

**公的分析班による報告書提出を受けて
科学院において検討した再分析結果
(最終的な公的分析結果)**

1 分析の経緯

公的分析における大学側から提出されたレベスティブの再分析報告書では、製造販売業者による費用対効果評価に対して、検討が必要な結果への影響が大きな分析手法やパラメータとして、以下の2点が指摘された。

- (a) PSを離脱した患者における長期的なテデュグルチド治療
- (b) 臨床試験の期間で観察されたPS施行日数の減少に関する遷移確率の外挿

製造販売業者による費用対効果評価に対して、このような指摘がなされたことは科学的に妥当であると考えられる。一方で、提出された再分析報告書における上記のパラメータ設定や使用した分析モデルについて、科学院で精査したところ、実施された再分析についてさらなる検討の余地があるものと考えられた。そこで、科学院側では種々の疑問点を解決するために、分析モデルの再検討や新たな情報収集、製造販売業者への照会などの作業を継続して実施した。その結果、これらの検討結果を用いることにより改善された公的分析結果の提示が可能であると科学院側で判断したことから、提出された再分析報告書の結果に基づき、本院の責任においてさらなる再分析を実施することとした。なお、このことは大学側から提出された再分析報告書が内容的に不十分であったことを意味するものではなく、特に小児の希少疾患において不確実性の大きな情報等の取り扱いについて科学院側で再検討した結果、実施されたものである。

3 分析の結果

3.1 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

追加分析の結果は表 3-1-1, 3-1-2 の通りとなった。

表 3-1-1 再分析における基本分析の結果(成人 SBS)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
テデュグルチド	5.743	1.9791	211,973,376	175,193,734	88,522,201
SOC	3.750		36,779,642		

表 3-1-2 再分析における基本分析の結果 (小児 SBS)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
テデュグルチド	22.421	10.152	254,562,866	96,786,684	9,533,412
SOC	12.268		157,776,182		

3.2 再分析には反映していないが、定性的に増分費用効果比に影響を与える因子(当該分析における追加分のみを記載)

- 臨床試験の期間内で観察された PS 施行日数の減少に関する遷移確率の外挿について

当該因子は、再分析において再検討が必要な結果への影響が大きな分析手法やパラメータとして挙げた(b)に該当するものである。製造販売業者は、成人 SBS モデルにおいて 24 週までは STEPS、30 カ月までは STEPS-2 のデータから遷移確率を推定している。また、5 年までは STEPS-2 の 27~30 カ月時点での遷移確率を外挿し、5 年以降は遷移が生じない設定を採用しているが、この外挿の可能性を裏付ける明確な根拠は必ずしも存在しない。一方で、STEPS-2, STEPS-3 においては 3.5 年まで PS の継続的な維持もしくは改善が認められていることから、5 年間での効果継続には一定程度の妥当性がある。

加えて、小児 SBS モデルでは、24 週までは 006 試験のデータから遷移確率を推定している。また、2 年までは 006 試験の 4~6 月時点での遷移確率の平均を外挿し、2 年以降は遷移が生じない設定を採用しているが、この外挿の可能性を裏付ける十分な根拠は必ずしも存在しない。一方で、諸外国の観察研究では、テデュグルチドの投与終了から 12 か月後時点で 58.8%(17 例中 10 例)が PS 離脱を達成したという報告が存在する[4]。この割合が、製造販売業提供の小児の分析モデルにおける 2 年時点での PS 離脱者の割合である 55%と類似した結果ということを考慮し、公的分析はこれらの設定を受け入れた。

3.3 分析における感度分析の結果

本分析における一元感度分析の結果を要約する。製造販売業者が設定した変動範囲に基づいて実施し、ICER の変動範囲が大きかった上位 10 パラメータの結果を提示する(表 3-3-1, 表 3-3-2)。成人 SBS で検討した全てのパラメータにおいて、テデュグルチドの ICER は 1,500 万円/QALY を上回る結果となった。また、小児 SBS で検討した殆どのパラメータにおいて、テデュグルチドの ICER は 750 万円/QALY を上回る結果となった。

表 3-3-1 一元論的感度分析の結果(成人 SBS)

パラメータ	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER の範囲	
	下限	上限		下限	上限
PS0 Survival, Weibull Constant	■	■	企業設定	50,218,362	-205,798,814
PS1-7 Survival, Weibull Constant	■	■	企業設定	288,679,918	55,819,190
PS0 Survival, Weibull ln(p)	■	■	企業設定	71,179,302	120,174,821
Annual Effects Discount Rate	■	■	企業設定	69,846,646	108,405,784
PS1-7 Survival, Weibull ln(p)	■	■	企業設定	105,311,229	76,456,787
Annual Costs Discount Rate	■	■	企業設定	102,354,645	78,687,877
Transition probability matrix Teduglutide Month 27-30	■	■	企業設定	88,021,855	100,673,796
Transition probability matrix Teduglutide Month 7-8	■	■	企業設定	85,878,489	97,553,000
Transition probability matrix Teduglutide Month 15-18	■	■	企業設定	96,286,350	84,191,189
Utility decrement PS7	■	■	企業設定	94,952,374	82,907,693

※設定根拠に記載した分布関数の ■ 及び ■ を下限、上限としてそれぞれ設定

表 3-3-2 一元論的感度分析の結果(小児 SBS)

パラメータ	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER の範囲	
	下限	上限		下限	上限
Annual Effects Discount Rate	■	■	企業設定	4,617,423	16,200,474
Annual Costs Discount Rate	■	■	企業設定	16,828,628	6,829,476
28 day cycle cost of high PS	■	■	企業設定	10,933,616	8,133,207
Utility decrement High PS	■	■	企業設定	10,829,238	8,514,560
Transition probability matrix Teduglutide Month 3-4	■	■	企業設定	13,156,202	11,261,050
28 day cycle cost of high PS, age >= 18	■	■	企業設定	10,419,336	8,647,488
Transition probability matrix Teduglutide Month 4-5	■	■	企業設定	10,992,347	9,584,869
Transition probability matrix Teduglutide Month 5-6	■	■	企業設定	11,191,010	9,925,898
Transition probability matrix Teduglutide Month 2-3	■	■	企業設定	10,091,092	8,969,163
28 day cycle cost of No PS	■	■	企業設定	9,079,145	9,987,679

※設定根拠に記載した分布関数の ■ 及び ■ を下限、上限としてそれぞれ設定

4 分析結果の解釈

表 4-4-1 分析結果の解釈(成人 SBS)

分析対象集団	成人 SBS
比較対照技術	SOC
ICER の基準値	<input checked="" type="checkbox"/> 通常の品目 <input type="checkbox"/> 配慮が必要な品目
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	<input type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント <input type="checkbox"/> 500 万円以下(750 万円以下) <input type="checkbox"/> 500 万円超(750 万円超)かつ 750 万円以下(1125 万円以下) <input type="checkbox"/> 750 万円超(1125 万円超)かつ 1000 万円以下(1500 万円以下) <input checked="" type="checkbox"/> 1000 万円超(1500 万円超) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い <input type="checkbox"/> その他()
そのように判断した理由	費用対効果評価の再分析の結果、成人 SBS 患者において、SOC と比較したテデュグルチドの ICER は、88,522,201 円/QALY と推計された。

表 4-4-2 分析結果の解釈(小児 SBS)

分析対象集団	小児 SBS
比較対照技術	SOC
ICER の基準値	<input type="checkbox"/> 通常の品目 <input checked="" type="checkbox"/> 配慮が必要な品目
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	<input type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント <input type="checkbox"/> 500 万円以下(750 万円以下) <input checked="" type="checkbox"/> 500 万円超(750 万円超)かつ 750 万円以下(1125 万円以下) <input type="checkbox"/> 750 万円超(1125 万円超)かつ 1000 万円以下(1500 万円以下) <input type="checkbox"/> 1000 万円超(1500 万円超) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い <input type="checkbox"/> その他()
そのように判断した理由	費用対効果評価の再分析の結果、小児 SBS 患者において、SOC と比較したテデュグルチドの ICER は、9,533,412 円/QALY と推計された。

5 参考文献

1. 武田薬品工業株式会社. TED-C14-006 試験. 社内資料
2. 日本静脈経腸栄養学会. 静脈経腸栄養ガイドライン 第3版. 2013年5月25日発行.
3. Quirós-Tejeira RE, Ament ME, Reyén L, Herzog F, Merjanian M, Olivares-Serrano N, Vargas JH. Long-term parenteral nutritional support and intestinal adaptation in children with short bowel syndrome: a 25-year experience. *J Pediatr*. 2004 Aug;145(2):157-63. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.02.030. PubMed PMID: 15289760.
4. Ramos Boluda E, Redecillas Ferreiro S, Manrique Moral O, García Romero R, Irastorza Terradillos I, Nuñez Ramos R, Germán Díaz M, Polo Miquel B, Vives Piñera I, Alcolea Sánchez A, González Sacristán R, Bautista Barea M, Moreno Villares JM. Experience With Teduglutide in Pediatric Short Bowel Syndrome: First Real-life Data. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020 Dec;71(6):734-739. doi: 10.1097/MPG.0000000000002899. PubMed PMID: 32804906.