



2023年10月27日

[C2H2207] アンデキサネット アルファ (オンデキサ)

評価結果の概要

1. 効能・効果

直接作用型第 Xa 因子阻害剤(アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物)投与中の患者における、生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時の抗凝固作用の中和

2. 薬価

2022年5月に薬価収載され、薬価は338,671円である(2023年10月時点)。原価算定方式に基づき算定され、費用対効果評価対象(H2)品目指定。

3. 費用対効果評価の分析枠組み

本製品は直接作用型第 Xa 因子阻害剤投与中の患者における、生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時の抗凝固作用の中和に対して用いられる。費用対効果評価専門組織(i)では、アンデキサネット アルファの分析枠組みとして以下のように設定することが合意された。分析対象集団は、アンデキサネット アルファの治療成績が異なる可能性があることから、出血の部位に応じて頭蓋内出血患者と重度の消化管出血患者に分割された。さらにアンデキサネット アルファは、出血の原因となる直接作用型第 Xa 因子阻害剤の種類、用量、最終投与からの経過時間によって低用量を投与する A 法と高用量を投与する B 法が設定されているため、投与量ごとに分析対象集団を分割することとされた。

分析対象集団	直接作用型第 Xa 因子阻害剤(アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物)投与中に生命を脅かす出血又は止血困難な出血が認められた以下の患者をそれぞれ分析対象集団とする。
--------	---

	<p>(a) アンデキサネット アルファを A 法[†]で投与する頭蓋内出血患者 (b) アンデキサネット アルファを B 法[‡]で投与する頭蓋内出血患者 (c) アンデキサネット アルファを A 法[†]で投与する重度の消化管出血患者 (d) アンデキサネット アルファを B 法[‡]で投与する重度の消化管出血患者</p> <p>[†]400 mg を 30 mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 480 mg を 4 mg/分の速度で 2 時間静脈内投与する。 [‡]800 mg を 30 mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 960 mg を 8 mg/分の速度で 2 時間静脈内投与する。</p>
比較対照技術名	<p>分析対象集団(a)(b)(c)(d): 標準的対症療法※(評価対象技術: アンデキサネット アルファ+標準的対症療法※)</p> <p>※保険適用外を除く輸血や輸液等</p>

4. 追加的有用性の評価

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、アンデキサネット アルファと標準的対症療法を直接比較したランダム化比較試験、臨床試験等は同定されなかった。そのため製造販売業者は、既存の臨床研究における標準的対症療法群の文献レベルデータと、アンデキサネット アルファに関する単群試験である ANNEXA-4 extension 試験の個人レベルデータを、unanchored matching-adjusted indirect comparison(MAIC)の手法を用いて比較することで 30 日死亡率に関する追加的有用性を評価した。標準的対症療法群のデータには Cohen らの報告を用いており、この研究は、ANNEXA-4 試験におけるアンデキサネット アルファ群の個人レベルデータに対し、イギリスで行われた観察研究である ORANGE 研究の標準的対症療法群の個人レベルデータを傾向スコアマッチングにより背景情報を揃え、30 日死亡率を比較したものであった。製造販売業者による MAIC の結果、アンデキサネット アルファがいずれの分析対象集団においても統計学的有意に優れる結果が示されたことから、製造販売業者はアンデキサネット アルファが比較対照技術に対して追加的有用性を有することを主張した。公的分析は、製造販売業者が実施した MAIC の妥当性を評価するために、Cohen らの報告における ANNEXA-4 試験、MAIC 適用前の ANNEXA-4 extension 試験、MAIC 適用後の ANNEXA-4 extension 試験それぞれのアンデキサネット アルファ群の背景情報および 30 日死亡率を比較した。その結果、MAIC の適用に関わらずいずれのアンデキサネット アルファ群も背景情報が類似していたにも関わらず、MAIC 適用後のアンデキサネット アルファ群のみ 30 日死亡率が乖離していたことから、製造販売業者の実施した MAIC は不確実性が大きく妥当でないと判断した。そして公的分析は、システマティックレビューにより同定したアンデキサネット アルファと標準的対症療法を比較した下表の観察研究の結果を参照し追加的有用性を評価することが妥当であるとした。費用対効果評価専門組織(iii)では、公的分析の手法がより妥当であると判断され、全ての集団で追加的有用性ありとされた。しかし、アンデキサネット アルファについて単群試験のデータしか利用で

きない状況での評価結果であり、大きな不確実性を伴うことに留意する必要がある。特に頭蓋内出血の患者集団ではランダム化比較試験(ANNEXA-I 試験)が進行中であり、この結果を用いることでより頑健な評価が実施できるものと期待される。

分析対象集団	データソース	30日死亡率		
		アンデキサネット アルファ	標準的対症療法	群間差
頭蓋内出血	Costa et al. ¹⁾	7.9%	19.6%	オッズ比, 0.36 (95%信頼区間: 0.13-0.98)
重度の消化管出血	Cohen et al. ²⁾	12.2%	25.0%	リスク比, 0.49 (95%信頼区間: 0.21-1.16)

1) Costa OS, et al. Crit Care. 2022;26(1):180.

2) Cohen AT, et al. J Am Coll Emerg Physicians Open. 2022;3(2):e12655.

5. 費用効果分析の結果

製造販売業者は、大出血イベント発症後 30 日間の急性期を Decision tree model により、その後の慢性期を Markov model により表現し、費用効果分析を実施した。Decision tree model では急性期の死亡の分布を決定しており、製造販売業者は追加的有用性の評価の結果をその移行確率に用いていた。公的分析は追加的有用性の評価において、MAIC により得られた結果ではなく、既存の観察研究の結果を参照することが妥当であると判断したため、費用効果分析においても参照するデータを変更することで再分析を実施した。その結果は以下の通りとなった。

分析対象集団	比較対照技術	ICER (円/QALY)
(a) A 法・頭蓋内出血	標準的対症療法	2,724,603
(b) B 法・頭蓋内出血	標準的対症療法	4,634,260
(c) A 法・重度の消化管出血	標準的対症療法	1,460,215
(d) B 法・重度の消化管出血	標準的対症療法	2,628,387