

フィンネノン(ケレンディア)に関する追加分析の結果

【目次】

[略語表]	3
1. 本資料の位置づけ	4
2. 費用対効果の評価	5
2.1 再検討が必要な分析手法やパラメータ	5
2.2 再分析の対象となっているパラメータ	5
2.3 追加分析の内容	6
2.3.1 ベースラインの CV イベント既往歴に関するモデル設定	6
【具体的な追加分析の内容】	7
2.3.2 CV イベントと CV 死亡イベントのリスク	8
【具体的な追加分析の内容】	10
3. 分析結果	12
3.1 追加分析の結果	12
3.1.1 追加分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比	13
3.2 分析結果の解釈	17
4. 参考文献	18

【略語表】

略語	正式表記
CKD	Chronic Kidney Disease
CV	Cardiovascular
CVD	Cardiovascular Disease
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
HF	Heart Failure
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
MI	Myocardial Infarction
QALY	Quality-Adjusted Life Year
RRT	Renal Replacement Therapy

1. 本資料の位置づけ

本資料は、費用対効果評価専門組織の指示に基づき、ベースラインの心血管(CV)イベント既往歴に関するモデル設定について、FIDELITY 試験の全体集団における分布を採用し、かつ、CV イベントと CV 死亡イベントのリスクについて補正を施した場合の追加分析結果を示している。

2. 費用対効果の評価

2.1 再検討が必要な分析手法やパラメータ

- ・ ベースラインの CV イベント既往歴に関するモデル設定
- ・ CV イベントと CV 死亡のリスク

2.2 再分析の対象となっているパラメータ

- ・ ベースラインの CV イベント既往歴に関するモデル設定
- ・ CV イベントと CV 死亡のリスク

2.3 追加分析の内容

2.3.1 ベースラインの CV イベント既往歴に関するモデル設定

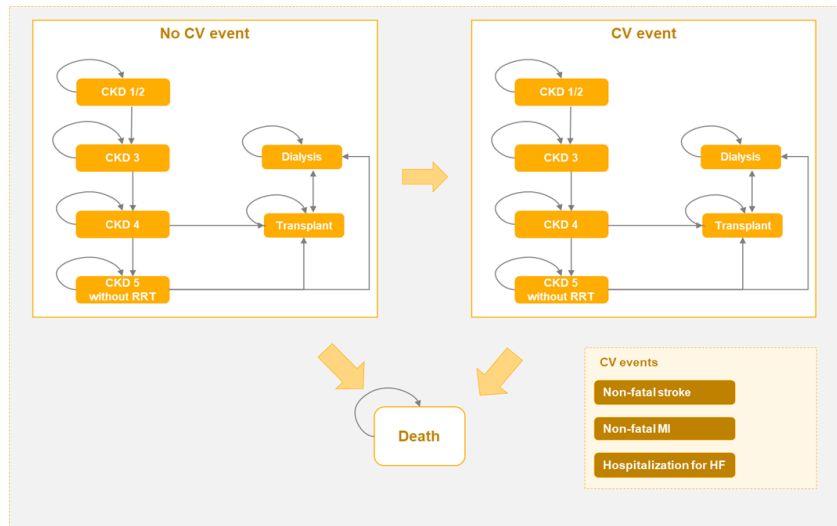
表 2-3-1-1 製造販売業者による報告書の該当部分

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)
4.1.1 費用対効果の算出方法	P62-63, P66	図 3, 表 15

【報告書等の記述】

本分析で用いたモデル構造を図 3 に示した。モデルに組み入れられた患者は、CV イベントの既往がない状態でいずれかの CKD ステージの健康状態に入る。

図 3 モデル構造



CKD: 慢性腎臓病; CV: 心血管; HF: 心不全; MI: 心筋梗塞; RRT: 腎代替療法。

表 15 患者背景のパラメータ

変数名	値	設定の根拠
CKD の重症度に基づくベースラインの患者分布 (%)		
CKD 1/2	39.88	FIDELITY 解析の全体集団の割合
CKD 3	53.28	
CKD 4	6.84	
CKD 5 (RRT 未実施)	0.00	
透析	0.00	
腎移植	0.00	

【具体的な追加分析の内容】

製造販売業者により提出されたモデルにおける「CV event」の健康状態について、公的分析は「ベースラインにおける CV event 既往集団を含むもの」であると認識していたが、製造販売業者によれば「分析開始後に CV event を起こしたもののみを含むもの」であるとのことであった。実際に、本モデルの遷移確率等は CVD の既往の有無に関わらず、FIDELITY 試験における全体集団データ(すなわち CV 既往集団を含むもの)から設定が行われていた。このことから、公的分析は製造販売業者による見解を受け入れ、この点に関して公的分析が再分析したパラメータ等の設定について、製造販売業者の提出によるものに戻すこととした。公的分析においては、FIDELITY 試験では、45.6%の患者がベースライン時に CVD の既往を有していたことから、それらの患者については、「CV event」の健康状態から開始されると設定していた。

なお、年齢、性別、ベースライン患者分布などの背景因子についても、公的分析では日本人集団のものと一致するように変更していたが、その場合、遷移確率等が FIDELITY 試験における全体集団データによるという設定と整合しないので、FIDELITY 試験における全体集団データの値に一致させた。

2.3.2 CV イベントと CV 死亡イベントのリスク

表 2-3-2-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2 分析で使用したパラメータ	P71-75	表 18, 表 28, 表 20

【報告書等の記述】

表 18 初回の心血管イベントリスクのパラメータ

変数名	値	設定の根拠
CKD 1/2	0.76%	FIDELITY 解析の全体集団における標準治療群の推定値
CKD 3	1.19%	
CKD 4	1.57%	
CKD 5 (RRT 未実施)	3.32%	
透析	3.32%	
腎移植	1.57%	

CKD: 慢性腎臓病; RRT: 腎代替療法.

表 28 その他の健康イベントリスクのパラメータ

変数名	値		設定の根拠
	心血管イベント前	心血管イベント後	
心血管イベントの再発	-	6.68%	FIDELITY 解析の全体集団における標準治療群からの推定値
入院に至った高カリウム血症	0.04%	0.25%	
入院に至らなかった高カリウム血症	1.10%	1.92%	
4 週間以上持続するベースライン値から 40%以上の eGFR の低下	1.49%	3.49%	
心房細動/心房粗動の新規発症	0.30%	1.94%	

eGFR: 推定糸球体濾過量.

【報告書等の記述】

表 20 心血管死・腎臓死亡率のパラメータ

変数名	値	設定の根拠
心血管死		
CKD 1/2	0.47%	FIDELITY 解析の全体集団における 標準治療群からの推定値
CKD 3	0.58%	
CKD 4	0.78%	
CKD 5 (RRT 未実施)	1.55%	
透析	2.06%	
腎移植	0.78%	

【具体的な追加分析の内容】

製造販売業者は、FIDELITY 試験における全体集団データを用いて、分析モデルにおける CV イベント発症率や腎イベント発症率、CV 死亡率、遷移確率等の設定を行った。一方で、FIDELITY 試験の標準治療群について全体集団と日本人集団における CV イベントを比較した場合、日本人集団の方が低い傾向が認められた(表 2-3-2-2)。

表 2-3-2-2 FIDELITY 試験におけるイベント発生率の差異(心血管)

エンドポイント	全体集団 標準治療群 (n=6,507)	日本人集団 標準治療群 (n=460)
心血管複合エンドポイントの発現	14.4%	6.7%
心血管死	5.6%	1.5%
非致死的心筋梗塞	2.9%	1.1%
非致死的大脑卒中	3.0%	3.3%
心不全による入院	5.0%	1.1%

近年の CKD 患者におけるコホート研究の報告によると、年齢や性別、糖尿病の有無等を調整した後(下図(b))においても、米国の CKD 患者と比べて日本の CKD 患者は CVD 無イベント生存率が良好であったことから、日本の CKD 患者における CV イベント発生率は海外に比して低いことが示唆されている(図 2-3-2-1)。

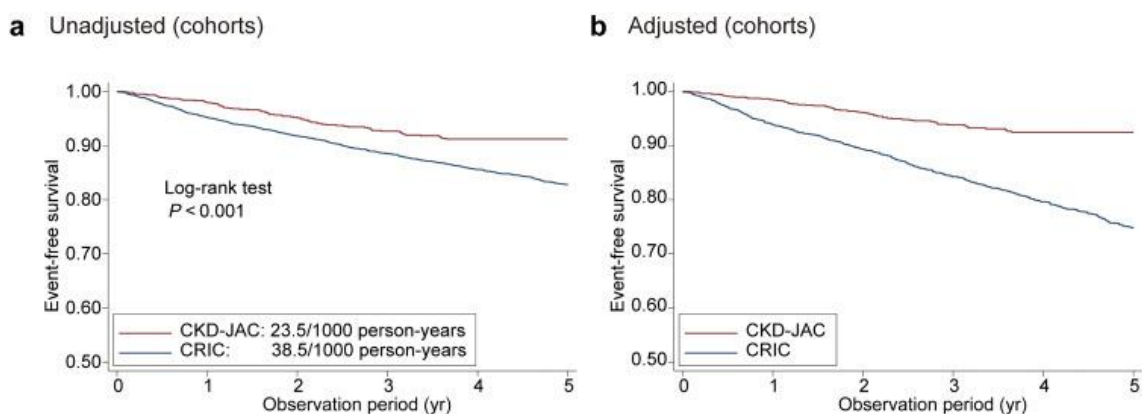


図 2-3-2-1 CKD 患者における心血管イベント発生率の差異[1]

CKD-JAC: 日本の CKD 患者のデータ、CRIC: 米国の CKD 患者のデータ

上述より、FIDELITY 試験における全体集団のデータをそのまま用いた場合、特に CV イベントや CV 死亡の発生率が日本人集団の実態よりも過大に設定されている可能性が高い。この場合、標準療法群と比較したフィネレノン群の費用対効果は過大に(ICER の数値が低く)評価されることが懸念される。一方で、どの程度のイベントリスクが低減するかについては、不確実性が大きく、一意に結果を提示することは難しい。

このため追加分析では、全体集団と比較して日本人集団では CV イベントや CV 死亡の発生率が低くなる可能性を考慮するために、CV イベントの発生率と CV 死亡の発生率に対して、一定の係数を乗じて補正を行うことにより、標準療法群のリスクが FIDELITY 試験における全体集団のデータよりも低い場合に想定される ICER を算出した。

なお、分析モデルにおいて、CV イベントは非致命的 CV イベント、CV 死亡は致命的 CV イベントと区別して(独立したパラメータとして)、分析が行われていることから、二重には補正が行われていないことを確認している。また、製造販売業者のモデルでは、CV イベントを経験した後で生存している患者において、死亡率が上昇することを仮定しているが、補正係数の影響が二重に計上されることを回避するために、本設定については変更しなかった。

- 初回の CV イベントのリスク及び CV イベントの再発のリスクのパラメータに 0.5~1.0 の係数を乗じて補正を行った。
- CV 死亡のリスクのパラメータに 0.5~1.0 の係数を乗じて補正を行った。
- 上記のリスク補正係数を一意に設定することには大きな不確実性があったが、一意の ICER を算出するために、便宜上、CV イベントの発生率と CV 死亡の発生率に補正係数 0.75(本追加分析における中央値)を乗じた。この 0.75 という値は単なる仮定である。なお、この結果は CV イベントの発生率と CV 死亡の発生率に対する補正係数をそれぞれ 0.5~1.0 に変動させた場合における 2 元感度分析の結果と合わせて参照されたい。

3. 分析結果

3.1 追加分析の結果

・ 実施した分析

- | |
|---|
| <p><input checked="" type="checkbox"/> 費用効果分析(増分費用効果比を算出する)</p> <p><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)</p> <p><input type="checkbox"/> その他()</p> |
|---|

3.1.1 追加分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比

表 3-1-1-1 製造販売業者による基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
フィネレノン群	9.32	0.069	8,967,215	328,666	4,797,362
標準治療群	9.25		8,638,549		

表 3-1-1-2 追加分析の結果 (CV イベントの補正係数=0.75, CV 死亡の補正係数=0.75)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
フィネレノン群	9.65	0.054	8,459,274	386,067	7,130,185
標準治療群	9.60		8,073,207		

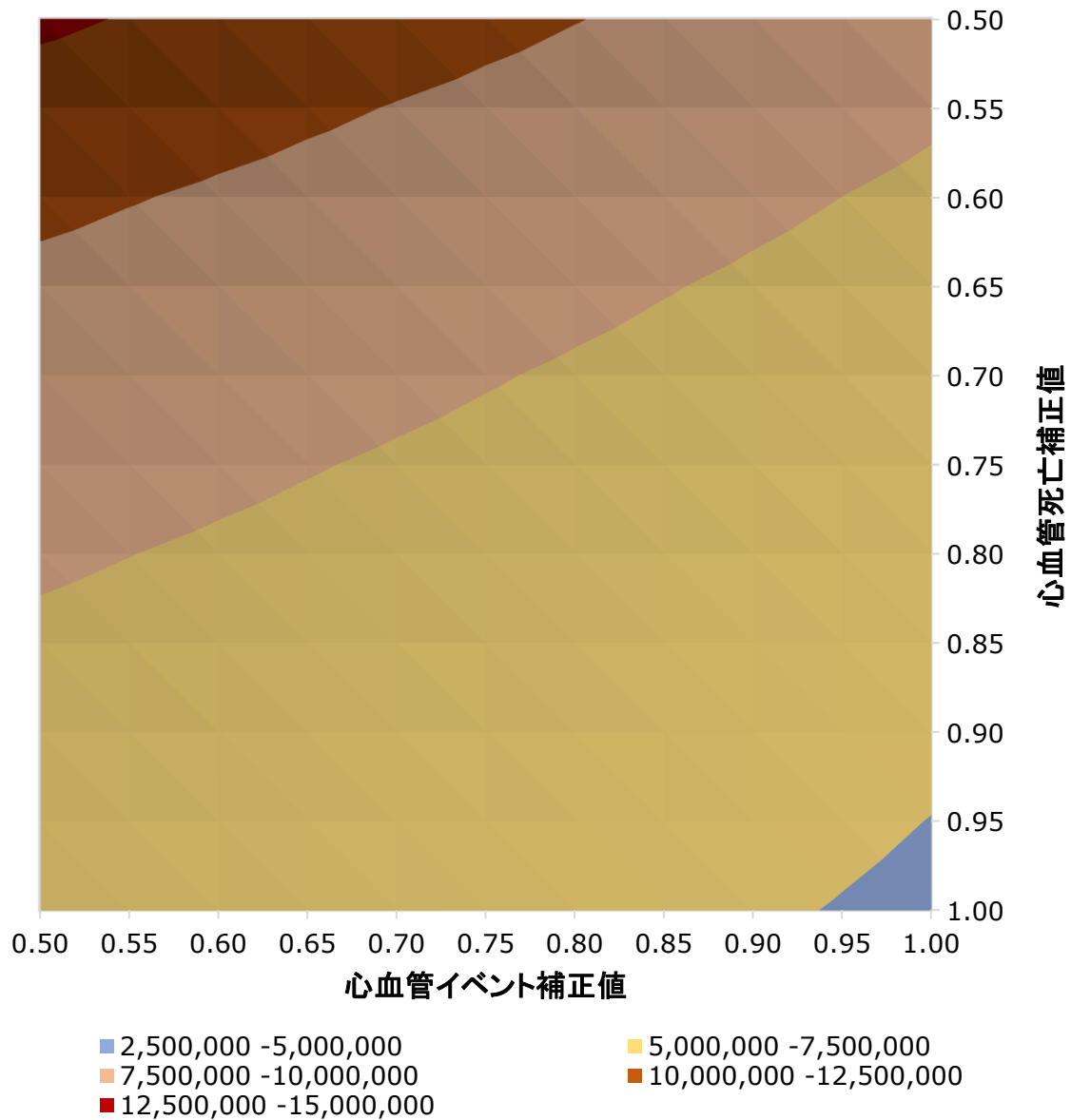


図 3-1-1-1 追加分析の 2 元感度分析の結果

(CV イベントの補正係数=0.5~1.0, CV 死亡の補正係数=0.5~1.0)

※分析モデルにおいて、CV イベントは非致命的 CV イベント、CV 死亡は致命的 CV イベントと区別して(独立したパラメータとして)、分析が行われている。

図 3-1-1-1 を参照すると、CV イベントの値をわずかでも変更し、両者の補正值がおよそ 0.95 を下回ると ICER は 500 万円/QALY を超過することが示されている。これらの結果を総合的に考慮すると標準治療と比較したフィネレノンの ICER は 500 万円/QALY を少なくとも超えると判断することが適切である。

表 3-1-1-3 追加分析の 2 元感度分析の結果

(CV イベントの補正係数=0.5~1.0, CV 死亡の補正係数=0.5~1.0)

		CV リスク補正係数										
		0.50	0.55	0.60	0.65	0.70	0.75	0.80	0.85	0.90	0.95	1.00
CV 死亡補 正係数	0.50	12,916,193	12,396,379	11,898,182	11,418,329	10,954,029	10,502,883	10,062,818	9,632,031	9,208,949	8,792,188	8,380,529
	0.55	11,534,214	11,115,726	10,709,928	10,314,796	9,928,576	9,549,740	9,176,946	8,809,016	8,444,906	8,083,690	7,724,541
	0.60	10,445,224	10,099,334	9,760,607	9,427,732	9,099,556	8,775,064	8,453,355	8,133,627	7,815,164	7,497,322	7,179,524
	0.65	9,564,917	9,273,000	8,984,682	8,699,081	8,415,412	8,132,978	7,851,152	7,569,373	7,287,134	7,003,975	6,719,481
	0.70	8,838,503	8,587,927	8,338,578	8,089,845	7,841,180	7,592,087	7,342,121	7,090,876	6,837,985	6,583,111	6,325,948
	0.75	8,228,830	8,010,704	7,792,193	7,572,859	7,352,309	7,130,185	6,906,161	6,679,937	6,451,242	6,219,823	5,985,450
	0.80	7,709,815	7,517,691	7,324,064	7,128,615	6,931,056	6,731,122	6,528,567	6,323,170	6,114,722	5,903,032	5,687,922
	0.85	7,262,608	7,091,686	6,918,477	6,742,746	6,564,276	6,382,867	6,198,334	6,010,504	5,819,219	5,624,329	5,425,695
	0.90	6,873,247	6,719,873	6,563,662	6,404,434	6,242,025	6,076,280	5,907,057	5,734,221	5,557,647	5,377,218	5,192,822
	0.95	6,531,169	6,392,512	6,250,628	6,105,380	5,956,641	5,804,289	5,648,213	5,488,305	5,324,466	5,156,602	4,984,623
1.00	6,228,237	6,102,062	5,972,389	5,839,110	5,702,124	5,561,336	5,416,655	5,267,997	5,115,279	4,958,425	4,797,362	

3.2 分析結果の解釈

ケレンディアの追加分析の結果を、表 3-2-1 の通り要約する。

表 3-2-1 分析結果

分析対象集団	2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者 ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。
比較対照技術	標準治療* *標準治療：ACE 阻害薬又は ARB
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"/> 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 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 万円/QALY 未満 <input type="checkbox"/> 200 万円/QALY 以上(200 万円/QALY 以上)かつ 500 万円/QALY 未満(750 万円/QALY 未満) <input checked="" type="checkbox"/> 500 万円/QALY 以上(750 万円/QALY 以上)かつ 750 万円/QALY 未満(1125 万円/QALY 未満) <input type="checkbox"/> 750 万円/QALY 以上(1125 万円/QALY 以上)かつ 1000 万円/QALY 以下(1500 万円/QALY 未満) <input type="checkbox"/> 1000 万円/QALY 以上(1500 万円/QALY 以上) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い <input type="checkbox"/> その他()
そのように判断した理由	費用対効果分析において、CV イベント発生率と CV 死亡発生率に対して、それぞれ補正係数 0.75 を乗じた追加分析の結果、フィネレノン は標準治療と比較して ICER が 7,130,185 円/QALY であった。CV イベント発生率と CV 死亡発生率に対する補正係数をそれぞれ 0.5~1.0 に変動させた 2 元感度分析において、ICER が 500 万円未満となる領域は小さいことが示唆された。

4. 参考文献

1. Imaizumi, T., et al., Excess risk of cardiovascular events in patients in the United States vs. Japan with chronic kidney disease is mediated mainly by left ventricular structure and function. *Kidney Int*, 2023. **103**(5): p. 949-961.