタアナリシス <input checked="" type="checkbox"/> 単一の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"/> その他() |
| 追加的有用性の有無を判断した理由 | <p>ダラキューロ配合皮下注とダラザレックス点滴静注を直接比較したCOLUMBA試験において、有効性(ORR、PFS及びOS)に関してダラキューロ配合皮下注はダラザレックス点滴静注に対して非劣性であることが示された。この試験に基づき、追加的有用性の有無に関して、「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」と判断した。</p> |

【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】

得られたデータに基づくと、ダラキューロ配合皮下注はダラザレックス点滴静注に対し

- 追加的有用性を有すると考えられたため、費用効果分析が妥当である。
- 追加的有用性を有すると判断できないため、費用最小化分析が妥当である。
- その他()

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 製造販売業者による費用最小化分析の概要

分析手法

製造販売業者はダラキューロ配合皮下注に関して、ダラザレックス点滴静注に対し追加的有用性を有すると判断できないとした上で、保守的なアプローチとして費用最小化分析を行った。基本分析として、薬剤費、薬剤投与に係る費用、入院費、IRR(AE)の管理費の週当たりの医療費を検討し、その累積医療費を両薬剤で比較した。分析期間は 32 週間と設定した。DVMP, DRd 及び DVd の 3 種類のレジメン(DRd レジメンに関しては、未治療の多発性骨髄腫と再発又は難治性の多発性骨髄腫で投与スケジュールが若干異なるとし、別々に計算した)ごとに累積医療費を計算し、ダラキューロ配合皮下注とダラザレックス点滴静注を比較した。最終結果は、実臨床におけるレジメンの使用割合別に合計した。

製造販売業者は、薬剤費として、ダラキューロ配合皮下注、ダラザレックス点滴静注に加えて、併用薬の薬剤費を計算した。薬価は 2021 年 11 月のものを用いた。ダラザレックス点滴静注の用量は患者の体重に基づいて決定されるが、製造販売業者は国内の製造販売後調査データに基づき、患者の体重を [] と設定した。

製造販売業者は、2020 年 4 月の診療報酬点数に基づき、皮下注射や点滴注射等の実施料を含む薬剤投与に係る費用を算出した。

製造販売業者は、ダラキューロ配合皮下注及びダラザレックス点滴静注の投与を受ける患者は、DPC 病院へ入院し初回投与を受けると仮定した。ダラキューロ配合皮下注では入院期間は []、ダラキューロ配合皮下注では入院期間は [] と仮定した。入院費は DPC 支払いスケジュールに基づいて計算した。入院中の薬剤費等は、包括払いに含まれる形で計算を行った。

製造販売業者は、グレード 3 以上の IRR を除いたその他の AE の発現率及び関連する費用はダラキューロ配合皮下注とダラザレックス点滴静注で同じと仮定した。IRR の管理費は COLUMBA 試験の AE 管理ガイドに基づいて推定した。

製造販売業者が行った費用最小化分析の手法を表 3-1-1-1 に示した。

表 3-1-1-1 製造販売業者による費用最小化分析の手法

| 項目 | 内容 | 製造販売業者の報告書におけるページ |
|-----------|---------------------------------------|-------------------|
| 分析対象とする集団 | 造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫及び再発又は難治性の多発 | 18 |

| | | |
|-------------|---|-------|
| | 性骨髄腫 | |
| 比較対照 | ダラザレックス点滴静注 | 18 |
| 分析の立場と費用の範囲 | 分析の立場は公的医療の立場、費用の範囲は公的医療費のみ | 19 |
| 分析期間 | 32 週間 | 19 |
| 割引 | なし(1 年以内の分析期間のため) | 19,20 |
| 費用モデル | エクセルで作成 | 86 |
| 費用 | 薬剤費、薬剤投与に係る費用、入院費、IRR(AE)の管理費の週当たりの医療費を検討し、その累積医療費を両薬剤で算出 | 86 |
| 有害事象 | グレード 3 以上の IRR を除いたその他の AE の発現率及び関連する費用はダラキューロ配合皮下注とダラザレックス点滴静注で同じと仮定した。IRR の管理費は COLUMBA 試験の AE 管理ガイドに基づいて推定 | 90 |

感度分析として、製造販売業者は 2 つの感度分析を実施した。1 つ目の感度分析では、分析期間を延長し、分析期間を 52 週間とした。2 つ目の感度分析では、ダラキューロ配合皮下注を受ける患者のうち ■■■■ が初回投与時に入院を必要としないという仮定を採用した。

分析結果

基本分析の結果は表 3-1-1-2 の通りである。ダラキューロ配合皮下注は、すべてのレジメンで、ダラザレックス点滴静注よりも費用が少なかった。2 つの感度分析でも、ダラキューロ配合皮下注はすべてのレジメンで、ダラザレックス点滴静注よりも費用が少なかった。

表 3-1-1-2 製造販売業者による費用最小化分析の基本分析の結果

| レジメン | 薬剤 | 費用(円) | 増分費用(円) | レジメン割合(%) | 総費用の差(円) |
|--------------------------------|-----------------|------------|----------|-----------|----------|
| DVMP (TIE NDMM and RRMM) | ダラキューロ 配合皮下注 | 9,682,869 | -718,434 | ■■■■ | -546,091 |
| | ダラザレック ス点滴静注 | 10,401,303 | | | |
| DRd | ダラキューロ | 14,340,450 | -443,228 | ■■■■ | |

| | | | | |
|---------------|-------------|------------|----------|---|
| (TIE NDMM) | 配合皮下注 | | | |
| | ダラザレックス点滴静注 | 14,783,678 | | |
| DRd (RRMM) | ダラキューロ配合皮下注 | 14,340,600 | -443,078 | ■ |
| | ダラザレックス点滴静注 | 14,783,678 | | |
| DVd (RRMM) | ダラキューロ配合皮下注 | 10,909,818 | -721,951 | ■ |
| | ダラザレックス点滴静注 | 11,631,769 | | |

3.1.2 製造販売業者による費用最小化分析に対する見解

3.1.2.1 初回投与時の入院期間について

製造販売業者が行った基本分析では、ダラキューロ配合皮下注及びダラザレックス点滴静注の初回投与を受ける患者は、薬剤投与及び副作用モニタリングのため入院すると仮定されている。その入院期間はダラキューロ配合皮下注では■、ダラザレックス点滴静注では■と仮定されている。ダラザレックス点滴静注の入院期間は MDV データベース解析結果に基づいて設定された。一方、ダラキューロ配合皮下注の入院期間は、製造販売業者による仮定に基づいて設定された。ダラキューロ配合皮下注はダラザレックス点滴静注よりも副作用の発現頻度が低いため、短い入院期間となると製造販売業者は説明している。これに関して、以下の点に留意する必要がある。

- COLUMBA 試験において、IRR 発現までの中央値はダラキューロ配合皮下注の方がダラザレックス点滴静注よりも長い傾向がある(ダラキューロ配合皮下注で 3.4h、ダラザレックス点滴静注で 1.5h)[6]
- COLUMBA 試験において、ダラキューロ配合皮下注及びダラザレックス点滴静注ともに、ほとんどの IRR は最初の投与中又は直後に発現している。すべての delayed-onset の IRR はグレード 1 又は 2 であった[6]
- ダラキューロ配合皮下注の入院期間は実臨床を反映したデータベース解析等で設定されておらず、仮定に基づいている。入院期間が■であるとする十分な根拠は存在しておらず、入院期間を■とする分析はダラキューロ配合皮下注の医療費の過小評価につながる恐れがある

3.1.2.2 包括支払いでの費用算出について

「3.1.1 製造販売業者による費用最小化分析の概要」に記載の通り、製造販売業者が行った

基本分析では、入院中の薬剤費(ダラキューロ配合皮下注、ダラザレックス点滴静注を含む)は、包括払いに含まれる形で計算が行われている。これに関して、以下の点に留意する必要がある。

- 「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」の10.10では「評価対象技術あるいは比較対照技術の費用が包括支払いの対象となっている場合は、出来高で費用を算出する。」と記載されている

3.1.3 製造販売業者によるその他の分析の概要

分析手法

製造販売業者はシナリオ分析として、再発・難治の2次治療以降の患者を対象に、ダラキューロ配合皮下注を含むレジメンと最も費用対効果のよい治療法を比較する分析を実施した。これは2021年8月27日の費用対効果評価専門組織の要請に基づくものである。具体的な比較対照は製造販売業者と国立保健医療科学院による協議の上、Vd及びRdと設定された(すなわち、DVdとVd及びDRdとRdを比較する)。

ダラキューロ配合皮下注を含むレジメンの追加的有用性の評価を行うために、製造販売業者はRCTのシステマティックレビューを実施した。その結果、比較対照とダラキューロ配合皮下注を含むレジメンを比較した論文は特定されなかったと報告している。ダラキューロ配合皮下注とダラザレックス点滴静注は効果同等という仮定に基づき、比較対照とダラザレックス点滴静注を含むレジメンを比較する論文を含むように検索を拡大した結果、3つの臨床試験が特定された。

ダラザレックス点滴静注+VdとVdを比較する試験として、CASTOR試験とLEPUS試験が特定された。どちらの試験でも、Vdのみと比較してダラザレックス点滴静注+Vdレジメンの方がPFSが長く、ORRが改善するという結果であった。ダラザレックス点滴静注+RdとRdを比較する試験として、POLLUX試験が特定された。POLLUX試験では、Rdのみと比較してダラザレックス点滴静注+Rdレジメンの方がPFSが長く、ORRが改善するという結果であった。以上の結果より、ダラキューロ配合皮下注を含むレジメンの追加的有用性の評価に関して、製造販売業者は追加的有用性ありと評価した。

製造販売業者はDVd対Vd及びDRd対Rdの費用効果を評価するために、費用効用分析を実施した。製造販売業者が行った費用効用分析は、pre-progression (or progression free)、post-progression (or progressed disease)、deathの3つの健康状態を想定したpartitioned survivalアプローチを用いたモデルで評価された。CASTOR試験及びPOLLUXのデータに基づくPFS、OS、TTDの外挿から無増悪生存曲線、生存曲線、治療中止までの時間の生存曲線の推定がそれぞれ行われ、推定された曲線を用いて、30年間の費用と効用の推計が行われた。

費用は薬剤費、薬剤投与に関わる費用、有害事象治療費、後治療費、終末期医療費を含む他の医療資源使用の費用が検討された。効用はQALY値で評価され、QOL値は文献から抽出した値が用いられた。

製造販売業者が行った費用効果分析の手法を表 3-1-3-1 に示した。

表 3-1-3-1 製造販売業者による費用効果分析の手法

| 項目 | 内容 | 製造販売業者の報告書におけるページ |
|--------------|---|-------------------|
| 分析対象とする集団 | 再発又は難治性の多発性骨髄腫 | 18 |
| 比較対照 | Vd 及び Rd | 18,19 |
| 分析の立場と費用の範囲 | 分析の立場は公的医療の立場、費用の範囲は公的医療費のみ | 19 |
| 効果指標 | QALY | 19 |
| 分析期間 | 30 年 | 19 |
| 割引 | 費用、効果共に年率 2% | 20 |
| 費用モデル | エクセルで作成 | 88 |
| モデルの種類 | Partitioned survival アプローチ | 88 |
| モデルで検討した健康状態 | pre-progression (or progression free) 、 post-progression (or progressed disease)、death の 3 つの健康状態 | 88,89 |
| 生存曲線の推定 | パラメトリックな方法で生存曲線を推定。ダラキューロ配合皮下注を含むレジメンに関しては、臨床試験のダラザレックス点滴静注のレジメンの結果と同等と仮定し推定 | 89 |
| 費用 | 薬剤費、薬剤投与に関わる費用、有害事象治療費、後治療費、終末期医療費を含む他の医療資源使用の費用 | 89,91 |
| QOL 値の推定 | QOL 値は文献値より抽出 | 98 |
| 有害事象 | ダラキューロ配合皮下注を含まないレジメンの有害事象は臨床試験の結果をもとに設定。 ダラキューロ配合皮下注を含むレジメンのグレード 3 以上の IRR の発生率は 1.5% と仮定。ダラキューロ配合皮下注を含むレジメンの AE の発生率 (IRR を除く) は臨床試験でのダラザレックス点滴静注のレジメ | 96,97 |

| | | |
|--|-------------|--|
| | ンの結果をもとに設定。 | |
|--|-------------|--|

分析結果

Vd 及び Rd を比較対照とした費用効用分析の結果は表 3-1-3-2、表 3-1-3-3 の通りである。ダラキューロ配合皮下注+Vd は Vd と比較して、増分費用と増分効果が正の値であり、ICER の推定値は 10,884,619 円/QALY だった。ダラキューロ配合皮下注+Rd は Rd と比較して、増分費用と増分効果が正の値であり、ICER の推定値は 29,089,208 円/QALY だった。

表 3-1-3-2 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(DVd vs Vd)

| | 効果 (QALY) | 増分効果 (QALY) | 費用(円) | 増分費用(円) | ICER (円/QALY) |
|-----|--------------|----------------|------------|------------|------------------|
| DVd | 3.99 | 1.30 | 53,875,895 | 14,155,413 | 10,884,619 |
| Vd | 2.69 | | 39,720,483 | | |

表 3-1-3-3 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(DRd vs Rd)

| | 効果 (QALY) | 増分効果 (QALY) | 費用(円) | 増分費用(円) | ICER (円/QALY) |
|-----|--------------|----------------|------------|------------|------------------|
| DRd | 5.54 | 1.20 | 96,042,879 | 34,985,186 | 29,089,208 |
| Rd | 4.33 | | 61,057,693 | | |

3.1.4 製造販売業者によるその他の分析に対する見解

3.1.4.1 初回投与時の入院期間及び包括支払いでの費用算出について

「3.1.2.1 初回投与時の入院期間について」及び「3.1.2.2 包括支払いでの費用算出について」に記載の通り、費用最小化分析における初回投与時の入院期間の設定と包括支払いでの費用算出については留意点が存在する。この点に関し製造販売業者は費用効用分析においても同じ設定を用いているため、同様の留意点が存在する。

3.1.4.2 QOL 値について

製造販売業者の分析では、各健康状態の QOL 値は van Agthoven et al. (2004)[9]の文献に基づいて設定されている。その値は progression-free で 0.81、post-progression で 0.64 である。これに関して、以下の点に留意する必要がある。

- 製造販売業者が追加的有用性の評価に用いた CASTOR 試験では QOL 値が測定されている。NICE における評価(DVd と Vd を比較)では製造販売業者はこの臨床試験のデータに基づく QOL 値に基づいた評価結果を報告している[10]

- CASTOR 試験の QOL 値を用いた場合の結果の頑健性は明らかではないものの、NICE において、この臨床試験に基づく progression-free と post-progression の QOL 値の差が小さすぎるとの評価があることに加えて、日本人を対象とした QOL 値として van Agthoven et al. (2004)[9]が CASTOR 試験のどちらが妥当かを評価する十分な根拠が存在しないことから、公的分析において、この点は指摘のみに留める

3.2 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
- その他()

3.3 実施が必要な再分析の概要

<ダラザレックス点滴静注と比較した費用最小化分析>

3.3.1 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) 最新の診療報酬点数・薬価について
- b) 初回投与時の入院期間について
- c) 包括支払いでの費用算出について

3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.1 以外のもの)

- d) 併用薬について

<最も費用対効果のよい治療法と比較した費用効果分析>

3.3.3 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) 最新の診療報酬点数・薬価について
- b) 初回投与時の入院期間について
- c) 包括支払いでの費用算出について

3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容

＜ダラザレックス点滴静注と比較した費用最小化分析＞

3.4.1 最新の診療報酬点数・薬価について

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 | 92-94 | Table 4-1 |

| 【報告書等の記述】 | | | |
|---|-----------------------|-----------------------|------------------------------------|
| Parameter | Main analysis | Sensitivity analysis1 | ● Source |
| 中略 | | | |
| Drug cost | See Table 4-3 and 4-4 | | MHLW list in November 2021[32][33] |
| 中略 | | | |
| ** For all medical service fees, the revised medical service fees in April 2020, the revised Diagnosis Procedure Combination (DPC) the electronic score table in November 2021, and the Functional Assessment Factor II in April 2020 were used [34] [35] [36]. | | | |

【具体的な再分析の内容】

「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。ダラキューロ配合皮下注は、2021年11月30日の中央社会保険医療協議会薬価算定組織において希少疾病の効能追加等並びに真の臨床的有用性の検証に係る加算が認められ、薬価の引き上げが行われた。公的分析では最新の薬価(2022年8月1日時点)を使用して再分析を実施した。

表 3-4-1-2 修正が必要である薬価

| 薬剤(規格) | 変更前(製造販売業者が用いた薬価) | 変更後の薬価 |
|--------|-------------------|--------|
| | | |

| | | |
|--------------------------|-----------|-----------|
| ダラキューロ配合皮下注 (15mL1 瓶) | 434,209 円 | 445,064 円 |
|--------------------------|-----------|-----------|

加えて、製造販売業者は、2020 年 4 月の診療報酬点数に基づき、皮下注射や点滴注射等の実施料を含む薬剤投与に係る費用を算出したが、公的分析では最新の診療点数表（2022 年 7 月時点）に基づいて修正を行い、再分析を実施した。

表 3-4-1-3 修正が必要である診療点数

| 項目 | 変更前(製造販売業者が 用いた診療点数)※円に 換算済み | 変更後の診療点数※円に換 算済み |
|-----------------------------|------------------------------------|-----------------------|
| G005 外来化学療法加算 1 | 6000 円 | 下記、外来腫瘍化学療法診 療料に変更 |
| B001-2-12 外来腫瘍化学療 法診療料 1 | | 7000 円・4000 円 |
| G000 皮下注射(1 回につき) | 200 円 | 220 円 |
| G004 点滴注射 2(1 日につき) | 980 円 | 990 円 |

なお、併用薬に係る薬価、薬剤投与に係る費用に関しては、「3.5.1 併用薬について」で記載する通り、基本分析では併用薬は考慮しないことから、その最新の薬価、診療報酬点数は考慮しない。

3.4.2 初回投与時の入院期間について

表 3-4-2 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) |
| 4.1.2 | 90 | 14 |

【報告書等の記述】

MM patients that initiate Dara IV regimens are assumed to admitted to hospital for [REDACTED] days (MDV database analysis, data cut-off: 2021-May) for drug administration and monitoring side effects. MM patients receiving Dara SC injection are assumed to be hospitalized for [REDACTED] day as the side effect are less frequent and usually observed in this timeframe.

【具体的な再分析の内容】

ダラキューロ配合皮下注の初回投与時の入院期間は実臨床を反映したデータベース解析等で設定されておらず、仮定に基づいている。入院期間が [REDACTED] であるとする十分な根拠は存在しておらず、入院期間を [REDACTED] とする分析はダラキューロ配合皮下注の医療費の過小評価につながる恐れがある。公的分析では、匿名レセプト情報・匿名特定健診等情報データベース(NDB)を用いて、ダラキューロ配合皮下注及びダラザレックス点滴静注の初回投与時の入院期間を算出した。NDB の解析方法は別添資料(ダラキューロ配合皮下注に関する匿名レセプト情報分析報告)に記載する。入院期間の平均値はダラキューロ配合皮下注で 25 日、ダラザレックス点滴静注で 32 日であった。公的分析では、この入院期間を用いて、両薬剤を比較した費用最小化分析を実施した。

加えて、公的分析では、入院期間の中央値を用いたシナリオ分析も実施した。入院期間の中央値はダラキューロ配合皮下注で 17 日、ダラザレックス点滴静注で 22 日であった。

3.4.3 包括払いでの費用算出について

表 3-4-3 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) |
| 4.1.2 | 90 | 12 |

【報告書等の記述】

Drug administration/Hospitalization fee is based on DPC payment schedule. (See Section 4.2.3)

【具体的な再分析の内容】

「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」の10.10では「評価対象技術あるいは比較対照技術の費用が包括支払いの対象となっている場合は、出来高で費用を算出する。」と記載されている。公的分析では、このガイドラインに従って、入院中の薬剤費(ダラキューロ配合皮下注、ダラザレックス点滴静注を含む)の費用を出来高で算出し、その費用を用いて両薬剤を比較した費用最小化分析を実施した。

製造販売業者の分析では、患者は初回投与時にDPC病院に入院すると仮定しており、入院費はDPC制度に基づく包括払いで計算された。この包括払いには薬剤費も含まれていることから、DPC制度に基づく包括払いで入院費を計算すると、薬剤費を二重計算することになる。そのため、公的分析では、NDBを用いて、医科入院レセプトより初回投与時の1日当たり平均入院費を算出した。NDBの解析方法は別添資料(ダラキューロ配合皮下注に関する匿名レセプト情報分析報告)に記載する。ダラキューロ配合皮下注とダラザレックス点滴静注の1日当たり平均入院費に明確な差がなかったことから、公的分析では、1日当たり平均入院費はダラキューロ配合皮下注とダラザレックス点滴静注ともに同等で、36,209.9円と考えた。初回投与時の入院費は1日当たり入院費と3.4.2の入院期間を乗じて求めた。その結果、初回投与時の入院費はダラキューロ配合皮下注で905,248円、ダラザレックス点滴静注で1,158,717円であった。公的分析では、この入院費を用いて、両薬剤を比較した費用最小化分析を実施した。

3.5 3.4 以外に検討が必要な点における再分析の内容

3.5.1 併用薬について

表 3-5-1 製造販売業者による報告書の該当部分

| 製造販売業者の提出した報告書等における | | |
|---------------------|-------|-----------------|
| セクション | ページ数 | 開始行番号(あるいは図表番号) |
| 4.2.3.1 | 98-99 | Table 4-3 |

| 【報告書等の記述】 | | | |
|---|--|-----------------------------------|------------------|
| Product name | Ingredient | Specification | Drug price (yen) |
| Velcade Injection 3 mg | Bortezomib | 1 bottle of 3 mg | 134,923 |
| Darzalex Intravenous Infusion 100 mg | Daratumumab (Genetical Recombination) | 1 bottle of 100 mg 5 mL | 52,262 |
| Darzalex Intravenous Infusion 400 mg | Daratumumab (Genetical Recombination) | 1 bottle of 400 mg 20 mL solution | 187,970 |
| Darzquro Combination Subcutaneous Injection | Daratumumab (Genetical Recombination)/Borhial uronidase Alfa (Genetical Recombination) | 1 bottle of 15 mL | 434,209 |
| Decadron Tablet 4 mg | Dexamethasone | 1 tablet of 4mg | 29.90 |
| Prednisolone tablet | Prednisolone | 1 tablet of 5mg | 9.80 |
| Alkeran Tablet 2 mg | Melphalan | 1 tablet of 2mg | 159.70 |
| Revlimid Capsule 5 mg | Lenalidomide Hydrate | 1 capsule of 5 mg | 8,085.30 |
| Medrol Tablet 4 mg | Methylprednisolone | 1 tablet of 4mg | 14.8 |

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者の分析では、併用薬の費用も考慮し、分析を実施した。しかし、ダラキューロ配合皮下注とダラザレックス点滴静注で併用薬の使用に差があるわけではなく、分析をより簡潔に行うことが望ましいと考えられることから、公的分析の基本分析では併用薬に係る薬剤費、薬剤投与に係る費用は考慮しない。

3.6 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容

<最も費用対効果のよい治療法と比較した費用効果分析>

3.6.1 最新の診療報酬点数・薬価について

表 3-6-1-1 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) |
| 4.1.2 | 92-94 | Table 4-1 |

| 【報告書等の記述】 | | | |
|---|-----------------------|-----------------------|------------------------------------|
| Parameter | Main analysis | Sensitivity analysis1 | ● Source |
| 中略 | | | |
| Drug cost | See Table 4-3 and 4-4 | | MHLW list in November 2021[32][33] |
| 中略 | | | |
| ** For all medical service fees, the revised medical service fees in April 2020, the revised Diagnosis Procedure Combination (DPC) the electronic score table in November 2021, and the Functional Assessment Factor II in April 2020 were used [34] [35] [36]. | | | |

【具体的な再分析の内容】

「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。ダラキューロ配合皮下注は、2021年11月30日の中央社会保険医療協議会薬価算定組織において希少疾病の効能追加等並びに真の臨床的有用性の検証に係る加算が認められ、薬価の引き上げが行われた。公的分析では最新の薬価(2022年8月1日適用)を使用して再分析を実施した。

表 3-6-1-2 修正が必要である薬価

| 薬剤(規格) | 変更前(製造販売業者が用いた薬価) | 変更後の薬価 |
|--------|-------------------|--------|
| | | |

| | | |
|--------------------------|-----------|-----------|
| ダラキューロ配合皮下注 (15mL1 瓶) | 434,209 円 | 445,064 円 |
| デキサメタゾン (4mg 1 錠) | 29.90 円 | 28.70 円 |
| ボルテゾミブ (3mg 1 瓶) | 134,923 円 | 87,904 円 |

加えて、製造販売業者は、2020 年 4 月の診療報酬点数に基づき、皮下注射や点滴注射等の実施料を含む薬剤投与に係る費用を算出したが、公的分析では最新の診療点数表（2022 年 7 月時点）に基づいて修正を行い、再分析を実施した。

表 3-6-1-3 修正が必要である診療点数

| 項目 | 変更前(製造販売業者が 用いた診療点数)※円に 換算済み | 変更後の診療点数※円に換 算済み |
|---------------------|------------------------------------|-----------------------|
| G005 外来化学療法加算 1 | 6000 円 | 下記、外来腫瘍化学療法診 療料に変更 |
| G000 皮下注射(1 回につき) | 200 円 | 220 円 |
| G004 点滴注射 3(1 日につき) | 490 円 | 500 円 |

3.6.2 初回投与時の入院期間について

「3.4.2 初回投与時の入院期間について」に記載の通り。

3.6.3 包括払いでの費用算出について

「3.4.3 包括払いでの費用算出について」に記載の通り。

4. 分析結果

4.1 再分析における基本分析の結果

・実施した分析

| |
|--|
| <input type="checkbox"/> 費用効果分析(増分費用効果比を算出する) |
| <input checked="" type="checkbox"/> 費用最小化分析(効果は同等として費用を比較する) |
| <input type="checkbox"/> その他() |

4.1.1 再分析における基本分析の増分費用(費用最小化分析)

表 4-1-1-1 製造販売業者による基本分析の結果(費用最小化分析)

| レジメン | 薬剤 | 費用(円) | 増分費用(円) |
|-----------------------------|-------------|------------|----------|
| DVMP (TIE NDMM and RRMM) | ダラキューロ配合皮下注 | 9,682,869 | -718,434 |
| | ダラザレックス点滴静注 | 10,401,303 | |
| DRd (TIE NDMM) | ダラキューロ配合皮下注 | 14,340,450 | -443,228 |
| | ダラザレックス点滴静注 | 14,783,678 | |
| DRd (RRMM) | ダラキューロ配合皮下注 | 14,340,600 | -443,078 |
| | ダラザレックス点滴静注 | 14,783,678 | |
| DVd (RRMM) | ダラキューロ配合皮下注 | 10,909,818 | -721,951 |
| | ダラザレックス点滴静注 | 11,631,769 | |

表 4-1-1-2 再分析における基本分析の結果(費用最小化分析)

| レジメン | 薬剤 | 費用(円) | 増分費用(円) |
|-----------------------------|-------------|-----------|---------|
| DVMP (TIE NDMM and RRMM) | ダラキューロ配合皮下注 | 7,583,641 | -78,054 |
| | ダラザレックス点滴静注 | 7,661,695 | |
| DRd (TIE NDMM) | ダラキューロ配合皮下注 | 8,919,493 | -50,778 |
| | ダラザレックス点滴静注 | 8,970,271 | |
| DRd (RRMM) | ダラキューロ配合皮下注 | 8,919,493 | -50,778 |
| | ダラザレックス点滴静注 | 8,970,271 | |
| DVd (RRMM) | ダラキューロ配合皮下注 | 8,028,925 | -68,962 |
| | ダラザレックス点滴静注 | 8,097,887 | |

4.1.2 再分析における増分費用の推移

表 4-1-2 再分析における増分費用の推移

| 再分析の内容 | | 増分費用(円) | |
|--------|-----------------------------|-------------------|----------|
| | 製造販売業者の基本分析の結果 | レジメン | 増分費用(円) |
| | | DVMP | -718,434 |
| | | DRd (TIE NDMM) | -443,228 |
| | | DRd (RRMM) | -443,078 |
| | | DVd | -721,951 |
| a | 最新の診療報酬点数・薬価に変更 | レジメン | 増分費用(円) |
| | | DVMP | -578,247 |
| | | DRd (TIE NDMM) | -273,503 |
| | | DRd (RRMM) | -273,353 |
| | | DVd | -571,899 |
| a+b | 初回投与時の入院費用を変更、併用薬について分析から除外 | レジメン | 増分費用(円) |
| | | DVMP | -78,054 |
| | | DRd (TIE NDMM) | -50,778 |
| | | DRd (RRMM) | -50,778 |
| | | DVd | -68,962 |

4.1.3 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該当なし。

4.2 再分析における感度分析の結果

表 4-2 一元論的感度分析の結果

| パラメータ | パラメータの範囲 | | 設定の根拠 | 増分費用の範囲 | | | |
|------------------------------------|----------|------|--|-------------------|----------|-------------------|---------|
| | 下限 | 上限 | | 下限 | | 上限 | |
| ダラキューロ配 合皮下注の初 回投与時の入 院期間 | 23 日 | 28 日 | 両薬剤の主要な違 いが初回入院期間 であることを考える と、初回投与時の入 院費用が増分費用 に及ぼす影響は大 きいと考えられる。 パラメータの範囲は ± 10% で設定し た。 | レジメン | 増分費用(円) | レジメン | 増分費用(円) |
| | | | | DVMP | -150,474 | DVMP | 30,576 |
| | | | | DRd (TIE NDMM) | -123,198 | DRd (TIE NDMM) | 57,852 |
| | | | | DRd (RRMM) | -123,198 | DRd (RRMM) | 57,852 |
| | | | | DVd | -141,382 | DVd | 39,668 |
| ダラザレックス 点滴静注の初 回投与時の入 院期間 | 29 日 | 35 日 | 両薬剤の主要な違 いが初回入院期間 であることを考える と、初回投与時の入 院費用が増分費用 に及ぼす影響は大 きいと考えられる。 パラメータの範囲は ± 10% で設定し た。 | レジメン | 増分費用(円) | レジメン | 増分費用(円) |
| | | | | DVMP | -186,683 | DVMP | 30,576 |
| | | | | DRd (TIE NDMM) | -159,407 | DRd (TIE NDMM) | 57,852 |
| | | | | DRd (RRMM) | -159,407 | DRd (RRMM) | 57,852 |
| | | | | DVd | -177,591 | DVd | 39,668 |

4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果

4.3.1 ダラザレックス点滴静注と比較した分析結果

表 4-3-1 シナリオ分析の結果

| 項目 | 基本分析の設定 | シナリオ分析の設定 | 基本分析 | | シナリオ分析 | |
|------|--|--|----------------------|-------------|----------------------|-------------|
| | | | 増分費用(円) | | 増分費用(円) | |
| 入院期間 | 入院期間は入院日数の平均値に基づき、ダラキューロ配合皮下注で 25 日、ダラザレックス点滴静注で 32 日とする | 入院期間は入院日数の中央値に基づき、ダラキューロ配合皮下注で 17 日、ダラザレックス点滴静注で 22 日とする | レジメン | 増分費用 (円) | レジメン | 増分費用 (円) |
| | | | DVMP | -78,054 | DVMP | -13,404 |
| | | | DRd (TIE NDMM) | -50,778 | DRd (TIE NDMM) | 16,872 |
| | | | DRd (RRMM) | -50,778 | DRd (RRMM) | 16,872 |
| | | | DVd | -68,962 | DVd | -1,312 |
| 分析期間 | 分析期間は 32 週間とする | 分析期間は 52 週間とする | レジメン | 増分費用 (円) | レジメン | 増分費用 (円) |
| | | | DVMP | -78,054 | DVMP | -14,410 |
| | | | DRd (TIE NDMM) | -50,778 | DRd (TIE NDMM) | -5,318 |
| | | | DRd | -50,778 | DRd | -5,318 |

| | | | | | | |
|--|--|--|--------|---------|--------|---------|
| | | | (RRMM) | | (RRMM) | |
| | | | DVd | -68,962 | DVd | -23,502 |

4.3.2 DVd と Vd を比較した分析結果

表 4-3-2-1 製造販売業者による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) |
|-----|-----------|-------------|------------|------------|------------------|
| DVd | 3.99 | 1.30 | 53,875,895 | 14,155,413 | 10,884,619 |
| Vd | 2.69 | | 39,720,483 | | |

表 4-3-2-2 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) |
|-----|-----------|-------------|------------|------------|------------------|
| DVd | 3.99 | 1.30 | 54,278,071 | 15,723,909 | 12,090,694 |
| Vd | 2.69 | | 38,554,161 | | |

表 4-3-2-3 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

| 再分析の内容 | 増分効果(QALY) | 増分費用(円) | ICER (円/QALY) |
|--------|------------|---------|------------------|
| | | | |

| | | | | |
|-----|-----------------|------|------------|------------|
| | 製造販売業者の基本分析の結果 | 1.30 | 14,155,413 | 10,884,619 |
| a | 最新の診療報酬点数・薬価に変更 | 1.30 | 14,499,613 | 11,149,287 |
| a+b | 初回投与時の入院費用を変更 | 1.30 | 15,723,909 | 12,090,694 |

4.3.3 DRd と Rd を比較した分析結果

表 4-3-3-1 製造販売業者による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) |
|-----|-----------|-------------|------------|------------|------------------|
| DRd | 5.54 | 1.20 | 96,042,879 | 34,985,186 | 29,089,208 |
| Rd | 4.33 | | 61,057,693 | | |

表 4-3-3-2 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) |
|-----|-----------|-------------|------------|------------|------------------|
| DRd | 5.54 | 1.20 | 97,881,159 | 36,824,652 | 30,618,673 |
| Rd | 4.33 | | 61,056,507 | | |

表 4-3-3-3 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

| 再分析の内容 | | 増分効果(QALY) | 増分費用(円) | ICER (円/QALY) |
|--------|-----------------|------------|------------|------------------|
| | 製造販売業者の基本分析の結果 | 1.20 | 34,985,186 | 29,089,208 |
| a | 最新の診療報酬点数・薬価に変更 | 1.20 | 35,632,783 | 29,627,667 |
| a+b | 初回投与時の入院費用を変更 | 1.20 | 36,824,652 | 30,618,673 |

4.4 分析結果の解釈

表 4-4-1 分析結果の解釈

| | |
|-------------------------|---|
| 分析対象集団 | 造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫及び再発又は難治性の多発性骨髄腫 |
| 比較対照技術 | ダラザレックス |
| 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"/> ドミナント(比較対照技術に対し効果が増加し、かつ費用が削減) <input checked="" type="checkbox"/> 比較対照技術に対し効果が同等であり、かつ費用が削減 <input type="checkbox"/> 200 万未満 <input type="checkbox"/> 200 万以上(200 万円以上)かつ 500 万円未満(750 万円未満) <input 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 万円以下(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 | 基本分析の結果、比較対照技術に対し効果が同等であり、どのレジメンにおいても費用が削減であることが示された。 |

4.5 価格調整率の重み

4.5.1 製造販売業者の推計

各分析対象集団の患者割合について、製造販売業者は以下の通り推計した。

- 多発性骨髄腫 95.5%
- 全身性アミロイドーシス 4.5%

4.5.2 公的分析の推計

公的分析では、製造販売業者の推計の妥当性を確認するために、NDB を用いて多発性骨髄腫・全身性アミロイドーシスの患者数を以下の通り推計した。NDB の解析方法は別添資料(ダラツムマブ(ダラキューロ配合皮下注)に関する匿名レセプト情報分析報告)に記載する。

ダラキューロ配合皮下注が処方された全身性アミロイドーシス患者の多くが多発性骨髄腫の傷病名も付与されていた。そのため、表 4-5-2-1 に記載した通り、傷病名による患者定義の違いに

より、各分析対象集団の患者割合が大きく異なる結果となった。

一方で、製造販売業者の推計値は、NDBによる推計結果と矛盾していないことから、公的分析では製造販売業者の推計値は妥当であると考えた。

表 4-5-2-1 ダラキューロ配合皮下注を処方された多発性骨髄腫及び全身性アミロイドーシス患者数

| 患者定義 1* ¹ | | 患者定義 2* ² | |
|----------------------|-------------|----------------------|-------------|
| 多発性骨髄腫 | 全身性アミロイドーシス | 多発性骨髄腫 | 全身性アミロイドーシス |
| 5,644 | 589 | 6,197 | 36 |

*1 患者定義 1: 多発性骨髄腫; 多発性骨髄腫(ICD-10 code:C90)の傷病名が付与されており、全身性アミロイドーシス(ICD-10 code:E858,E859)の傷病名が付与されていない。全身性アミロイドーシス; 全身性アミロイドーシス(ICD-10 code:E858,E859)の傷病名が付与されている。

*2 患者定義 2: 多発性骨髄腫; 多発性骨髄腫(ICD-10 code:C90)の傷病名が付与されている。全身性アミロイドーシス; 全身性アミロイドーシス(ICD-10 code:E858,E859)の傷病名が付与されており、多発性骨髄腫(ICD-10 code:C90)の傷病名が付与されていない。

5. 参考文献

1. SMC. daratumumab (Darzalex) 2020 [Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/daratumumab-darzalex-abbreviated-smc2304/>].
2. SMC. daratumumab (Darzalex) 2021 [Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/daratumumab-darzalex-abb-smc2326/>].
3. SMC. daratumumab (Darzalex) 2020 [Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/daratumumab-darzalex-abbreviated-smc2301/>].
4. HAS. DARZALEX 2020 [Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3200943/en/darzalex].
5. PBAC. DARATUMUMAB, Solution for subcutaneous injection 1,800 mg in 15 mL vial, Darzalex SC®, Janssen-Cilag Pty Ltd. 2021 [Available from: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-07/files/daratumumab-psd-july-2021.pdf>].
6. Mateos M-V, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, et al. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Haematology*. 2020;7(5):e370-e80.
7. Iida S, Ishikawa T, Min CK, Kim K, Yeh SP, Usmani SZ, et al. Subcutaneous daratumumab in Asian patients with heavily pretreated multiple myeloma: subgroup analyses of the noninferiority, phase 3 COLUMBA study. *Annals of Hematology*. 2021;100(4):1065-77.
8. Usmani SZ, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, et al. Final analysis of the phase 3 non-inferiority COLUMBA study of subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Haematologica*. 2022.
9. van Agthoven M, Segeren CM, Buijt I, Uyl-de Groot CA, van der Holt B, Lokhorst HM, et al. A cost-utility analysis comparing intensive chemotherapy alone to intensive chemotherapy followed by myeloablative chemotherapy with autologous stem-cell rescue in newly diagnosed patients with stage II/III multiple myeloma: a prospective randomised phase III study. *European Journal of Cancer*. 2004;40(8):1159-69.

10. NICE. Daratumumab with bortezomib and dexamethasone for previously treated multiple myeloma 2019 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta573/resources/daratumumab-with-bortezomib-and-dexamethasone-for-previously-treated-multiple-myeloma-pdf-82607141125573>].