

**【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**

**全身性 AL アミロイドーシス**

**[第 1.0 版 2022 年 12 月 23 日]**

## 【目次】

[略語表].....	4
[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 .....	24
1.3 公的分析における参考事項 .....	24
2. 追加的有用性の評価.....	26
2.1 公的分析におけるシステムティックレビュー .....	26
2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスチョン .....	26
2.1.2 実施の流れ.....	26
2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準.....	26
2.1.4 使用したデータベース .....	27
2.1.5 使用した検索式 .....	28
2.1.6 検索結果 .....	38
2.1.7 臨床試験の概要 .....	39
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	41
【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】.....	41
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 .....	42
2.4 追加的有用性の有無に関する評価 .....	44
【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】 .....	45
3. 費用対効果の評価 .....	46
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.....	46
3.1.1 CyBorD レジメンと比較した費用効果分析の概要.....	46
3.1.2 CyBorD レジメンと比較した費用効果分析に対する見解 .....	49
3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無 .....	51
3.3 実施が必要な再分析の概要 .....	52
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) .....	52
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) .....	52
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 .....	53
3.4.1 ボルテゾミブの費用について .....	53

<b>【具体的な再分析の内容】</b> .....	53
3.5 3.4 以外に検討が必要な点における再分析の内容 .....	54
3.5.1 「末期臓器不全状態」の QOL 値について .....	54
<b>【具体的な再分析の内容】</b> .....	54
3.5.2 PR/NR の生存曲線外挿について .....	55
<b>【具体的な再分析の内容】</b> .....	55
4. 分析結果 .....	56
4.1 再分析における基本分析の結果 .....	56
4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比 .....	56
4.1.2 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 .....	56
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 .....	57
4.2 再分析における感度分析の結果 .....	58
4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果 .....	59
4.4 分析結果の解釈 .....	60
4.5 価格調整率の重み .....	60
4.5.1 製造販売業者の推計 .....	60
4.5.2 公的分析の推計 .....	61
5. 参考文献 .....	62

**【略語表】**

略語	正式表記
AE	Adverse event
AIC	Akaike's Information Criterion
AL	Amyloid light chain
ASCT	Autologous stem cell transplant
ASMR	Amelioration du Service Médical Rendu
ATTR	Amyloid transthyretin
BIC	Bayesian Information Criterion
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CENTRAL	Cochrane CENTRAL Register of Controlled Trials
CI	Confidence interval
CR	Complete response
dFLC	Difference between involved and uninvolved free light chains
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
EMN	European Myeloma Network
EQ-5D-5L	EuroQol 5 dimensions 5-level
ERG	Evidence Review Group
ESC	Economics Sub-Committee
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Hazard ratio
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
IPD	Individual participant/patient data
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent review committee
ITT	Intention to treat
MOD-PFS	Major organ deterioration—progression free survival
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NR	No response

NT-proBNP	N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds ratio
OS	Overall survival
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PR	Partial response
PRO	Patient-reported outcome
QALY	Quality-adjusted life year
RCT	Randomized controlled trial
RDI	Relative dose intensity
SBP	Systolic blood pressure
SMC	Scottish Medicines Agency
SMR	Service Médical Rendu
VGPR	Very good partial response

### **【レジメン名表】**

略語	レジメン
BMd	Bortezomib + Melphalan + Dexamethasone (ボルテゾミブ+メルファラン+デキサメタゾン)
CyBorD	Cyclophosphamide Hydrate+ Bortezomib + Dexamethasone (シクロホスファミド水和物+ボルテゾミブ+デキサメタゾン)
DCyBorD	Daratumumab (Genetical Recombination), Vorhyaluronidase Alfa (Genetical Recombination) + Cyclophosphamide Hydrate+ Bortezomib + Dexamethasone (ダラツムマブ(遺伝子組換え)・ボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)+シクロホスファミド水和物+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、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。ピーク時の市場規模は370億円と予想され、費用対効果評価の区分はH1(市場規模が100億円以上)に該当するとされた。その後、2021年8月25日、ダラキューロの効能・効果に全身性ALアミロイドーシスが追加された。分析枠組みは、2021年12月24日の費用対効果評価専門組織での審議を経て、表0-1のとおり設定された。

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）	未治療の全身性ALアミロイドーシス
比較対照技術名	シクロホスファミド水和物、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用(CyBorD)レジメン (評価対象技術:ダラツムマブ(遺伝子組換え)・ボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)、シクロホスファミド水和物、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用(DCyBorD)レジメン)
比較対照技術を選定した理由	国内において全身性ALアミロイドーシスに対して一般的に広く使われているレジメンであり、諸外国のガイドラインにおいても推奨されているため。
「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	該当せず

## **1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果**

### **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、カナダ及び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についての評価の結果及び進捗状況を報告した。公的分析では、これらの医療技術評価機関における評価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。諸外国における評価の概要と費用対効果評価実施の有無については、表 1-1-1 及び 1-1-2 に要約した。

次に、公的分析では、諸外国の医療技術評価機関による費用対効果評価の詳細をまとめ、製造販売業者による報告の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	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ その他（評価中）</li> <li>・ 評価ステータス:ドラフト</li> </ul>	左記に同じ[1]
	SMC	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ その他（評価中）</li> </ul>	条件付き推奨(製造販売会社が Patient Access Scheme で合意した割引率で薬剤を提供した場合)[2]
フランス	HAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ SMR: Substantial</li> <li>・ ASMR: IV(minor)</li> <li>・ 効率性評価: 記載無し</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ SMR: Substantial</li> <li>・ ASMR: IV(minor)</li> <li>・ 効率性評価: あり(主な ICER の値: 64,381 €/QALY)[3]</li> </ul>
ドイツ	IQWiG	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Minor additional benefit</li> </ul>	左記に同じ[4]
カナダ	CADTH	条件付き推奨	左記に同じ[5]
オーストラリア	PBAC	非推奨	左記に同じ[6]

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	費用対効果評価実施	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	評価中(ドラフトあり)	左記に同じ
	SMC	評価中	あり

フランス	HAS	あり	左記に同じ
ドイツ	IQWiG	あり	左記に同じ
カナダ	CADTH	あり	左記に同じ
オーストラリア	PBAC	あり	左記に同じ

**表 1-1-3-1 イギリス(NICE)における費用対効果評価結果(評価中)の詳細**

	製造販売業者	公的分析
国名	イギリス	
機関名	NICE	
評価結果の URL など	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10656">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10656</a>	
評価対象技術	Daratumumab SC for use in combination with cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone (DCyBorD)	左記に同じ
評価結果	<p>Below is the information from appraisal evaluation document. Note that this document is not NICE final guidance on this technology. The recommendations below may change after consultation.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Daratumumab plus bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone is not recommended, within its marketing</li> </ul>	左記に同じ

	<p>authorization, for treating newly diagnosed systemic AL amyloidosis in adults.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>This recommendation is not intended to affect treatment with daratumumab plus bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone that was started in the NHS before this guidance was published. People having treatment outside this recommendation may continue without change to the funding arrangements in place for them before this guidance was published, until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.</li> </ul>	
条件付き推奨の場合には、その条件の詳細	Not applicable	左記に同じ
評価対象疾患	Adults with newly diagnosed systemic AL amyloidosis	左記に同じ
使用方法	<p>Daratumumab: 1,800 mg (15 mL vial; 120 mg per mL) injected subcutaneously over 3-5 minutes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Week 1 to 8: every week</li> </ul>	左記に同じ

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Week 9 to 24: every 2 weeks</li> <li>• Week 25 until progression or maximum of 2 years: every 4 weeks</li> </ul> <p>Bortezomib: 1.3 mg/m<sup>2</sup> subcutaneously – max 6 cycles</p> <p>Cyclophosphamide: 300 mg/m<sup>2</sup> orally or IV – max 6 cycles</p> <p>Dexamethasone: 40 mg orally or IV</p> <p>Weekly dose on Days 1, 8, 15 and 22 in every 28-day cycle</p>	
比較対照	The committee agreed that, for people newly diagnosed with systemic AL amyloidosis, standard care in the NHS is bortezomib plus cyclophosphamide and dexamethasone (CyBorD or bortezomib in combination in the appraisal consultation document) and hence it is the most relevant comparator.	左記に同じ
主要な増分費用効果比の値	The cost-effectiveness estimates ranged from £34,000 to £62,000 per QALY.	企業及び ERG の ICER は、NICE が NHS リソースの使用として許容できると考える範囲を上回っていた。

表 1-1-3-2 イギリス(SMC)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	イギリス	
機関名	SMC	
評価結果の URL など	報告無し	<a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/daratumumab-darzalex-al-full-smc2447/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/daratumumab-darzalex-al-full-smc2447/</a>
評価対象技術	報告無し	DCyBorD レジメン
評価結果	報告無し	条件付き推奨
条件付き推奨の場合には、その条件の詳細	報告無し	製造販売会社が Patient Access Scheme で合意した割引率で薬剤を提供した場合
評価対象疾患	報告無し	未治療の全身性 AL アミロイドーシス
使用方法	報告無し	ダラツムマブとして 1,800 mg を、投与開始後 1～8 週目まで 1 週間間隔、9～24 週目まで 2 週間間隔、25 週目以降病勢進行まで 4 週間間隔で皮下投与する。
比較対照	報告無し	CyBorD レジメン
主要な増分費用効果比の値	報告無し	ベースケースの主分析結果: 29,991 ポンド/QALY

表 1-1-3-3 フランス(HAS)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	フランス	
機関名	HAS	

評価結果の URL など	<a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3320599/fr/darzalex-amylose-systemique-a-chaines-legeres-daratumumab">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3320599/fr/darzalex-amylose-systemique-a-chaines-legeres-daratumumab</a>	
評価対象技術	Daratumumab in combination with bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone (DCyBorD).	左記に同じ
評価結果	<p>Opinion in favor of reimbursement in newly diagnosed systemic AL amyloidosis.</p> <p>Actual benefit (SMR): Substantial. The actual benefit of DARZALEX (daratumumab) is substantial in the treatment of adult patients with newly diagnosed systemic light chain (AL) amyloidosis, in combination with bortezomib + cyclophosphamide + dexamethasone.</p> <p>Improvement in actual benefit (ASMR): IV (minor); DCyBorD, provides a minor improvement in actual benefit (ASMR IV) compared to CyBorD, in the treatment of adult patients with systemic amyloidosis at newly diagnosed light chains (AL).</p>	左記に同じ
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	Not applicable	左記に同じ

評価対象疾患	Adult patients with newly diagnosed systemic AL amyloidosis	左記に同じ
使用方法	The recommended dose is 1800 mg of DARZALEX solution for injection by the subcutaneous route, administered over approximately 3 to 5 minutes, according to the following administration schedule: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Weeks 1 to 8: weekly doses (8 doses total).</li> <li>• Weeks 9 to 24: dose every 2 weeks, with the first dose on week 9.</li> <li>• From week 25 until disease progression: dose every 4 weeks, with the first dose on week 25.</li> </ul>	左記に同じ
比較対照	CyBorD	左記に同じ
主要な増分費用効果比の値	Not reported	64,381 €/QALY (経済評価・公衆衛生委員会(CEESP)による検証済み。)

**表 1-1-3-4 ドイツ(IQWiG)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	ドイツ	
機関名	IQWiG	
評価結果の URL など	<a href="https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5236/2022-01-20_AM-RL-">https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5236/2022-01-20_AM-RL-</a>	<a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/723/#english">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/723/#english</a>

	XII_Daratumumab_D-715_EN.pdf	
評価対象技術	Daratumumab in combination with bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone (DCyBorD)	左記に同じ
評価結果	Minor additional benefit for adults with newly diagnosed systemic AL amyloidosis for whom CyBorD is the appropriate therapy.*	新たに全身性 AL アミロイドーシスと診断された成人のうち、 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ CyBorD レジメンが適切な治療法である者: Minor additional benefit</li> <li>・ ボルテゾミブ以外の薬剤、シクロホスファミド及びデキサメタゾンで構成されるレジメンが適切な治療法である者: An additional benefit is not proven</li> </ul>
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	Not applicable	左記に同じ
評価対象疾患	Adult patients with newly diagnosed systemic AL amyloidosis	左記に同じ
使用方法	The recommended dose is 1800 mg of DARZALEX solution for injection by the subcutaneous route, administered over approximately 3 to 5 minutes, according to the following administration schedule: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Weeks 1 to 8: weekly doses (8 doses total).</li> </ul>	左記に同じ

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Weeks 9 to 24: dose every 2 weeks, with the first dose on week 9.</li> </ul> <p>From week 25 until disease progression: dose every 4 weeks, with the first dose on week 25.</p>	
比較対照	CyBorD	左記に同じ
主要な増分費用効果比の値	Not applicable	左記に同じ

**表 1-1-3-5 カナダ(CADTH)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	カナダ	
機関名	CADTH	
評価結果の URL など	<a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0257%20Darzalex%20-%20CADTH%20Final%20Rec%20Final.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0257%20Darzalex%20-%20CADTH%20Final%20Rec%20Final.pdf</a>	<a href="https://www.cadth.ca/daratumumab">https://www.cadth.ca/daratumumab</a>
評価対象技術	Daratumumab SC for use in combination with cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone (DCyBorD)	左記に同じ
評価結果	Reimburse with clinical criteria and/or conditions	左記に同じ

<p>条件付き推奨の 場合は、その条件の詳細</p>	<p>1. Treatment with DCyBorD should only be initiated in adult patients (<math>\geq 18</math> years) with newly diagnosed AL amyloidosis who meet all of the following criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Histopathological diagnosis of systemic AL amyloidosis based on detection by IHC and polarizing light microscopy of green bi-refringent in congo red-stained tissue specimens or characteristic electron microscopy appearance</li> <li>ii. Measurable disease by serum M-protein <math>\geq 0.5</math> g/dL or abnormal serum free light chain ratio or a difference between involved and uninvolved free light chains (dFLC) <math>\geq 50</math> mg/L</li> <li>iii. Involvement of at least 1 organ system</li> <li>iv. Adequate hematologic, hepatic and renal function (eGFR greater than or equal to 20 ml/min/1.73m<sup>2</sup>)</li> </ul>	<p>左記に同じ</p>
--------------------------------	---	--------------

	<ul style="list-style-type: none"><li>2. Patients should have good performance status</li><li>3. Patients must not have any of the following:<ul style="list-style-type: none"><li>i. Prior therapy for AL amyloidosis or multiple myeloma including medications that target CD38</li><li>ii. Previous or current diagnosis of multiple myeloma including the presence of lytic bone disease, plasmacytomas, <math>\geq 60\%</math> plasma cells in the bone marrow, or hypercalcemia</li><li>iii. Planned ASCT during the first 6 cycles of treatment</li></ul></li><li>4. Treatment with daratumumab should be discontinued upon occurrence of any of the following:<ul style="list-style-type: none"><li>i. Evidence of hematologic progression or organ decompensation on treatment</li></ul></li></ul>	
--	---	--

	<ul style="list-style-type: none"><li>ii. Unacceptable toxicity</li><li>iii. Renewal of daratumumab should be based on the absence of hematologic progression or organ function decompensation up to a maximum of 24 months.</li></ul> <p>5. Monitoring for hematologic response and progression should include the following: M-protein, free light chains (serum and urine), cardiac biomarkers (NT-proBNP/BNP and Troponin T), serum creatine, electrolytes, and alkaline phosphatase performed every month for the first 6 months of treatment, then every 3 months up to month 24.</p> <p>6. Daratumumab should be given in combination with CyBorD for 6 months followed by daratumumab monotherapy (starting in week 25) until disease progression or a maximum of 2 years.</p> <p>7. Daratumumab should be prescribed by a hematologist or oncologist with experience</p>	
--	---	--

	managing patients with amyloidosis or multiple myeloma in a cancer centre setting. 8. A reduction in price	
評価対象疾患	Newly diagnosed AL amyloidosis	新たに診断された成人の AL アミロイドーシス
使用方法	The recommended dose is 1,800 mg administered subcutaneously, over 3 to 5 minutes, weekly (total of 8 doses) in weeks 1 to 8, every 2 weeks (total of 8 doses) in weeks 9 to 24, and every 4 weeks from week 25 onwards until disease progression or a maximum of 2 years.	左記に同じ
比較対照	CyBorD	左記に同じ
主要な増分費用効果比の値	The incremental cost effectiveness ratio for DCyBorD was \$67,484 per QALY compared with CyBorD.	左記に同じ

**表 1-1-3-6 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	<a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-11/files/daratumumab-psd-november-2021.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-11/files/daratumumab-psd-november-2021.pdf</a>	

評価対象技術	Daratumumab SC for use in combination with cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone (DCyBorD).	左記に同じ
評価結果	The PBAC recognized that there are no treatments on the PBS available specifically for this condition, and it considered that the addition of daratumumab SC plus CyBorD offered high added therapeutic value. However, PBAC considered that there were uncertainties in the cost effectiveness analysis. As a result, it was not recommended. The PBAC nominated the Early Resolution re-submission pathway for this submission.	左記に同じ
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	Not applicable	左記に同じ
評価対象疾患	Newly diagnosed AL amyloidosis	新たに診断された全身性 AL アミロイドーシス
使用方法	Daratumumab is administered subcutaneously at a dose of 1800 mg over approximately 3-5 minutes. It is administered weekly for the first 2 cycles (each cycle is 4 weeks in duration; a total of 8 doses over weeks 1 to 8), every two weeks from cycles 3 to 6 (a total of 8 doses over week 9 to 24) and then once every 4 weeks from cycle 7 (week	左記に同じ

	25+) onward until disease progression, the development of treatment-limiting toxicity, or a maximum of 24 cycles ( $\approx$ 2 years) from the first dose of treatment (whichever is first).	
比較対照	Main comparator: CyBorD Secondary comparator: Melphalan and Dexamethasone	左記に同じ
主要な増分費用効果比の値	Not reported	保守的な仮定を用いたシナリオ分析で ICER は \$75,000 - \$95,000 / QALY。

## 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対象技術の評価についてレビューを行った結果、製造販売業者の報告内容は、以下の点のほか、おおむね妥当なものであった。

- イギリス(SMC)の評価は、製造販売業者報告時点では評価中であった。その後、2022年7月8日にSMCの評価内容が公表され、対象技術は条件付き推奨と結論されている。[2]

## 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(評価中のものを含む。)を検討し、公的分析の参考となりうるものを以下のとおり整理した。

### <NICE> [1]

- NICEにおけるDCyBorDレジメンの評価は進行中であるが、Final appraisal documentで、ANDROMEDA試験のOSがimmatureである点、及びOSのモデル化に血液学的奏効の代理エンドポイントを用いた点などにおける不確実性の高さを指摘している。

### <SMC> [2]

- 血液学的奏効に基づくOS予測には観察研究であるEMN23研究が用いられている。
- ANDROMEDA試験では除外された心臓病期ステージIIIb患者集団のICERに関して、EMN23研究を用いたサブ解析が行われ、37,986ポンド/QALYと算出されている。

### <HAS> [3]

- 末期臓器不全状態におけるQOL値の減少を二重に適用すること(心不全によるものを-0.199、血液透析によるものを-0.1)は、末期臓器不全の全患者の費用としては血液透析のみを評価するという選択と一致せず、評価される治療法に有利となる可能性がある。

### <IQWiG> [4]

- ANDROMEDA試験はオープンラベル試験であることから、罹患に関するPRO及び健康関連QOL値には高いバイアスリスクがあると指摘されている。

### <CADTH> [5]

- 末期臓器不全状態に適用された0.231のQOL値の減少は、進行性慢性心不全に関する文献値に基づくため、末期臓器不全状態のその他の側面(腎不全又は進行性の血液疾患)と関連するQOL値の減少を必ずしも反映したものではない可能性がある。

- 末期臓器不全患者の 100%が血液透析を受けるとする仮定は、モデルにおける 2 つの仮定(1. 末期臓器不全への移行確率は心不全及び腎不全のイベント発生率に基づいて見積もられた値を使用、2. 末期臓器不全の QOL 値は慢性心不全の値を使用)、及び末期臓器不全では心臓の障害のみ、腎臓の障害のみ、両臓器の障害の主に 3 つのタイプがあるという臨床専門家の意見と一致しない。末期臓器不全におけるさまざまな仮定は、CyBorD の総コストを過大評価している可能性が高く、DCyBorD 群に有利なバイアスが生じている可能性がある。CADTH は、末期臓器不全状態において血液透析を受ける者の割合を 50%、QOL 値の減少を 0.041(ANDROMEDA 試験におけるベースライン QOL 値の平均 0.731 と血液透析患者の文献に基づく QOL 値との差分)とするシナリオ分析を実施している。
- ANDROMEDA 試験では、投与開始中央値 11.4 か月後の中間解析の時点において、被験者の 86%が生存しており、OS の Kaplan-Meier データには長期間のプラトーが観察された。CADTH は、そのようなデータの外挿はもっともらしくなく、高い不確実性を伴うものであるとの見解で企業と一致した。
- CADTH は、ANDROMEDA 試験と観察研究(Kastritis, et al.2021 [7])の対象集団の特性の比較において、各心臓病期ステージ(Mayo ステージ)の割合が異なることを指摘した。全死亡率は心臓病期ステージにより変化するので、ベースラインでの Mayo ステージの違いが OS にどの程度影響したかは不明である。

#### <PBAC> [6]

- PBAC の評価では、ANDROMEDA 試験(中央値 11.4 か月後でのカットオフ)では MOD-PFS が予定の 200 件に対し 87 件の発生にとどまり、mature なものとは言い難い点が指摘されている。
- 企業から提出されたモデルでは、血液学的奏効に基づく OS 予測には観察研究である Palladini, et al.2012 [8]が用いられている。
- ESC は血液学的奏効と OS の関係を示唆する証拠があり、それは EMN のデータでも裏付けられているものの、長期の生存率については、不確実性が残るとしている。PBAC は、血液学的奏効と OS の関係は受け入れられるものの、ダラツムマブの長期的な増分便益には不確実性があると指摘している。

## 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チョン

公的分析では、ダラキューロ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チョンに基づく RCT のシステマティックレビューが実施された。

対象集団は、未治療の全身性 AL アミロイドーシスとし、介入及び比較対照は、DCyBorD レジメン及び CyBorD レジメンと設定した。アウトカムは、有効性(血液学的奏効率(CR 率)、MOD-PFS 及び OS)とし、検索期間は検索を実施した 2022 年 8 月 16 日までの全期間とした。

表 2-1-1 公的分析におけるシステマティックレビューのリサーチクエスチョン

項目	内容
対象集団	未治療の全身性 AL アミロイドーシス
介入/比較対照	DCyBorD レジメン (比較対照: CyBorD レジメン)
アウトカム	有効性(血液学的奏効率(CR 率)、MOD-PFS 及び OS)
研究デザイン	RCT
文献検索期間	検索実施日までの全期間

#### 2.1.2 実施の流れ

ダラキューロの追加的有用性の評価に当たり、医学情報サービス・文献検索の専門家が、リサーチクエスチ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、及び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)に従って判定された。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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 新たに診断され、未治療の全身性 AL アミロイドーシス</li> <li>・ 18 歳以上</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治療歴がある全身性 AL アミロイドーシス</li> <li>・ 全身性 AL アミロイドーシス以外のアミロイドーシス(遺伝性トランスサイレチン(ATTR)アミロイドーシス、変異がない全身性野生型 ATTR アミロイドーシス等)</li> <li>・ 多発性骨髄腫(全身性 AL アミロイドーシスを併発しているものを除く。)</li> </ul>
介入/比較対照	DCyBorD レジメン/CyBorD レジメン	シクロホスファミド水和物、ボルテゾミブ又はデキサメタゾンを含む、DCyBorD レジメン又は CyBorD レジメン以外のレジメン
アウトカム	有効性 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ CR 率</li> <li>・ MOD-PFS</li> <li>・ OS</li> </ul>	—
研究デザイン	RCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 前臨床試験</li> <li>・ 単群試験</li> <li>・ 比較対照群が設定されていない試験</li> <li>・ 観察研究</li> <li>・ システマティックレビュー等レビュー</li> <li>—</li> <li>・ 会議録、総説、症例報告及びコメント</li> </ul>
文献の種類	—	学会抄録
言語	日本語又は英語	—

#### 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。なお、Cochrane Library に関しては、CDSR において、全身性 AL アミロイドーシスに特化した Cochrane Review が存在しないことを確認している。

- MEDLINE(via Ovid)

- Embase
- Cochrane Library: CENTRAL
- 医中誌 web

### 2.1.5 使用した検索式

公的分析での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 の検索(via Ovid)で使用した検索式**

検索日:2022年8月16日

通番	検索式	結果数
#1	exp "immunoglobulin light-chain amyloidosis"/	1,485
#2	(amyloidosis\$2 or betaamyloidosis\$2 or "beta amyloidosis\$2" OR "beta-amyloidosis\$2" OR paraamyloidosis\$2 OR "para amyloidosis\$2" OR "para-amyloidosis\$2" OR betafibrillos\$2 OR "beta fibrillos\$2" OR "beta-fibrillos\$2").ab,ti,kf.	27,017
#3	(amyloid\$4 ADJ5 (al OR immunoglobulin OR "immuno-globulin" OR lightchain OR "light chain" OR "light-chain" OR primary OR systemic OR senile OR abeta OR fibril\$1 OR tumor\$1 OR tumour\$1 OR deposit\$1 OR plaque\$1)).ab,ti,kf,kw.	52,487
#4	"amyloid neuropathies"/	602
#5	(amyloid\$4 ADJ5 (neuropath\$3 OR polyneuropath\$3 OR "poly neuropath\$3" OR "poly-neuropath\$3" OR polyneuritis\$2 OR "poly neuritis\$2" OR "poly-neuritis\$2")).ab,ti,kf,kw.	2,562
#6	"cerebral amyloid angiopathy"/	2,074
#7	(amyloid\$4 ADJ5 angiopath\$3).ab,ti,kf,kw.	3,715
#8	((("hereditary cerebral hemorrhage" or "hereditary cerebral haemorrhage") ADJ5 amyloidosis\$2).ab,ti,kf,kw.	206
#9	"familial mediterranean fever"/	4,022
#10	famil\$3 mediterranean fever\$1.ab,ti,kf,kw.	3,819

#11	((("muckle wells" OR "muckle-wells" OR "wohlwill andrade" OR "wohlwill-andrade" OR "urticaria-deafness-amyloidosis\$2") ADJ5 (syndrome\$1 OR disease\$1)).ab,ti,kf,kw.	293
#12	((hchwa OR fmf OR mws OR uda) ADJ5 amyloidosis\$2).ab,ti,kf,kw.	386
#13	"plaque, amyloid"/	5,917
#14	((neuritic OR senile) ADJ5 plaque\$1).ab,ti,kf,kw.	7,069
#15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	78,421
#16	daratumumab.ab,ti,kf.	1,193
#17	(jnj54767414 OR "jnj-54767414" OR "jnj 54767414").ab,ti,kf.	2
#18	"945721-28-8".ab,ti,kf,rn.	1
#19	L01XC24.ab,ti,kf.	0
#20	4Z63YK6E0E.ab,ti,kf.	1
#21	((cd38 OR "cd 38" OR "cd-38") ADJ5 ("monoclonal antibody\$3" OR mab OR mabs OR moab OR moabs OR humax)).ab,ti,kf,kw.	550
#22	("dara sc" OR "dara-sc" OR darzquoro OR darzalex).ab,ti,kf.	32
#23	dalinvi.ab,ti,kf.	0
#24	(dvcd OR "d-vcd" OR dcybord OR "d-cybord" OR daracybord OR "dara cybord" OR "dara-cybord").ab,ti,kf.	6
#25	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	1,472
#26	"drug therapy".fs.	2,520,865
#27	exp "randomized controlled trials as topic"/	160,984
#28	"randomized controlled trial".pt.	575,121
#29	("equivalence trial" OR "pragmatic clinical trial").pt.	3,145
#30	rct\$1.ab,ti,kf.	67,411
#31	trial.ab.	612,748
#32	"controlled clinical trial".pt.	94,988

#33	"adaptive clinical trial"/ OR "clinical trial, phase II"/ OR "clinical trial, phase III"/	57,937
#34	(randomi#ed OR randomly).ab.	1,007,908
#35	(random\$4 OR randomi#ation\$1 OR placebo\$1).ab,ti,kf.	1,428,606
#36	((singl\$1 OR doubl\$1 OR trebl\$1 OR tripl\$1) ADJ5 (mask\$2 OR blind\$2 OR dumm\$3)).ab,ti,kf,kw.	193,267
#37	(open ADJ5 label\$1).ab,ti,kf,kw.	51,562
#38	groups.ab.	2,394,767
#39	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38	5,764,664
#40	exp animals/ NOT humans/	5,037,247
#41	((("case reports" OR review OR meta-analysis OR "systematic review" OR comment OR editorial OR lecture OR letter OR news OR "newspaper article") NOT ("randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "equivalence trial" OR "pragmatic clinical trial")).pt.	7,356,557
#42	#40 OR #41	12,111,174
#43	#39 NOT #42	3,834,835
#44	(japanese OR english).lg.	30,154,728
#45	#15 AND #25 AND #43 AND #44	37

**表 2-1-5-2 Embase の検索で使用した検索式**

検索日:2022年8月16日

通番	検索式	結果数
#1	'al amyloidosis'/exp	3,432
#2	amyloidos*:ab,ti OR beta?amyloidos*:ab,ti OR para?amyloidos*:ab,ti OR beta?fibrillos*:ab,ti	37,680
#3	(amyloid* NEAR/5 (al OR immuno?globulin OR light?chain OR primary OR systemic OR senile OR abeta OR fibril* OR tumo?r* OR deposit* OR plaque*)):ab,ti	56,523

#4	'amyloid neuropathy'/de	1,517
#5	(amyloid* NEXT/5 (neuropath* OR poly?neuropath* OR poly?neuritis*)):ab,ti	1,091
#6	(amyloid* NEXT/5 angiopath*):ab,ti	5,496
#7	((('hereditary cerebral hemorrhage' OR 'hereditary cerebral haemorrhage') NEXT/5 amyloidos*)):ab,ti	220
#8	'familial mediterranean fever'/de	7,262
#9	famil*:ab,ti AND mediterranean:ab,ti AND fever*:ab,ti	5,881
#10	'muckle wells syndrome'/de	797
#11	((('muckle wells' OR 'muckle-wells' OR 'wohlwill andrade' OR 'wohlwill-andrade' OR 'urticaria deafness amyloidos*') NEXT/5 (syndrome* OR disease*)):ab,ti	534
#12	((hchwa OR fmf OR mws OR uda) NEXT/5 amyloidos*):ab,ti	342
#13	'amyloid plaque'/de OR 'senile plaque'/de	14,244
#14	((neuritic OR senile) NEXT/5 plaque*):ab,ti	8,755
#15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	94,427
#16	'daratumumab'/exp	5,063
#17	daratumumab:ab,ti	3,491
#18	jnj54767414:ab,ti,cn OR 'jnj-54767414':ab,ti,cn OR 'jnj 54767414':ab,ti,cn	0
#19	'945721-28-8':ab,ti,rn	4,826
#20	l01xc24:ab,ti	2
#21	4z63yk6e0e:ab,ti	0
#22	((cd38 OR 'cd 38') NEAR/5 ('monoclonal antibod*' OR mab OR mabs OR moab OR moabs OR humax)):ab,ti	1,721
#23	'dara sc':ab,ti,tn OR 'dara-sc':ab,ti,tn OR darzquero:ab,ti,tn OR darzalex:ab,ti,tn	231
#24	dalinvi:ab,ti,tn	0
#25	dvcd:ab,ti OR 'd vcd':ab,ti OR dcybord:ab,ti OR 'd	36

	cybord':ab,ti OR daracybord:ab,ti OR 'dara cybord':ab,ti OR 'dara-cybord':ab,ti	
#26	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	5,880
#27	'randomized controlled trial'/de	724,353
#28	'equivalence trial'/de OR 'pragmatic trial'/de	1,888
#29	rct*:ab,ti	98,969
#30	'controlled clinical trial'/de	437,650
#31	(controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ab,ti,tt	423,978
#32	'adaptive clinical trial'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de	150,586
#33	'randomization'/de	94,536
#34	random*:ab,ti,tt	1,821,794
#35	randomized:ab,ti,tt OR randomised:ab,ti,tt OR randomization:ab,ti,tt OR randomisation:ab,ti,tt OR placebo*:ab,ti,tt	1,217,380
#36	'intermethod comparison'/de	288,509
#37	compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt OR trial:ti,tt	952,633
#38	(evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)	2,547,025
#39	'double blind procedure'/de	198,272
#40	((single OR double OR singly OR doubly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly OR mask OR masked OR dummy OR dummied)):ab,ti,tt	266,706
#41	((treble OR trebly OR triple OR triply) NEAR/5 (mask OR masked OR blind OR blinded OR dummy OR dummied)):ab,ti,tt	1,946
#42	(open NEXT/1 label):ab,ti,tt	98,634
#43	(parallel NEXT/1 group*):ab,ti,tt	29,865
#44	crossover:ab,ti,tt OR 'cross over':ab,ti,tt	117,983
#45	((assign* OR match OR matched OR allocation)	425,556

	NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ab,ti,tt	
#46	assigned:ab,ti,tt OR allocated:ab,ti,tt	454,750
#47	volunteer:ab,ti,tt OR volunteers:ab,ti,tt	272,074
#48	'human experiment'/de	589,494
#49	#27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48	5,961,749
#50	'animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)	2,452,990
#51	('animal'/exp OR 'animal experimentation'/exp OR 'animal model'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'nonhuman'/de OR 'vertebrate'/exp) NOT ('human'/exp OR 'human experimentation'/exp OR 'human experiment'/exp)	7,568,513
#52	(rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*:ti,tt) AND 'animal experiment'/de	1,169,354
#53	'cross-sectional study'/de NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)	317,891
#54	'case control*':ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized	20,071

	controlled':ti,ab,tt)	
#55	'systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)	218,011
#56	nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt	17,981
#57	'random field*':ti,ab,tt	2,724
#58	('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt	1,574
#59	review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt	1,004,855
#60	'we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)	43,069
#61	'update review':ab	122
#62	(databases NEAR/5 searched):ab	56,482
#63	((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt)	2,902
#64	'meta analysis'/de OR sreview/it OR 'conference paper'/it OR editorial/it OR letter/it OR note/it	3,861,926
#65	#50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64	12,541,598
#66	#49 NOT #65	4,674,224
#67	japanese:la OR english:la	35,930,586
#68	#15 AND #26 AND #66 AND #67	113

表 2-1-5-3 CENTRAL の検索でを使用した検索式

検索日:2022年8月16日

通番	検索式	結果数
#1	[mh ^"amyloidosis"] OR [mh "immunoglobulin light-chain amyloidosis"]	147
#2	(amyloidosis OR amyloidoses OR betaamyloidosis OR beta-amyloidosis OR "beta amyloidosis" OR betaamyloidoses OR beta-amyloidoses OR "beta amyloidoses" OR paraamyloidosis OR para-	717

	amyloidosis OR "para amyloidosis" OR paraamyloidoses OR para-amyloidoses OR "para amyloidoses" OR betafibrillosis OR beta-fibrillosis OR "beta fibrillosis" OR betafibrilloses OR "beta-fibrilloses" OR "beta fibrilloses"):ab,ti,kw	
#3	((amyloid OR amyloids OR amyloidosis OR amyloidoses) NEAR/5 (al OR immunoglobulin OR "immuno-globulin" OR lightchain OR "light-chain" OR primary OR systemic OR senile OR abeta OR fibril OR fibrils OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR deposit OR deposits OR plaque OR plaques)):ab,ti,kw	722
#4	[mh ^"amyloid neuropathies"]	12
#5	((amyloid OR amyloids OR amyloidosis OR amyloidoses) NEAR/5 (neuropathy OR neuropathies OR polyneuropathy OR "poly-neuropathy" OR "poly neuropathy" OR polyneuropathies OR "poly-neuropathies" OR "poly neuropathies" OR polyneuritis OR "poly-neuritis" OR "poly neuritis" OR polyneuritises OR "poly-neuritises" OR "poly neuritises")):ab,ti,kw	226
#6	[mh ^"cerebral amyloid angiopathy"]	11
#7	((amyloid OR amyloids OR amyloidosis OR amyloidoses) NEAR/5 (angiopathy OR angiopathies)):ab,ti,kw	62
#8	(("hereditary cerebral hemorrhage" OR "hereditary cerebral haemorrhage") NEAR/5 (amyloidosis OR amyloidoses)):ab,ti,kw	0
#9	[mh ^"familial mediterranean fever"]	51
#10	((family OR familial) NEXT ("mediterranean fever" OR "mediterranean fevers")):ab,ti,kw	131
#11	(("muckle wells" OR "muckle-wells" OR "wohlwill andrade" OR "wohlwill-andrade" OR "urticaria-deafness-amyloidosis" OR "urticaria-deafness-	12

	amyloidoses") NEAR/5 (syndrome OR syndromes OR disease OR diseases)):ab,ti,kw	
#12	((hchwa OR fmf OR mws OR uda) NEAR/5 (amyloidosis OR amyloidoses)):ab,ti,kw	6
#13	[mh ^"plaque, amyloid"]	22
#14	((neuritic OR senile) NEAR/5 (plaque OR plaques)):ab,ti,kw	45
#15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	1,350
#16	daratumumab:ab,ti,kw	505
#17	(jnj54767414 OR "jnj-54767414" OR "jnj 54767414"):ab,ti,kw	30
#18	"945721-28-8":ab,ti,kw	41
#19	L01XC24:ab,ti,kw	1
#20	4Z63YK6E0E:ab,ti,kw	1
#21	((CD38 OR "CD-38" OR "CD 38") NEAR/5 ("monoclonal antibody" OR "monoclonal antibodies" OR mab OR mabs OR moab OR moabs OR humax)):ab,ti,kw	224
#22	darzalex:ab,ti,kw	21
#23	dalinvi:ab,ti,kw	0
#24	(dvcd OR "d-vcd" OR dcybord OR "d-cybord" OR daracybord OR "dara-cybord"):ab,ti,kw	6
#25	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	576
#26	#15 AND #25	39

表 2-1-5-4 医中誌 Web の検索でを使用した検索式

検索日:2022年8月16日

通番	検索式	結果数
#1	[アミロイドーシスー免疫グロブリン軽鎖]/TH	489
#2	アミロイドーシス/TA	12,379
#3	#1 OR #2	12,468

#4	Daratumumab/TH or "Dantumumab-Vorhytturondase Alfa"/TH	446
#5	daratumumab/TA	198
#6	#4 OR #5	469
#7	#3 AND #6	31

### 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 のとおり要約される。

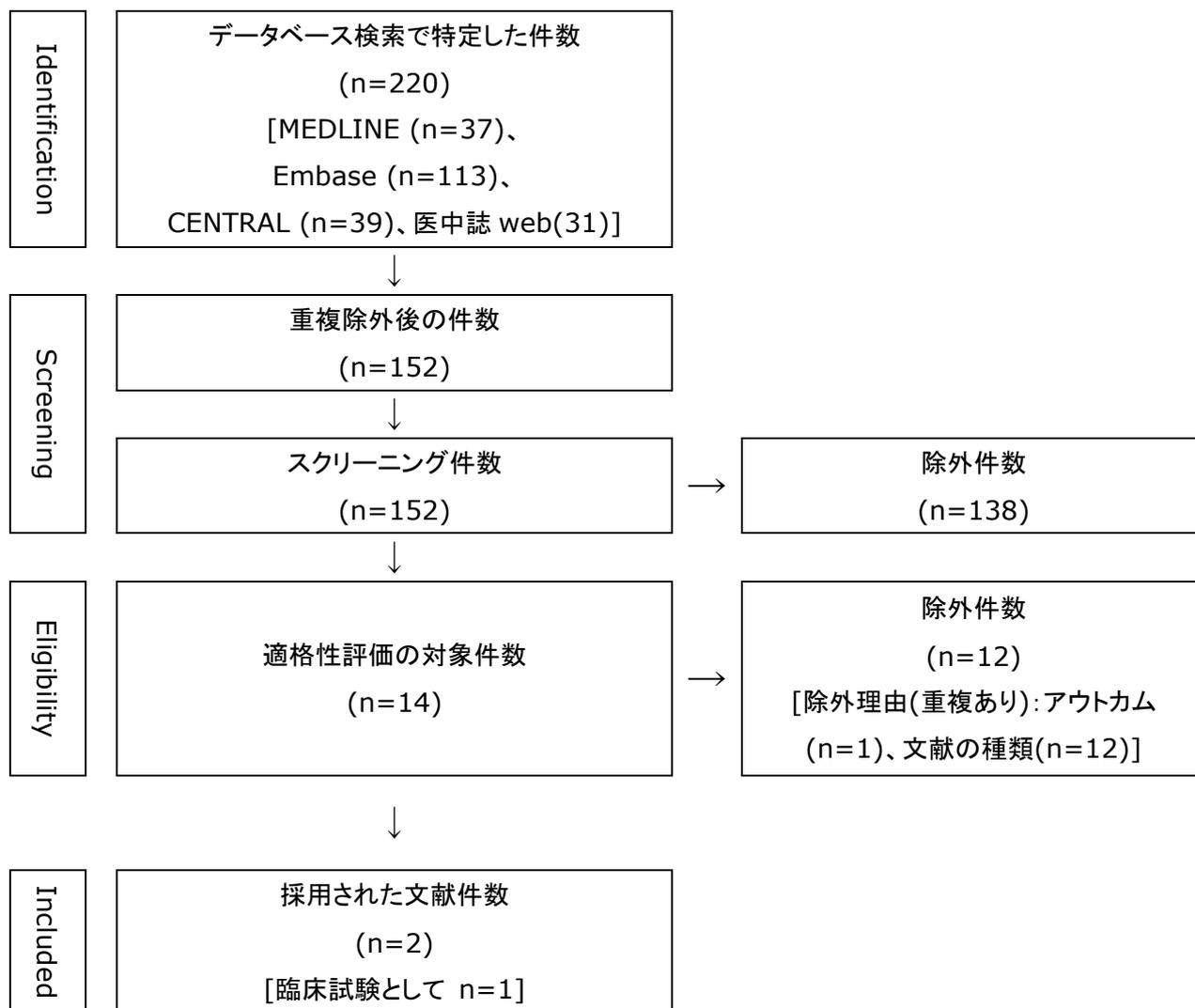


図 2-1-6 フローチャート

システマティックレビューの結果、DCyBorD レジメンと、CyBorD レジメンとを直接比較した RCT として 1 件の試験(ANDROMEDA 試験)が特定された。公的分析でのシステマティックレビューにおいて特定された ANDROMEDA 試験に関する 2 件の文献は以下のとおりである。

1. Palladini G, et al. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. [9]

2. Kastritis E, et al. Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. [10]

### 2.1.7 臨床試験の概要

公的分析でのシステマティックレビューにおいて特定された ANDROMEDA 試験の概要は、表 2-1-7 のとおりである。

表 2-1-7 臨床試験の概要(ANDROMEDA 試験)

試験名	ANDROMEDA 試験(AMY3001 試験)
書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Palladini G, Kastritis E, Maurer M, Zonder J, Minnema M, Wechalekar A, et al. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. Blood 2020 Jul 2;136(1):71-80. [9]</li> <li>● Kastritis E, Palladini G, Minnema M, Wechalekar A, Jaccard A, Lee H, et al. Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. N Engl J Med 2021 Jul 1;385(1):46-58. [10]</li> </ul>
臨床試験登録情報	NCT03201965
試験を実施した場所	22 か国 109 施設
試験の登録期間	2018 年 5 月 3 日～2019 年 8 月 15 日
対象集団	未治療の全身性 AL アミロイドーシス
主な適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 18 歳(又は試験が実施された場所において法的に同意取得が可能な年齢)以上であること</li> <li>● 全身性 AL アミロイドーシスであると病理組織学的に診断されていること</li> <li>● 定量可能な AL アミロイドーシス(血清中 M 蛋白が 0.5 g/dL 以上、又は血清中遊離軽鎖が 5.0 mg/dL 以上(<math>\kappa/\lambda</math> 比の異常を伴う。)もしくは dFLC が 5 mg/dL 以上)であること</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>● AL アミロイドーシスの治療歴があること</li> <li>● 国際骨髄腫ワーキンググループの判定基準により症候性多</li> </ul>

	<p>発性骨髄腫であると認められること</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● ECOG Performance Status スコアが 2 以上であること</li> <li>● eGFR が 20 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満であること</li> <li>● スクリーニング時点において、NT-proBNP が 8,500 ng/L 超であること、SBP が 90 mmHg 未満であること、又は NYHA 分類で心臓病期ステージ IIIb もしくは IV であることなど、重大な心血管状態の証拠を有すること</li> <li>● 非 AL 型アミロイドーシスに罹患していること</li> <li>● 投与開始後 6 サイクル(1 サイクル=28 日間)の間に ASCT を受ける予定があること</li> </ul>
介入方法の詳細	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)30,000 単位が配合されたダラツムマブ(遺伝子組換え)1,800 mg 製剤(15 mL)を、サイクル(28 日間)1~2 では毎週 1 回、サイクル 3~6 では隔週 1 回、その後、病勢進行、後治療開始、又は投与開始後最長 24 サイクル投与終了のいずれか早い時点までは 4 週ごとに 1 回皮下投与する。</li> <li>● ボルテゾミブ 1.3 mg/m<sup>2</sup>/回(皮下投与)及びシクロホスファミド水和物(無水物換算)300 mg/m<sup>2</sup>/回(静脈内投与又は経口投与)を毎週 1 回最長 6 サイクルまで、デキサメタゾン 40 mg/回(静脈内投与又は経口投与)を毎週 1 回併用する。</li> </ul>
比較対照の詳細	ボルテゾミブ 1.3 mg/m <sup>2</sup> /回(皮下)及びシクロホスファミド水和物(無水物換算)300 mg/m <sup>2</sup> /回(静脈内又は経口)を毎週 1 回最長 6 サイクルまで、デキサメタゾン 40 mg/回(静脈内又は経口)を毎週 1 回投与する。
試験デザイン	多施設共同非盲検実薬対照 RCT(第 III 相試験)
盲検化法	非盲検試験であるが、IRC メンバーに対して割付情報は開示しないものとされている。
主要評価項目	国際アミロイドーシス統一治療効果判定基準に基づく CR 率
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>● MOD-PFS</li> <li>● OS</li> </ul>
主な有効性	<p>2020 年 2 月時点(フォローアップ期間中央値 11.4 か月間)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● CR 率 DCyBorD レジメン群: 53.3%</li> </ul>

	<p>CyBorD レジメン群: 18.1%</p> <p>OR: 5.1 (95%CI 3.2-8.2, <math>p &lt; 0.001</math>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● MOD-PFS</li> </ul> <p>HR: 0.58 (95%CI 0.36-0.93, <math>p = 0.02</math>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● OS</li> </ul> <p>HR: 0.90 (95%CI 0.53-1.53)</p>
安全性	<p><u>2020年2月時点(フォローアップ期間中央値 11.4 か月間)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● グレード 3 又は 4 の発生率(100 リスク人・月当たりのイベント数)</li> </ul> <p>DCyBorD レジメン群: 10.55</p> <p>CyBorD レジメン群: 18.96</p>
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

## 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では、原著論文として ANDROMEDA 試験に関する 2 文献が特定された。

公的分析で行われたシステマティックレビューの検索対象期間は 2022 年 8 月 16 日までであり、製造販売業者が行った期間(2005 年 1 月 1 日から 2022 年 1 月 19 日まで)と異なるが、公的分析におけるシステマティックレビューにおいて特定された原著論文はいずれも ANDROMEDA 試験 1 試験に関するものであり、製造販売業者による検索の結果と一致した。

以上より、製造販売業者が提出したシステマティックレビューは、追加的有用性の評価に必要な論文が含まれていた。

### 【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必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必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 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)
3.8	78-83	表 3.11

### 【報告書等の記述(抜粋)】

#### <Hematologic response>

- Primary results from the ANDROMEDA study (50, 62) indicated that proportion of subjects achieving CR was significantly greater in the DCyBorD arm compared to the CyBorD arm (53.3% vs 18.1%; OR: 5.1 (95% CI: 3.2 to 8.2);  $p < 0.001$ ).

#### <MOD-PFS>

- Data from the ANDROMEDA primary analysis (50, 62) indicated that survival free from major organ deterioration or hematologic progression (ie, MOD-PFS) was longer for subjects in the DCyBorD arm compared to those in the CyBorD arm (HR 0.58, 95% CI 0.36 to 0.93,  $p = 0.02$ ).

#### <OS>

- Overall survival is not reported since data were immature at the time of the primary analysis.

### <公的分析におけるレビュー結果>

製造販売業者と同様に、DCyBorD レジメンと CyBorD レジメンを比較した RCT は ANDROMEDA 試験のみであった。

ANDROMEDA 試験の主要評価項目である CR 率は DCyBorD レジメン群で 53.3%、CyBorD レジメン群で 18.1%、OR は 5.1(95%CI 3.2-8.2,  $p < 0.001$ )で統計学的に有意な差が示された[10]。

主な副次評価指標である MOD-PFS でのイベント発生数は、DCyBorD レジメン群で 34(血液学的疾患進行:8、主要な臓器機能低下:1、死亡:25)、CyBorD レジメン群で 53(血液学的疾患進行:25、主要な臓器機能低下:7、死亡:21)であった。事前に決められた解析に必要なイベント数の 200 に到達していないため、immature なデータだが、DCyBorD レジメン群で有意に延

長する傾向がみられた(HR:0.58, 95%CI;0.36-0.93, P=0.02)[10]。

一方で、OSについては、有意な差が示されなかった(HR: 0.90, 95%CI; 0.53-1.53)が、事前に決められた解析に必要な条件(MOD-PFS のイベント数が 200 に到達)を満たしていないため、評価する期間が不十分であり評価不能であった[10]。

## 2.4 追加的有用性の有無に関する評価

表 2-4 DCyBorD レジメンの CyBorD レジメンに対する追加的有用性に関する評価

対象集団	未治療の全身性 AL アミロイドーシス
介入	DCyBorD レジメン
比較対照	CyBorD レジメン
アウトカム	CR 率、MOD-PFS、OS-
追加的有用性の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性あり <input 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>システマティックレビューの結果、DCyBorD レジメンと CyBorD レジメンを比較した RCT は ANDROMEDA 試験のみであった。主要評価項目である CR 率に関して、統計学的に有意な差が示された(OR:5.1, 95%CI:3.2-8.2, <math>p&lt;0.001</math>)。また、MOD-PFS では、DCyBorD レジメン群で有意に延長する傾向がみられた。一方、OS は観察期間が不十分であり評価不能であった。</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、DCyBorD レジメンは、CyBorD レジメンに対して

- 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 CyBorD レジメンと比較した費用効果分析の概要

###### 分析手法

製造販売業者は、ANDROMEDA 試験で得られた IPD をふまえた 1,000 人規模の仮想コホートを設定し、投与開始 3 か月後時点でのランドマーク解析に基づく血液学的奏効(CR、VGPR 又は PR もしくは NR(以下「PR/NR」という。))で層別化する決定樹モデルと、層別化された仮想コホートが最大で 5 つの健康状態を推移するマルコフモデルとで構成される複合モデル(1 サイクル=28 日間)を構築し、費用効果分析を行った。マルコフモデルにおいては、血液学的奏効が CR 又は VGPR であった者は、「一次治療の継続状態」、「無治療(過去に CyBorD レジメン療法を受けていた場合)・最大 24 サイクルのダラキューロ単剤投与(過去に DCyBorD レジメン療法を受けていた場合)状態」、「二次治療状態」及び「末期臓器不全状態」の 4 つを、血液学的奏効が PR/NR であった者は、「二次治療状態」及び「末期臓器不全状態」の 2 つを、それぞれ非可逆的に推移し、いずれも最終的に「死亡」に至るものとされた。製造販売業者は、ANDROMEDA 試験における OS については評価する期間が不十分であるため、血液学的奏効が治療とは独立した OS の代替指標であるとの考え方にに基づき、ボルテゾミブをベースとしたレジメンを投与された一次治療集団の後ろ向き観察研究(Kastritis, et al.2021 [7])で得られた血液学的奏効別の Kaplan-Meier 曲線を基にパラメトリックな方法で生存曲線を推定した。この推定生存曲線を用いた外挿及び日本の生命表を用いた調整により、各サイクルでの「死亡」推移者数が算出された。「死亡」以外の健康状態への移行の推定には、ANDROMEDA 試験における両群 IPD の MOD-PFS 期間及び二次治療までの期間に関するデータが用いられた。「二次治療状態」では後治療を 1 ラインのみ受けるものと仮定された。分析期間は、仮想コホート(投与開始時の平均年齢:63 歳)の 99%以上が「死亡」へ推移すると見込まれる時点に至る期間として 35 年間と設定された。

QOL 値は、ANDROMEDA 試験において測定された血液学的奏効別の EQ-5D-5L データに日本特有の重み付けを適用したものをを用いた。製造販売業者は、VGPR の QOL 値が PR の QOL 値よりも低い値と算出されたため、VGPR の QOL 値を CR と PR の QOL 値の平均値として分析を行った。「二次治療状態」に推移する際の QOL 値の低下には、ANDROMEDA 試験において測定された病勢進行前後での QOL 値平均の差分が用いられた。一方、AE 発現に伴う QOL 値の減少は様々な文献に基づいて設定されたほか、「末期臓器不全状態」への推移に伴う QOL 値は、心不全及び血液透析によるものとして文献等を基に算出された。

費用としては、薬剤費、薬剤の投与に関わる費用(外来で行われるものと仮定。)、救急・入院及び外来での受診に伴う医療費、疾患のモニタリング費用及び AE 治療費、「末期臓器不全状態」における血液透析費用、並びに終末期医療費が計上された。DCyBorD レジメン及び CyBorD

レジメンを構成する薬剤費用の算定においては、ANDROMEDA 試験データに基づく RDI を用いた補正が行われている。

製造販売業者が行った費用効果分析の手法は、表 3-1-1-1 のとおりである。

**表 3-1-1-1 CyBorD レジメンと比較した費用対効果評価の手法**

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	未治療の全身性 AL アミロイドーシス	15
比較対照	CyBorD レジメン	10
分析の立場と費用の範囲	公的医療の立場で、費用は公的医療費のみ。	35
効果指標	QALY	35
分析期間	35 年間	35
割引	費用及び効果ともに年率 2%	36
費用効果モデル	マイクロソフト・エクセル®で作成。	84
モデルの種類	仮想コホートを血液学的奏効で層別化する決定樹モデルと、層別化された仮想コホートが最大で 5 つの健康状態を推移するマルコフモデル (各サイクルでの「死亡」への移行は、後述の推定生存曲線により決定される。)とで構成される複合モデル	84
モデルで検討した健康状態	血液学的奏効別に最大で 5 つの健康状態(「一次治療の継続状態」、「無治療(過去に CyBorD レジメン療法を受けていた場合)・ダラキューロ単剤投与(過去に DCyBorD レジメン療法を受けていた場合)状態」、「二次治療状態」、「末期臓器不全状態」及び「死亡」)	84
生存曲線の推定	後ろ向き観察研究 (Kastritis, et al.2021[10])での OS データを基にパラメトリックな方法*で生存曲線を推定。 * : 指数分布、ワイブル分布、ゴンペルツ分布、対数正規分布、対数ロジスティック分布、ガンマ分布及び一般化ガンマ分布の 7 つの分布が検	129

	討されている。	
費用	薬剤費、薬剤の投与に関わる費用(外来で行われるものと仮定。)、救急・入院及び外来での受診に伴う医療費、疾患のモニタリング費用及びAE治療費、「末期臓器不全状態」における血液透析費用、並びに終末期医療費	170
QOL 値	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ANDROMEDA 試験において測定された EQ-5D-5L データについて、日本特有の重み付けを適用し、血液学的奏効別に算出</li> <li>● AE 発現に伴う QOL 値の低下は文献に基づき設定</li> <li>● 「末期臓器不全状態」の QOL 値は、心不全及び血液透析による値を文献に基づき設定</li> </ul>	155
有害事象	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ANDROMEDA 試験のいずれかの群においてグレード 3 以上、患者の 5% 以上に発現したものが分析の対象</li> </ul>	188

## 分析結果

製造販売業者の分析においては、DCyBorD レジメンを CyBorD レジメンと比較したときの増分費用及び増分効果の値は正の値であり、ICER の推定値は 5,626,171 円/QALY であった。内訳を見ると、DCyBorD レジメン群では、後治療の薬剤費、「末期臓器不全状態」における費用及び終末期医療費用は低下したが、その他の費用は増加した。製造販売業者による一元感度分析の結果、ICER の変動に最も寄与するパラメータは、CR の QOL 値であり、次いでダラキューロの費用、及び効果に関する割引率であった。確率的感度分析においては、費用対効果評価の基準値が 620 万円超である場合には、DCyBorD レジメンは CyBorD レジメンに比してより費用効果的である可能性が高いという結果であった。

表 3-1-1-2 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)
DCyBorD レジメン	5.63	1.85	23,435,293	10,414,642	5,626,171
CyBorD レジメン	3.78		13,020,650		

### 3.1.2 CyBorD レジメンと比較した費用効果分析に対する見解

#### 3.1.2.1 ボルテゾミブの薬価について

製造販売業者の分析においては、「一次治療の継続状態」及び「二次治療状態」での DCyBorD レジメン、CyBorD レジメン及び BMd レジメンの投与に使用されるボルテゾミブの費用として、後発品(ボルテゾミブ注射用 3 mg)の薬価(3 mg1 瓶:38,694 円)が参照されている。

これに対して、以下の点に留意する必要がある。

- ボルテゾミブの後発品の効能・効果には、全身性 AL アミロイドーシスが含まれていない。

#### 3.1.2.2 「末期臓器不全状態」の QOL 値について

製造販売業者の分析においては、「末期臓器不全状態」の QOL 値として、心不全及び腎不全に伴う血液透析による QOL 値の低下を適用している。製造販売業者は、AL アミロイドーシスによる末期臓器不全患者での QOL 値データを特定できなかったことを理由として、ANDROMEDA 試験でのベースラインの QOL 値( )と、英国における心移植が必要と診断された心不全患者の QOL 値(0.50)(Emin, et al.2016 [11])との差を「末期臓器不全状態」による QOL 値の低下( )としている。さらに、「末期臓器不全状態」患者の 100%が血液透析を受けるものとし、血液透析による QOL 値の低下(-0.1)を文献(Wyld, et al.2012 [12])に基づき設定している。

これに対して、以下の点に留意する必要がある。

- 製造販売業者は、モデルにおいて「末期臓器不全状態」に推移した患者全員が血液透析を受けると仮定している。また、心不全による QOL 値の低下( )もすべての患者に適用しているが、臨床試験における「末期臓器不全状態」の腎不全や心不全の患者の割合は明らかにされていない。

#### 3.1.2.3 OS の推計について

製造販売業者は、ANDROMEDA 試験において OS データが評価不能であったことを理由に、投与開始 3 か月後時点でのランドマーク解析に基づく血液学的奏効別に、後ろ向き観察研究(Kastritis, et al.2021 [7])を基にした生存曲線を外挿している。

これに対して、以下の点に留意する必要がある。

- ANDROMEDA 試験では OS の生存曲線データには長期間のプラトーが観察されている。
- 外挿に用いた観察研究の対象集団にダラキューロは投与されておらず、ANDROMEDA 試験と外挿した観察研究の患者特性が異なる可能性がある。また、外挿した生存曲線による長期予後の推計には高い不確実性を伴う。

#### 3.1.2.4 PR/NR の生存曲線の外挿について

製造販売業者は、後ろ向き観察研究(Kastritis, et al.2021 [7])を基に、血液学的奏効別に生存曲線を外挿している。血液学的奏効は、CR、VGPR、PR 及び NR の 3 つが設定されており、PR と NR は PR/NR として 1 つにまとめられている。PR/NR の生存曲線の外挿に際して、製造販売業者は NR よりも PR の方が構成割合が高いことを理由に、PR の曲線の AIC 及び BIC の値に基づいて、ワイブル分布を採用した。

これに対して、以下の点に留意する必要がある。

- 製造販売業の報告書によると、投与開始 3 か月後時点で PR となった患者は PR 又は NR となった患者のうち ■ %であり、PR と NR の患者数は拮抗している。
- 製造販売業の報告書に記載されている AIC 及び BIC の値に基づくと、PR ではなく NR の曲線の AIC の値に基づいて検討を行う場合、一般化ガンマ分布が採用され、BIC の値に基づいて検討を行う場合、対数正規分布が採用される。
- 製造販売業者の OS の外挿曲線(企業報告書 Figure 4.3, p.134)はワイブル分布の方がこの 2 つの分布よりも生存率が低いことを示しているため、ワイブル分布を採用することは PR となった患者の生存率を過小評価する恐れがある。

#### 3.1.2.5 初回投与時の費用について

製造販売業者の分析においては、薬剤投与は外来で行われるものと設定されており、「一次治療の継続状態」及び「二次治療状態」での薬剤の投与 1 回当たりのユニットコストとして、医科診療報酬点数を参照した費用が計上されている。具体的には、皮下投与に関して注射実施料(皮下)22 点、経口投与に関しては処方箋料(交付 1 回当たり)68 点を基に、それぞれ 220 円、680 円と設定されている。

これに対して、以下の点に留意する必要がある。

- 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、外来で実施されるとする十分な根拠は存在していない。
- ANDROMEDA 試験において infusion reaction が発生しており、添付文書においても多発性骨髄腫と AL アミロイドーシス共通で infusion reaction の注意喚起がなされている。
- 多発性骨髄腫における匿名レセプト情報・匿名特定健診等情報データベース(NDB)解析ではダラキューロ初回投与時の入院割合が 90.7%であった。

### 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**

#### **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) ボルテゾミブの費用について

#### **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)**

- b) 「末期臓器不全状態」の QOL 値について
- c) PR/NR の生存曲線外挿について

### 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

#### 3.4.1 ポルテゾミブの費用について

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)
4.2.4.1.1	170-174	Table 4.27, 4.30 等

#### 【報告書等の記述】

Table 4.27 provides the drug formulations and unit costs for each therapy. Drug costs were obtained from the Japan MHLW NHI Price List...

#### 【具体的な再分析の内容】

製造販売業者のモデルでは DCyBorD レジメン、CyBorD レジメン及び BMd レジメンの投与に使用されるポルテゾミブの費用として、後発品の薬価が参照されている。しかしながら、ポルテゾミブ製剤の後発品の効能・効果には、全身性 AL アミロイドーシスが含まれていないため、公的分析では先発品(ベルケイド注射用 3 mg)の薬価を使用して再分析を行った。

表 3-4-1-2 修正が必要である薬価

変更前(製造販売業者が用いた薬剤及び薬価)	変更後の薬剤及び薬価
ポルテゾミブ注射用 3 mg 薬価: 38,694 円	ベルケイド注射用 3 mg 薬価: 87,904 円

### 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 「末期臓器不全状態」の QOL 値について

表 3-5-2 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)
4.2.3.3	168-169	Table 4.25 等

#### 【報告書等の記述】

Utility decrements for '2L Tx' and 'End-stage Organ Failure' were applied on a recurring per-cycle basis for as long as the patient remains within the respective health state...

Both structured and systematic literature reviews failed to identify data to inform a utility decrement for patients with end-stage organ failure due to AL amyloidosis. Therefore, a study on HRQoL for patients with advanced chronic heart failure was used to calculate this utility value. In this study, a utility value of 0.5 was reported for patients with chronic heart failure that had been assessed for heart transplant. According to ANDROMEDA IPD (primary analysis; February 2020; median follow-up: 11.4 months, data on file), the mean baseline utility value (with Japan-specific utility weights applied) was [REDACTED]. The difference between the baseline ANDROMEDA utility value and the utility value reported by Emin *et al.*, (2016) was utilized in the model to inform the utility decrement for patients in the 'End-stage Organ Failure' health state (ie, [REDACTED]). A summary of progression-related health state utility values used in the model is presented in **Table 4.25**.

#### 【具体的な再分析の内容】

製造販売業者の分析においては、「末期臓器不全状態」の QOL 値として、心不全及び腎不全に伴う血液透析による QOL 値の低下を適応している。臨床試験において、末期臓器不全状態の血液透析が必要な腎不全と心不全の割合は明らかにされていない。公的分析では結果の頑健性を確認する目的で、「末期臓器不全状態」で心不全を合併する者を 50%と仮定したシナリオ分析を実施した。具体的には、心不全による QOL 値の低下を、企業が設定した「[REDACTED]」の 50%(0.114)と仮定した分析を行った。

### 3.5.2 PR/NR の生存曲線外挿について

表 3-5-2 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)
4.2.1.2	131-138	Figure 4.2, 4.3, 4.4

#### 【報告書等の記述】

The PR KM curve and its associated curve extrapolations are presented in Figure 4.2... The NR KM curve and its associated extrapolations are presented in Figure 4.3... According to ANDROMEDA IPD..., patients that achieve PR comprise ■% of all patients that are PR or NR at the three-month landmark irrespective of treatment arm. Because patients with PR represented a larger proportion of the weighting applied in generating the blended PR/NR curve in the main analysis, AIC and BIC values for the PR curve were used to determine which parametric survival function should be used for the blended PR/NR curve. According to AIC and BIC..., the Weibull parametric survival function was the best statistical fit and was therefore selected for the main analysis. Of note, the Weibull survival function was also clinically plausible and a good visual fit to the NR KM curve. The proportion of patients in PR and NR at three months, as reported in the ANDROMEDA trial, was used to apply weighting to the blended PR/NR OS curve to reflect the patient population of suboptimal responders. The PR and NR KM curves along with their respective blended PR/NR survival curve extrapolations are depicted in Figure 4.4.

#### 【具体的な再分析の内容】

製造販売業者は、後ろ向き観察研究(Kastritis, et al.2021 [7])を基に、血液学的奏効別に生存曲線を外挿し、血液学的奏効は、CR、VGPR、PR/NR の3つを設定した。PR/NR の生存曲線の外挿にあたって、PR の曲線の情報に基づく分布の選択を行ったが、これは NR となった患者の死亡率を過大評価する恐れがある。そこで、公的分析では、結果の頑健性を確認する目的で、シナリオ分析として、NR の曲線の AIC 値に基づき、一般化ガンマ分布を採用して PR/NR の生存曲線の外挿する分析と、NR の曲線の BIC 値に基づき、対数正規分布を採用して PR/NR の生存曲線の外挿する分析を実施した。

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

#### 4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比

表 4-1-1-1 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)
DCyBorD レジメン	5.63	1.85	23,435,293	10,414,642	5,626,171
CyBorD レジメン	3.78		13,020,650		

表 4-1-1-2 再分析における基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
DCyBorD レジメン	5.63	1.85	24,846,524	10,450,915	5,645,767
CyBorD レジメン	3.78		14,395,609		

#### 4.1.2 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

表 4-1-2 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	1.85	10,414,642	5,626,171
a	ボルテゾミブの費用 変更	1.85	10,450,915	5,645,767

### 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

#### 4.1.3.1 後ろ向き観察研究データを用いて推定された生存曲線への外挿による OS の長期予測の不確実性について

製造販売業者は、ANDROMEDA 試験において OS データが評価不能であったことを理由に、投与開始 3 か月後時点でのランドマーク解析に基づく血液学的奏効別に、後ろ向き観察研究 (Kastritis, et al.2021 [7])を基にした生存曲線を外挿している。

上述の観察研究の対象集団と ANDROMEDA 試験の ITT 解析集団を比較すると、患者特性が異なっており、特に OS と関連することが知られている Mayo 心臓病期分類の IIIa 及び IIIb の割合が異なっていた。また、上述の観察研究の対象集団ではダラキューロの投与がないことをふまえると、製造販売業者のモデルは高い不確実性を伴うと考えた。

一方で、ANDROMEDA 試験の OS のモデルフィッティングでは、特に DCyBorD レジメン群における OS が投与開始数年後以降プラトーに至るような曲線となるため、長期推計は困難であった。

#### 4.1.3.1 初回投与時の費用について

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、未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者集団に対する DCyBorD レジメン及び CyBorD レジメンの初回投与時の入院の有無、入院費について解析を実施した。しかしながら、該当する全身性 AL アミロイドーシス患者数が限られていること、傷病名として多発性骨髄腫・全身性 AL アミロイドーシスのいずれも付与されている患者が一定数いることから、両群の入院割合・医療費及びそれらの群間差の推計は困難であった。

## 4.2 再分析における感度分析の結果

再分析のモデルを用いて、製造販売業者が設定した変動範囲の下で一元感度分析を実施した。再分析で変更した 1 項目のパラメータ、影響の大きい上位 3 項目のパラメータに関する分析結果は、表 4-2 のとおり。

表 4-2 一元感度分析の結果

パラメータ (ベースケース値)	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER(円/QALY)の範囲	
	下限	上限		下限	上限
ボルテゾミブの薬剤費用* (87,904.00 円)	70,323.20 円	105,484.80 円	±20%(製造販売業者設定)	5,638,766	5,652,767
血液学的奏効 CR の QOL 値 ( <span style="background-color: black; color: black;">          </span> )	0.605	0.908	±20%(製造販売業者設定)	4,374,169	7,959,700
ダラキューロの薬剤費用 (445,064.00 円)	356,051.20 円	534,076.80 円	±20%(製造販売業者設定)	4,398,184	6,893,349
割引率 (2%)	0%	4%	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(製造販売業者設定)	4,487,395	6,931,686

\*:再分析で変更したパラメータ

### 4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果

表 4-3 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		
			ICER (円/QALY)	増分効果 (QALY)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
「末期臓器不全状態」の QOL 値の減少	「末期臓器不全状態」が心不全の場合の QOL 値の減少: ■■■■	0.114	5,645,767	1.79	10,450,915	5,848,576
PR/NR の生存曲線	PR/NR 生存曲線外挿: Weibull 分布	PR/NR 生存曲線外挿:一般化ガンマ分布	5,645,767	1.79	9,645,742	5,402,477
		PR/NR 生存曲線外挿:対数正規分布	5,645,767	1.84	10,379,388	5,644,572



#### 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* <sup>1</sup>		患者定義 2* <sup>2</sup>	
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: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: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. NICE. Final appraisal document. Daratumumab in combination for treating newly diagnosed systemic amyloid light-chain amyloidosis. 2022 Dec 2 [cited 2022 Dec 8]. [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10656/documents>.]
2. SMC. daratumumab (Darzalex). 2022 Jul 8 [cited 2022 Nov 15]. [Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/daratumumab-darzalex-al-full-smc2447/>.]
3. HAS. DARZALEX (daratumumab) [cited 2022 Nov 15]. [Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3320599/fr/darzalex-amylose-systemique-a-chaines-legeres-daratumumab](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3320599/fr/darzalex-amylose-systemique-a-chaines-legeres-daratumumab).]
4. Federal Joint Committee. Pharmaceutical Directive/Annex XII: Daratumumab (new therapeutic indication: systemic, light chain amyloidosis, first-line, combination with Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone) [cited 2022 Nov 15]. [Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/723/#english>.]
5. CADTH. CADTH reimbursement recommendation, daratumumab (Darzalex SC), recommendation and reasons. Canadian Journal of Health Technologies 2022 Feb; 2(2) [cited 2022 Nov 15]. [Available from: <https://www.cadth.ca/daratumumab>.]
6. PBAC. Public summary documents - November 2021, 5.07 DARATUMUMAB: solution for subcutaneous injection 1,800 mg in 15 mL vial; Darzalex SC® [cited 2022 Nov 15]. [Available from: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-11/files/daratumumab-psd-november-2021.pdf>.]
7. Kastritis E, Fotiou D, Theodorakakou F, Dialoupi I, Migkou M, Roussou M, et al. Timing and impact of a deep response in the outcome of patients with systemic light chain (AL) amyloidosis. *Amyloid* 2021 Mar;28(1):3-11.
8. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar S, Wechalekar A, Hawkins PN, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol* 2012 Dec 20;30(36):4541-9.
9. Palladini G, Kastritis E, Maurer M, Zonder J, Minnema M, Wechalekar A, et al. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. *Blood* 2020 Jul

2;136(1):71-80.

10. Kastritis E, Palladini G, Minnema M, Wechalekar A, Jaccard A, Lee H, et al. Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. *N Engl J Med* 2021 Jul 1;385(1):46-58.
11. Emin A, Rogers CA, Banner NR, Steering Group, UK Cardiothoracic Transplant Audit. Quality of life of advanced chronic heart failure: medical care, mechanical circulatory support and transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016 Aug;50(2):269-73.
12. Wyld M, Morton RL, Hayen A, Howard K and Webster AC. A systematic review and meta-analysis of utility-based quality of life in chronic kidney disease treatments. *PLoS Med* 2012;9(9):e1001307.