

エンホルツマブ ベドチン 遺伝子組換え
(パドセブ®点滴静注用 30mg)
に関する公的分析の結果

[第 1.0 版 2022 年 12 月 26 日]
[第 1.1 版 2023 年 1 月 13 日]

【目次】

[略語表]	4
0. 分析枠組み	5
1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果	6
1.1 評価結果の概要	6
1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー	14
1.3 公的分析における参考事項	14
1.3.1 IQWiG	14
1.3.2 CADTH	15
1.3.3 PBAC	16
2. 追加的有用性の評価	17
2.1 公的分析におけるシステムティックレビュー	17
2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション	17
2.1.2 実施の流れ	17
2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準	17
2.1.4 使用したデータベース	18
2.1.5 使用した検索式	18
2.1.6 検索結果	22
2.1.7 臨床試験の概要	23
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	25
【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
2.3.1 製造販売業者による追加的有用性評価	26
2.3.2 公的分析におけるレビュー結果	26
2.4 追加的有用性の有無に関する評価	27
【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】	27
3. 費用対効果の評価	28
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	28
3.1.1 比較対照技術と比較した費用効果分析の概要	28
3.1.2 モデルの主な仮定	28
3.1.3 治療効果に関する群間差の設定	28
3.1.4 費用に関する群間差の設定	29
3.1.4 費用対効果評価の結果	30

3.1.2 比較対照技術と比較した費用効果分析に対する見解.....	30
3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無.....	31
【「特になし」と判断した場合、その根拠となるレビュー結果】.....	31
3.3 実施が必要な再分析の概要.....	32
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).....	32
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).....	32
3.3 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.....	32
3.4 3.4 以外に検討が必要な点における再分析の内容.....	32
4. 分析結果.....	32
4.1 再分析における基本分析の結果.....	32
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(費用効果分析).....	32
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.....	32
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.....	32
4.2 再分析における感度分析の結果.....	32
4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果.....	32
4.4 分析結果の解釈.....	33
4.5 価格調整率の重み.....	33
5. 参考文献.....	34

【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 PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EQ-5D-5L	EuroQol 5 Dimensions 5-Level
EV	Enfortumab Vedotin
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Hazard Ratio
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Ia/mUC	locally advanced or metastatic Urothelial Cancer
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OS	Overall Survival
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PD-1	Programmed cell death 1
PD-L1	PD-1 ligand 1
PFS	Progression Free Survival
QALY	Quality-Adjusted Life Year
RCT	Randomized Controlled Trial
SMC	Scottish Medicines Agency
SMR	Service Médical Rendu

0. 分析枠組み

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)	プラチナ製剤を含む化学療法歴を有し、免疫チェックポイント阻害薬による治療中または治療後に病勢進行が認められた成人の局所進行性または転移性尿路上皮癌患者
比較対照技術名	パクリタキセルとドセタキセルのうち安価なもの
比較対照技術を選定した理由	膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版では、本分析対象集団(3 次治療)に対する有効な治療法は確立されていないとされている。一方、日本臨床腫瘍グループ(JCOG)・泌尿器科腫瘍グループが作成した治療開発マップにおいて、パクリタキセルおよびドセタキセルが分析対象集団に対する標準治療に位置づけられている。これらの薬剤の位置づけについては臨床家の間でも種々の見解があるが、パクリタキセルおよびドセタキセルが有効である可能性があること、臨床試験における比較対照技術がパクリタキセルおよびドセタキセルであることから、両者のうち費用がより安価なものとする。
「公的医療の立場」以外の分析の有無	無
効果指標として QALY 以外を使用する場合、その指標と理由	該当なし
その他	該当なし

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

諸外国の医療技術評価機関におけるエンホルツマブ ベドチン（遺伝子組換え）の評価結果について調査し、製造販売業者の結果と比較した。

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	<ul style="list-style-type: none"> ・ その他（企業が解析結果を報告していないため、推奨に関する決定の判断ができない） ・ 評価ステータス：その他（一旦評価は終了するが、企業が解析結果を報告した場合には再度評価を実施する） 	左記に同じ [1]
	SMC	なし	左記に同じ
フランス	HAS	<ul style="list-style-type: none"> ・ SMR:評価無し ・ ASMR:評価無し ・ 効率性評価:未実施 	<ul style="list-style-type: none"> ・ SMR: important ・ ASMR: IV ・ 効率性評価: あり(主な ICER: €198,796/QALY) [2]
ドイツ	IQWiG	なし	Minor [3]
カナダ	CADTH	<ul style="list-style-type: none"> ・ 条件つき推奨 <p><u>対象患者</u>: プラチナ製剤を含む化学療法レジメン及び PD-1/PD-L1 阻害薬の治療歴を有する、成人の進行性又は転移性 UC の患者に限定すべき</p> <p><u>償還の条件</u>: 進行性尿路上皮癌への治療に経験をもつ臨床医によって単剤で投与される場合、かつ薬価が下げられた場合に償還すべき</p>	左記に同じ [4]
オーストラリア	PBAC	・ 非推奨（交渉継続中）	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(医薬品)

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(評価中断)	左記に同じ
	SMC	なし	左記に同じ
フランス	HAS	なし	あり
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 イギリス(NICE)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	NICE [1]	
評価結果の URL など	https://www.nice.org.uk/guidance/ta797	
評価対象技術	エンホルツマブ ベドチン	左記に同じ
評価結果	<p>その他：企業が解析結果を提出していないため、推奨に関する決定の判断ができない</p> <p>評価ステータス：その他：一旦評価は終了するが、企業が解析結果を報告した場合には再度評価を実施する</p>	左記に同じ
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	該当なし	左記に同じ
評価対象疾患	プラチナ製剤を含む化学療法及び PD-1/PD-L1 阻害薬の治療歴を有する局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者	左記に同じ
使用方法(※)	報告なし	左記に同じ
比較対照	報告なし	左記に同じ
主要な増分費用効果比の値	報告なし	左記に同じ

表 1-1-4 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 [1]	
評価結果の URL など	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3396009/fr/padcev-enfortumab-vedotine-cancer-urothelial	
評価対象技術		エンホルツマブ ベドチン
評価結果		-
条件付き推奨の場合 は、その条件の詳細		-
評価対象疾患		プラチナ製剤を含む化学療法及び PD-1/PD-L1 阻害薬の治療歴を有する局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者
使用方法(※)	報告なし	単剤で、局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者における三次治療として使用する
比較対照	報告なし	タキサン系薬剤(ドセタキセルおよびパクリタキセル)およびビンフルニン
主要な 増分費用効果比の値	報告なし	€198,796/QALY

表 1-1-5 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	報告なし	
評価対象技術	報告なし	左記に同じ
評価結果	報告なし	左記に同じ
条件付き推奨の場合 は、その条件の詳細	報告なし	左記に同じ
評価対象疾患	報告なし	左記に同じ
使用方法(※)	報告なし	左記に同じ
比較対照	報告なし	左記に同じ
主要な 増分費用効果比の値	報告なし	左記に同じ

表 1-1-6 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 [4]	
評価結果の URL など	https://www.cadth.ca/enfortumab-vedotin	
評価対象技術	エンホルツマブ ベドチン	左記に同じ
評価結果	条件付き推奨	左記に同じ
条件付き推奨の場合 は、その条件の詳細	<ul style="list-style-type: none"> ・ 過去に PD-1/PD-L1 阻害薬、プラチナ製剤を含む術前・術後補助化学療法、の 2 種類の治療が行われた、成人 (18 歳以上) の la/mUC 患者 ・ 良好なパフォーマンスステータスの患者 ・ 次の患者には EV の治療を行わない <ul style="list-style-type: none"> ➢ 既存のグレード 2 以上の感覚神経障害又は運動神経障害、あるいは以前の治療に関連し、臨床的に重大な毒性効果が継続 ➢ 活性中枢神経系転移、コントロール不良の糖尿病、又は活動性の角膜炎や角膜潰瘍が存在 ・ 2 カ月から 3 カ月ごとに画像診断を行い、各治療サイクルの前に治療を行う医師が患者を評価すること ・ 以下いずれかに該当する患者は、EV の投与を中止 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 病勢進行 ➢ 許容できない毒性 ・ EV の処方、進行性 UC の治療経験と専門知識を有する専門 	左記に同じ

	<p>医がおり、溢出の可能性のある薬剤の静脈投与に関する専門知識と薬物相互作用を監視する機能を有する施設に限定</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ EV は他の薬剤と併用しない ・ 価格が引き下げられること ・ (予算的に)EV を採用できるか検討すること 	
評価対象疾患	プラチナ製剤を含む化学療法及び PD-1/PD-L1 阻害薬の治療歴を有する局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者	左記に同じ
使用方法(※)	28 日サイクルで 1、8、15 日目に、EV 1.25mg/kg を静脈注射で 30 分以上かけて投与する	左記に同じ
比較対照	タキサン (ドセタキセル又はパクリタキセル)	左記に同じ
主要な増分費用効果比の値	<p>企業分析結果: 316,921 カナダドル/ QALY</p> <p>CADTH による再分析結果: 506,439 カナダドル/QALY</p>	左記に同じ

表 1-1-7 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 [5]	
評価結果の URL など	https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/files/enfortumab-vedotin-psd-march-2022.pdf	
評価対象技術	エンホルツマブ ベドチン	左記に同じ
評価結果	現時点では非推奨 (交渉継続中)	左記に同じ
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	該当なし	左記に同じ
評価対象疾患	プラチナ製剤を含む化学療法レジメン及び PD-1/PD-L1 阻害薬の治療歴を有する局所進行性 (Stage III) 又は転移性 (Stage IV) UC 患者	左記に同じ
使用方法(※)	報告なし	左記に同じ
比較対照	報告なし	化学療法(ドセタキセル、パクリタキセル)
主要な増分費用効果比の値	報告なし (※) ※PBAC のコメントによると、企業分析の ICER は不確実であり、提案された価格で再度提示された ICER が高かった	左記に同じ

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

公的分析によるレビューの結果、製造販売業者の報告書には、ドイツの評価状況が含まれなかった。EV の評価状況は 2022 年 1 月に、評価結果は 2022 年 9 月に公表されており、EV の追加的有用性は Minor と報告されていた[3]。

1.3 公的分析における参考事項

下記に公的分析の参考になり得る事項を記載した。

1.3.1 HAS

- EV の有効性は EV-301 試験に基づいて評価された。OS 延長効果(3.91 カ月)、PFS 延長効果(1.84 ヶ月)、AE(化学療法群 67.4%に対し 72.6%と、化学療法群よりも皮膚毒性、高血糖、末梢性感覚神経障害などの発現率が高く、重篤な皮膚毒性がある)、QOL の向上を示す十分なエビデンスがないことから、SMR: important、ASMR: IV と評価された。
- EV-301 のデータに基づき、比較対照をタキサン系薬剤(ドセタキセルおよびプラシタキセル)およびビンフルニンとして費用対効果を評価した。時間軸は 5 年間とし、分割生存時間モデルが用いられ、ICER は€198,796/QALY と推定された。
- EV の安全性に関する不確実性に基づき、2 年以内に再評価を実施する予定である。

論点

- 早期アクセスデータによると、本剤の対象集団の状態はより悪く、EV-301 試験の対象集団に比べて ECOG PS1 以上の患者数は高いと想定される。また EV-301 試験では ECOG PS2 以上の患者は除外されている。
- 従って、現状の EV-301 試験のエビデンスに基づけば、リアルワールドにおける健康状態が (EV-301 試験の対象集団より)悪い患者に対する外的妥当性には留意する必要がある。
- AE が QOL に与える影響について検討が不足している。
- EQ-5D-5L のデータは、病勢進行後の欠損値が多い。しかし、QOL 値推定における欠損値の影響について検討が不足している。

1.3.2 IQWiG

<追加的有用性評価>

- 分析対象集団を、a)プラチナ製剤を含む化学療法及び PD-1/PD-L1 阻害薬の治療歴を有する局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者、化学療法に適した患者、b)化学療法が適していない患者、とした。比較対照技術は a)ビンフルニン単剤療法またはシスプラチンとゲムシタビンの併用療法、b)Best Supportive Care とした。
- 分析対象集団 b)化学療法が適していない患者については、製造販売業者からデータが提出されなかった。

- 分析対象集団 a)の追加的有用性評価は、EV-301 試験の部分集団:ビンフルニンに割付られた部分集団(介入群 73 人/301 人、対照群 78 人/307 人のデータに基づいて評価された。
- 罹患率と健康関連 QOL の評価は、2020 年 7 月 15 日データカットオフの結果を用い、全生存率と有害事象の評価項目は、利用できる観察期間が最も長い 2021 年 7 月 30 日データカットオフの結果を用いた。
- OS は治療群間で統計的な有意差は認められず、症状や健康関連 QOL は、EV の追加的有用性の程度は小さい。重症 AE については、EV はビンフルニンと比較して、統計的に有意なベネフィットの差が認められた。
- 以上より、分析対象集団 a)に対して、EV は比較対照技術に対して僅かな追加的有用性を有すると判断された。

1.3.2 CADTH

<臨床的エビデンス>

製造販売業者の評価

- EV-301 に基づいて EV の有効性、安全性を評価し、EV は化学療法に比べて OS を有意に延長すると主張した。一方で HRQOL は、治療群間に差がなく、不確実性が高いことに言及した。

論点

- 非盲検のデザインは適切であるが、奏効率、QoL、AE などの測定や解釈が主観的な結果の報告におけるバイアスのリスクを高める可能性がある。化学療法群の投与中止率は、EV 群より高く(81.4%対 92.8%)、患者や医師の判断による中止の割合が高かったことから、非盲検デザインを反映していると考えられる。
- EV-301 は、有効性の観点から早期中止された。主要評価項目が OS であり、不確実性への懸念は小さいが、一次解析は Information fraction(68.6%)に基づき早期に実施されたため、過大評価の可能性が示唆された。
- EV-301 の対象集団は、カナダ人集団と比較して、年齢が若く、ECOG PS が低い、より健康な患者群が登録された可能性がある。EV-301 では、白人(51.6%)、男性(77.3%)、年齢中央値 68 歳、ECOG 1(59.9%)で、転移性疾患(95.2%)であった。

<費用対効果評価>

製造販売業者の評価

- EV-301 のデータに基づき、比較対照をドセタキセルまたはパクリタキセルのいずれかからなるタキサン系として費用対効果を評価した。時間軸はライフタイム(10 年間)とした。

論点

- EV-301 の測定値に基づき、無増悪の健康状態における QOL 値に群間差をつけることは十分な根拠がなく、AE による影響をモデル化できていない。

- EV-301 の用量強度に基づく薬剤費の推定は、投与量の遅延、減量、増量、その他薬剤費と直接相関しない因子を考慮するため、費用を過小評価する可能性がある。

再分析

- EV 群の OS 推定 (Gompertz のパラメトリック関数)、時間軸 (5 年に短縮)、QOL、RDI を考慮しない等の変更が行われた。

1.3.3 PBAC

<臨床的エビデンス>

製造販売業者の評価

- EV-301 の早期終了後のデータ (2021/7/3 データカットオフ) に基づき EV の有効性を評価した。

論点

- 中間解析の OS データは未熟で、打ち切りが多いことが論点となった。製造販売業者による EV-301 試験長期データの提出により、EV の有効性評価に伴う不確実性は低減したと評価された。

<費用対効果評価>

製造販売業者の評価

- EV-301 のデータに基づき、比較対照を化学療法 (ドセタキセル、パクリタキセル) として費用対効果を評価した。時間軸はライフタイム (10 年間) とした。
- 比較対照群の OS、PFS は、EV-301 の観察データでなく、EV 群の観察データに HR を適用して推定した。HR は、EV-301 試験の化学療法群におけるドセタキセルとパクリタキセルのサブグループ解析より推定した。
- QOL は、EV-301 で得られた EQ-5D-5L を EQ-5D-3L のスコアにマッピングし、UK preference weight を使用して QOL 値に変換した。オーストラリアの換算表がないため、イギリスの換算表を使用した。

論点

- 時間軸が、PBAC 評価済の尿路上皮がんに対する時間軸よりも長く、EV は、5 年の時間軸がより適切である。尿路上皮がんの維持療法に対するアベルマブでは 7.5 年、二次治療に対するペムブロリズマブでは 5 年の時間軸が適切と判断されていた。
- 比較対照群の OS、PFS は、比較対照群の治療期間最大値である 15 ヶ月までの観察データを使用し、残りの期間は外挿するべきである。また、OS、PFS の HR を推定したサブグループ解析では、EV-301 の化学療法群の中からビンフルニンのデータが除外されている。従って、EV 群とドセタキセル&パクリタキセルの比較は、ランダム化に基づくものとは言えず、比較可能性が保証されていない。
- QOL 値は、オーストラリアの換算表を使用することがより適切である。

再分析

- OS、PFS の HR (サブグループ解析から得られた HR を、EV-301 の HR に変更)、時間軸 (5 年

に短縮)、QOL 値(無増悪の健康状態に群間差をつけない)等が変更された。

2. 追加的有用性の評価

2.1 公的分析におけるシステマティックレビュー

2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション

EV の追加的有用性の評価に利用可能なエビデンスの特定を目的としたシステマティックレビューを実施した。公的分析が設定したリサーチクエスションを、表 2-1-1 に示す。

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

対象集団	プラチナ製剤を含む化学療法歴を有し PD-1/PD-L1 阻害薬の治療中又は治療後に病勢進行が認められた la/mUC 患者
介入	エンホルツマブ ベドチン
比較対照	ドセタキセルまたはパクリタキセル
アウトカム	有効性、安全性
研究デザイン	ランダム化比較試験 (RCT)
文献検索期間	設定なし(2022 年 9 月実施)

2.1.2 実施の流れ

適格基準(表 2-1-3)に合致する研究を特定する検索式を立式し、追加的有用性を検討する上で適格な文献を特定した。アブストラクトスクリーニング、本文スクリーニング(適格性評価)は、2名の独立したレビューアーが盲検下にて実施した。文献の採否は事前に設定した組み入れ基準、除外基準で判定した。レビューアー間の不一致等は、協議により解消した。

2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準

表 2-1-3 適格基準

	組み入れ基準	除外基準
対象集団	プラチナ製剤を含む化学療法歴を有し PD-1/PD-L1 阻害薬の治療中又は治療後に病勢進行が認められた la/mUC 患者	
介入	エンホルツマブ ベドチン	
比較対照	ドセタキセルまたはパクリタキセル	
アウトカム	有効性、安全性	
研究デザイン	RCT	
文献の種類	原著論文	臨床試験登録情報、会議録、レビュー

言語	英語又は日本語	
----	---------	--

2.1.4 使用したデータベース

PubMed、Embase、Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)、医中誌 web を用いた。

2.1.5 使用した検索式

表 2-1-5-1 PubMed に対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
#1	"Urothelium"[MH] OR "Carcinoma, Transitional Cell"[MH] OR "Epithelial Cells"[MH] OR "Ureteral Neoplasms"[MH] OR urotheli*[TW] OR urina*[TW] OR bladder[TW] OR ureter*[TW]	1,203,879
#2	"enfortumab vedotin"[NM] OR "enfortumab vedotin"[TIAB]	147
#3	#1 AND #2	124
#4	Taxoids[MH] OR docetaxel[TW] OR taxoltere[TIAB] OR docetaxol[TIAB]	48,358
#5	Paclitaxel[MH] OR paclitaxel[TW] OR anzatax[TIAB] OR taxol[TIAB] OR onxol[TIAB] OR paxene[TIAB]	44,999
#6	#4 OR #5	61,578
#7	#1 AND #2 AND #6	7
#8	#3 AND ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR ("random*"[Title/Abstract] AND ("trial*"[Title] OR "blind"[Text Word] OR "placebo"[Text Word])))	5
#9	#7 OR #8	11
検索実行日		2022/9/9
検索結果		11 件

表 2-1-5-2 Embase に対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
s1	(EMB.EXACT.EXPLODE("transitional cell carcinoma")) OR (EMB.EXACT.EXPLODE("ureter tumor")) OR EMB.EXACT.EXPLODE("urothelium") OR ab(urotheli*) OR ab(urina*) OR ab(ureter*) OR bladder	764,092
s2	(EMB.EXACT("enfortumab vedotin")) OR ab("enfortumab vedotin") OR ab("ags-22") OR ab("ags 22") OR ab("padcev")	409
s3	S2 AND S1	330
s4	EMB.EXACT("docetaxel") OR ab(docetaxel) OR ab(taxoltere) OR ab(docetaxol) OR ab(nsc628503) OR ab(bind014) OR ab(axtere) OR ab(benzoate) OR ab(docefrez) OR ab(dexotel)	86,364
s5	EMB.EXACT("paclitaxel") OR ab(paclitaxel) OR ab(abrax*) OR ab(taxol) OR onxol OR paxene OR praxel	130,227
s6	S5 OR S4	189,775
s7	S6 AND S2 AND S1	79
s8	(EMB.EXACT.EXPLODE("randomized controlled trial") OR AB(random* AND (trial* OR blind OR placebo)))	1,165,650
s9	S8 AND S3	37
s10	S9 OR S7	99
s11	S10 and (rtype.exact("Article" OR "Article in Press"))	22
検索実行日		2022/9/9
検索結果		22 件

表 2-1-5-3 Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)に対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
#1	MeSH descriptor: [Ureteral Neoplasms] explode all trees	27
#2	MeSH descriptor: [Urothelium] explode all trees	61
#3	MeSH descriptor: [Carcinoma, Transitional Cell] explode all trees	628
#4	MeSH descriptor: [Epithelial Cells] explode all trees	2,254
#5	(transitional NEAR/2 carcinoma):ti,ab,kw OR (ureter*):ti,ab,kw OR (urotheli*):ti,ab,kw OR (urina*):ti,ab,kw OR (bladde):ti,ab,kw	57,674
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	59,863
#7	(enfortumab vedotin):ti,ab,kw OR ("ags 22"):ti,ab,kw OR (padcev):ti,ab,kw	43
#8	#6 AND #7	43
検索実行日		2022/9/9
検索結果		43件

表 2-1-5-4 医中誌 Web に対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
#1	泌尿器腫瘍/TH or 移行上皮癌/TH or 移行上皮/TA or 移行細胞/TA or 尿路上皮/TA or ((尿路/TA or 尿管/TA) and (腫瘍/TA or 癌/TA or 進行/TA and 移行/TA)) or "transitional cell carcinoma"/TA or urothelium/TA or ("urothelial"/TA and transitional/TA)	100,772
#2	"Enfortumab Vedotin"/TH or "enfortumab vedotin"/TA or "ags-22"/TA or padcev/TA or エンホルツマブベドチン/TA or "エンホルツマブ・ベドチン"/TA or "エンホルツマブ ベドチン"/TA or パドセブ/TA	33
#3	Docetaxel/TH or docetaxel/TA or ドセタキセル/TA or "rp 56976"/TA or "rp56976"/TA or taxotere/TA or ドセタキソール/TA or タキソテール/TA	16,099
#4	Paclitaxel/TH or paclitaxel/TA or パクリタキセル/TA or タキソール/TA or taxol/TA or praxel/TA or oncogel/TA or genexol/TA or "bms-181339"/TA	23,435
#5	#1 and #2	21
#6	#3 or #4	37,122
#7	#1 and #2 and #6	0
#8	#5 and (PT=原著論文,会議録除く)	14
検索実行日		2022/9/9
検索結果		14 件

2.1.6 検索結果

- 検索結果を、PRISMA 声明の推奨するフローチャートを参考に、図 2-1-6 に示した。アブストラクトスクリーニングの対象は 76 件であった。
- 国際共同第 III 相非盲検ランダム比較試験 (EV-301 試験)[6]、および、EV-301 の日本人サブグループを対象とした報告[7]、の 2 報を特定した。

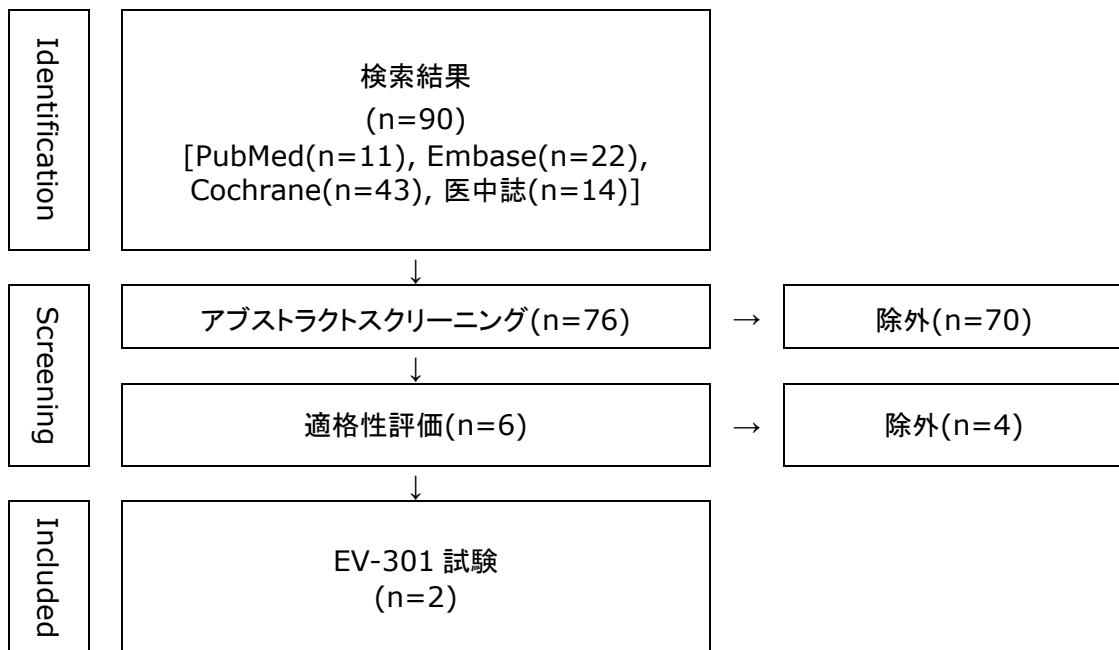


図 2-1-6 フローチャート

2.1.7 臨床試験の概要

表 2-1-7-1 臨床試験の概要

試験名	EV-301 試験
書誌情報	Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, Loriot Y, Duran I, Lee JL, et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2021;384(12):1125-35. [6]
臨床試験登録情報	NCT03474107
試験を実施した場所	西ヨーロッパ、米国、日本を含むその他の国
試験の登録期間	2018年6月27日から2020年7月15日
対象集団	プラチナ製剤を含む化学療法及び PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴を有する la/mUC 患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上 ・ 局所進行性または転移性の尿路上皮がん ・ ECOG PS 0 または 1 ・ PD-1/PD-L1 阻害薬の治療後の進行または再発 ・ 白金製剤を含むレジメンの治療歴
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 前治療に伴う臨床的に重大な毒性作用が継続 ・ 活動性の中枢神経系転移、コントロールされていない糖尿病、活動性の角膜炎や角膜潰瘍 ・ 1 レジメン以上の化学療法(術前・術後療法を含む)治療歴
介入方法の詳細	28 日サイクル、1、8、15 日目に 1.25mg/kg を投与
比較対照の詳細	<p>パクリタキセル: 21 日サイクル、1 日目に 175mg/m² を投与</p> <p>ドセタキセル: 21 日サイクル、1 日目に 75mg/m² を投与</p> <p>ビンフルニン: 21 日サイクル、1 日目に 320mg/m² を投与</p>
試験デザイン	第 III 層非盲検 RCT (介入群 n=301、比較対象群 n=307)
盲検化法	非盲検
主要評価項目	OS
主な副次的評価項目	PFS、ORR、DCR、DOR、安全性及び忍容性
有効性	<p>OS: EV 群 12.88 [10.58,15.21]、化学療法群 8.97 [8.05,10.74] HR: 0.70; [0.56,0.89]</p> <p>PFS: EV 群 5.55 [5.32,5.82]、化学療法群 3.71 [3.52,3.94] HR: 0.62; [0.51,0.75]</p>
安全性	Grade 3 以上の AE: EV 群 51.4%、化学療法群 49.8%
日本人集団における有効性	記載なし
日本人集団における安全性	記載なし

表 2-1-7-2 臨床試験の概要

試験名	EV-301 試験
書誌情報	Matsubara N, Yonese J, Kojima T, Azuma H, Matsumoto H, Powles T, et al. Japanese subgroup analysis of EV-301: An open-label, randomized phase 3 study to evaluate enfortumab vedotin versus chemotherapy in subjects with previously treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. Cancer Med. 2022.[7]
臨床試験登録情報	NCT03474107
試験を実施した場所	日本
試験の登録期間	2018年6月27日から2020年7月15日
対象集団	プラチナ製剤を含む化学療法及び PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴を有する la/mUC 患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> • 18歳以上 • 局所進行性または転移性の尿路上皮がん • ECOG PS 0 または 1 • PD-1/PD-L1 阻害薬の治療後の進行または再発 • 白金製剤を含むレジメンの治療歴
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> • 前治療に伴う臨床的に重大な毒性作用が継続 • 活動性の中枢神経系転移、コントロールされていない糖尿病、活動性の角膜炎や角膜潰瘍 • 1レジメン以上の化学療法(術前・術後療法を含む)治療歴
介入方法の詳細	28日サイクル、1、8、15日目に1.25mg/kgを投与
比較対照の詳細	<ul style="list-style-type: none"> • パクリタキセル: 21日サイクル、1日目に175mg/m²を投与 • ドセタキセル: 21日サイクル、1日目に75mg/m²を投与
試験デザイン	RCT (介入群 n=36、比較対象群 n=50)
盲検化法	非盲検
主要評価項目	OS
主な副次的評価項目	PFS、ORR、DCR、DOR、安全性及び忍容性
有効性	<p>OS: EV 群 15.18 [11.56, NE]、化学療法群 10.55 [7.82, 11.83] HR: 0.437 [0.209, 0.914]</p> <p>PFS: EV 群 6.47 [5.39, 12.94]、化学療法群 5.39 [3.52, 5.75] HR: 0.464 [0.258, 0.835]</p>
安全性	Grade 3以上のAE: EV 群 63.9%、化学療法群 75.0%
日本人集団における有効性	EV-301 全体集団と一貫した有効性が示された
日本人集団における安全性	EV-301 全体集団と一貫した安全性が示された

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

製造販売業者の実施したシステマティックレビューとの妥当性

- 製造販売業者が実施したシステマティックレビューの手法は、EV を含む二次治療以降の薬剤治療を対象とした臨床試験を含めて広範に検索しており、その方法は適切であった。
- 製造販売業者と公的分析が実施したシステマティックレビューの結果はおおむね一致し、追加的有用性の評価の根拠となる EV-301 試験[6]が特定された。
- 公的分析は、製造販売業者によるシステマティックレビュー実施後に出版された日本人集団を対象としたサブグループ解析[7]を、新たに特定した。

【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

2.3.1 製造販売業者による追加的有用性評価

製造販売業者は、以下の理由により、EV は、パクリタキセルに対して追加的有用性を有すると報告した。

- EV-301 試験(データカットオフ 2020 年 7 月 15 日)[6] は、分析対象集団に合致した検証的国際共同第 III 相試験であり、エビデンスレベルが高い。
- EV-301 試験の長期追跡データ(データカットオフ ■■■■ 年 ■ 月 ■ 日、以下長期追跡データ)を用いたサブグループ解析の結果、EV はパクリタキセルに対して OS、PFS を有意に延長することが示された。パクリタキセルに対する EV の HR は、OS: ■■■■ ■■■■、PFS: ■■■■ ■■■■ であり、比例ハザード性の仮定が保持されていた。

2.3.2 公的分析におけるレビュー結果

EV-301 試験の結果、OS の中央値(95%CI)は EV 群 12.88 ヶ月 (10.58–15.21)、化学療法群 8.97 ヶ月 (8.05–10.74)、HR は 0.70 (0.56–0.89)であり、PFS の中央値(95%CI)は EV 群 5.55 ヶ月 (5.32–5.82)、化学療法群 3.71 ヶ月 (3.52–3.94)、HR は 0.62 (0.51–0.75) であった[6]。EV による OS の延長効果 (HR)は、対パクリタキセル 0.71 (0.49–1.01)、対ドセタキセル 0.71 (0.48–1.04)、対ビンフルニン 0.77 (0.48–1.24)であり、各薬剤間で違いは見られなかった[6]。

製造販売業者が実施した、EV-301 試験の長期追跡データを用いたサブグループ解析について、パクリタキセル、ドセタキセル、ビンフルニンは、いずれも化学療法群として同群に扱われている[8]。製造販売業者のサブグループ解析で得られたパクリタキセルに対する HR と、EV-301 試験で報告された化学療法に対する HR に大きな乖離はなく、製造販売業者の評価結果は概ね受け入れられると判断した。

公的分析は、EV-301 試験の結果より、EV は化学療法に対して、OS、PFS を統計学的有意に延長することから、EV はパクリタキセルに対して追加的有用性を有すると判断した[6]。

2.4 追加的有用性の有無に関する評価

表 2-4 エンホルツマブ ベドチンの追加的有用性に関する評価

対象集団	プラチナ製剤を含む化学療法歴を有し PD-1/PD-L1 阻害薬の治療中 又は治療後に病勢進行が認められた Ia/mUC 患者
介入	エンホルツマブ ベドチン
比較対照	パクリタキセル
アウトカム	OS、PFS
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	RCT のメタアナリシス <input checked="" type="checkbox"/> 単一の RCT 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCT の間接比較 単群試験の比較 その他()
追加的有用性の有無を判断した理由	EV-301 試験[6]の結果、EV は化学療法に対して、OS (HR 0.70; CI 0.56,0.89)、PFS(HR 0.62; CI 0.51,0.75)を有意に延長することが示された。

【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、エンホルツマブ ベドチンは比較対照技術に対し

- 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 比較対照技術と比較した費用効果分析の概要

製造販売業者は、OS、PFS の延長において、EV がパクリタキセルに対して追加的有用性を有することを前提に費用効果分析を実施した。費用効果分析では、Partitioned survival analysis モデルを用いた(図 3-1-1)。分析開始時点の年齢、分析期間は、それぞれ、EV-301 試験の日本人患者の背景を考慮して、68.23 歳、生涯(32 年間)とした。

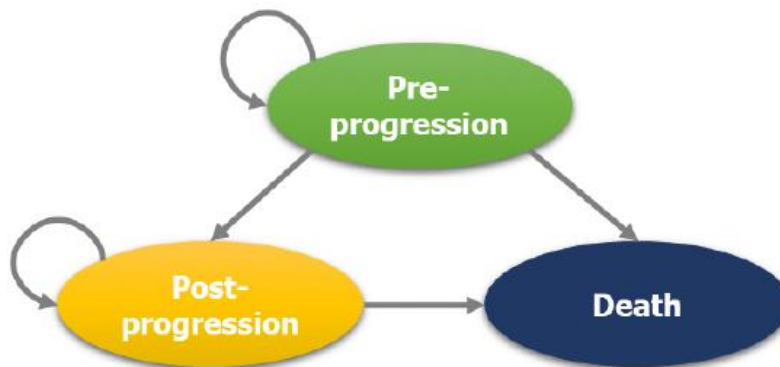


図 3-1-1 Partitioned survival analysis モデル(製造販売業者報告書)

3.1.2 モデルの主な仮定

- ・ EV、パクリタキセルの投与中止後の後続治療、それによるアウトカムへの影響は考慮しない。
- ・ 進行前の健康状態の QOL 値は、治療群(EV 又はパクリタキセル) によって異なる。
- ・ 加齢及び有害事象による QOL 値の低下は僅かと仮定し、モデルに考慮しない。
- ・ EV-301 試験で認められた化学療法群の有害事象の発現割合は、薬剤間で同等である。

3.1.3 治療効果に関する群間差の設定

<OS、PFS>

- ・ EV-301 試験の長期追跡データのパクリタキセルのサブグループ解析 (2.3.1 製造販売業者による追加的有用性評価を参照)に基づき、パクリタキセルに対する EV の OS、PFS 延長効果を設定した。パクリタキセルに対する EV の OS、PFS の HR は、それぞれ、OS: ██████████、PFS: ██████████ と推定された。
- ・ パクリタキセルの生存曲線は、EV の生存曲線(EV-301 試験のデータに、OS: ██████████、PFS: ██████████ を当てはめて推定)に HR を適用して推計した(図 3-1-2)。

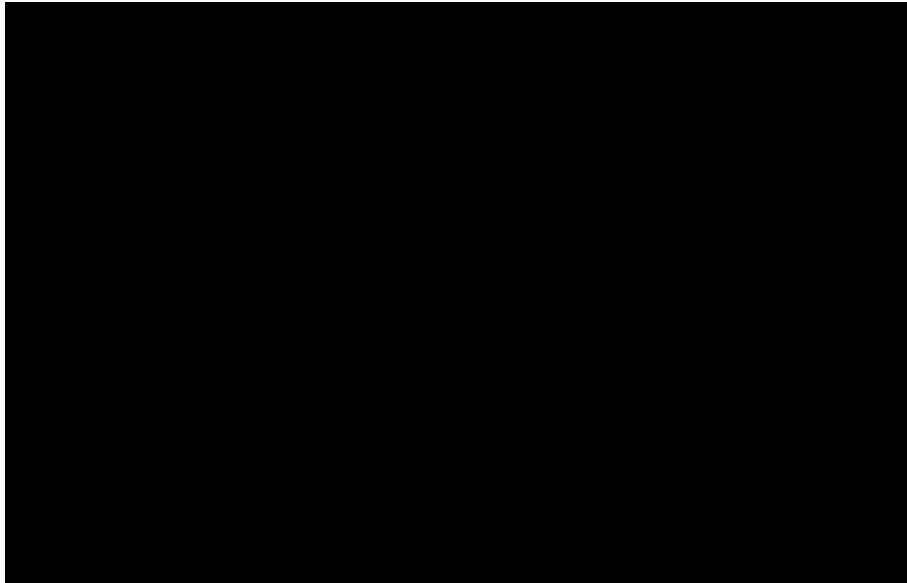


図 3-1-2 長期生存曲線の推定方法(製造販売業者のモデルデータより作成)

3.1.4 費用に関する群間差の設定

<レジメン費用>

- ・ EV の添付文書、パクリタキセルの適応外使用に係る保険診療上の取扱いに従った用法・用量[9, 10]、EV-301 試験の日本人患者の体重、体表面積、用量強度に基づいて、薬剤費用を算出した。
- ・ パクリタキセルは、残薬量を最小化するため、異なる規格のバイアルサイズを組合わせて薬剤費用を算出した。
- ・ EV 及びパクリタキセルの投与スケジュール、用量強度、1 ヶ月あたりの平均薬剤費用を表 3-1-4 に示した。

表 3-1-4 投与スケジュール及び用量強度、1 ヶ月あたりの平均薬剤費用

	EV	パクリタキセル
投与スケジュール	28 日サイクルの 1、8、15 日目	21 日サイクルの 1 日目
用量強度	■■■■■	■■■■■
平均薬剤費用/月	■■■■■	■■■■■

<AE 費用>

- ・ EV-301 試験における、EV 群、化学療法群、各群の AE 頻度に、■■■■■に基づく費用を乗じて推定した。

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()

【「特になし」と判断した場合、その根拠となるレビュー結果】

3.1.2 に示した見解の通り、製造販売業者の評価結果は受け入れ可能と判断した。

3.3 実施が必要な再分析の概要

該当なし

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)

該当なし

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)

該当なし

3.3 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

該当なし

3.4 3.4 以外に検討が必要な点における再分析の内容

該当なし

4. 分析結果

4.1 再分析における基本分析の結果

該当なし

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(費用効果分析)

該当なし

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

該当なし

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

該当なし

4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果

該当なし

4.4 分析結果の解釈

エンホルツマブ ベドチンの費用対効果評価に関するレビュー結果の解釈を、表 4-4-1 の通り要約する。

表 4-4-1 分析結果の解釈

分析対象集団	プラチナ製剤を含む化学療法歴を有し、CPI による治療中又は治療後に病勢進行が認められた成人の la/mUC 患者
比較対照技術	パクリタキセルとドセタキセルのうち安価なもの
ICER の基準値	<input type="checkbox"/> 通常の品目 <input checked="" type="checkbox"/> 配慮が必要な品目
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	<input type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント <input type="checkbox"/> 200 万円未満 <input type="checkbox"/> 200 万円以上(200 万円以上)かつ 500 万円未満(750 万円未満) <input type="checkbox"/> 500 万円以上(750 万円以上)かつ 750 万円未満(1125 万円未満) <input type="checkbox"/> 750 万円以上(1125 万円以上)かつ 1000 万円未満(1500 万円未満) <input checked="" 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	企業分析のレビューを実施した結果、エンホルツマブ ベドチンはパクリタキセルと比較して ICER が 20,230,363 円/QALY であった。

4.5 価格調整率の重み

該当なし

5. 参考文献

1. NICE. Enfortumab vedotin for previously treated locally advanced or metastatic urothelial cancer (terminated appraisal) 2022 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta797>].
2. HAS. PADCEV (enfortumab védotine) - Cancer urothélial 2022 [Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3396009/fr/padcev-enfortumab-vedotine-cancer-urothelial].
3. IQWiG. [A22-61] Enfortumab vedotin (urothelial cancer) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V 2022 [Available from: <https://www.iqwig.de/en/projects/a22-61.html>].
4. CADTH. CADTH Reimbursement Recommendation Enfortumab Vedotin (Padcev) 2022 [Available from: <https://www.cadth.ca/enfortumab-vedotin>].
5. PBAC. Public Summary Document – March 2022 PBAC Meeting. 5.09 ENFORTUMAB VEDOTIN, Powder for I.V. infusion 20 mg, Powder for I.V. infusion 30 mg, Padcev®, Astellas Pharma Australia Pty Ltd. 2022 [Available from: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/files/enfortumab-vedotin-psd-march-2022.pdf>].
6. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, Loriot Y, Duran I, Lee JL, et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1125-35.
7. Matsubara N, Yonese J, Kojima T, Azuma H, Matsumoto H, Powles T, et al. Japanese subgroup analysis of EV-301: An open-label, randomized phase 3 study to evaluate enfortumab vedotin versus chemotherapy in subjects with previously treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *Cancer Med*. 2022.
8. An Open-Label, Randomized Phase 3 Study to Evaluate Enfortumab Vedotin vs Chemotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-301) ISN/Protocol 7465-CL-0301 Version 1.0 2017 [Available from: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2035807/suppl_file/nejmoa2035807_protocol.pdf].
9. 厚生労働省保険局医療課長通知. 保医発 0224 第 2 号 医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて 2014 [Available from: https://www.hospital.or.jp/pdf/14_20140224_01.pdf].
10. 厚生労働省保険局医療課長通知. https://www.hospital.or.jp/pdf/14_20150223_01.pdf 2015 [Available from: https://www.hospital.or.jp/pdf/14_20150223_01.pdf].