

【エポリタマブ(エキンリ)】に関する公的分析の結果

[第 1.1 版 提出日 2025 年 3 月 12 日]

【目次】

[略語表].....	4
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.....	9
1.1 評価結果の概要.....	9
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.....	23
1.3 公的分析における参考事項.....	23
2. 追加的有用性の評価.....	31
2.1 公的分析におけるシステムティックレビュー.....	31
2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション.....	31
2.1.2 実施の流れ.....	31
2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準.....	32
2.1.4 使用したデータベース.....	33
2.1.5 使用した検索式.....	33
2.1.6 検索結果.....	52
2.1.7 臨床試験の概要.....	55
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.....	64
2.2.1 製造販売業者によるシステムティックレビューについて.....	64
2.2.2 製造販売業者の実施したシステムティックレビューとの結果の差異について... ..	64
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... ..	65
2.3.1 製造販売業者による追加的有用性評価.....	65
2.3.2 公的分析におけるレビュー結果.....	65
2.4 追加的有用性に関する評価.....	68
【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】.....	69
3. 費用対効果の評価.....	70
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.....	70
3.1.1 救済化学療法と比較した費用効果分析の概要.....	70
3.1.2 救済化学療法と比較した費用効果分析に対する見解.....	72
3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無.....	74
3.3 実施が必要な再分析の概要.....	75
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)	75
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).....	75

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	76
3.4.1 長期寛解後の QOL 値の設定について	76
【具体的な再分析の内容】	76
3.4.2 生存曲線について	77
【具体的な再分析の内容】	77
3.5 3.4 以外に検討が必要な点における再分析の内容	79
4. 分析結果	80
4.1 再分析における基本分析の結果	80
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)	80
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	81
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 .	81
4.2 再分析における感度分析の結果	82
4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果	85
4.4 分析結果の解釈	87
4.5 価格調整率の重み	87
5. 参考文献	88

【略語表】

略語	正式表記
ADA	Anti-drug antibody
AE	Adverse Event
AIC	Akaike Information Criterion
aNHL	Aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma
ASCT	Autologous Stem Cell Transplant
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
AUC	Area Under the Curve
BIC	Bayesian Information Criterion
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAR-T	Chimeric Antigen Receptor-T
CDA-AMC	Canada's Drug Agency
CHASE-R	cyclophosphamide, cytarabine, etoposide, dexamethasone, and rituximab
CI	Confidence Interval
CLL	Chronic Lymphocytic Leukemia
CNS	Central nervous system
CR	Complete Response
CRS	Cytokine Release Syndrome
DHAP-R	dexamethasone, cytarabine, cisplatin, and rituximab
DLBCL	Diffuse Large B-Cell Lymphoma
DLT	Dose-Limiting Toxicity
DoCR	Duration of CR
DOR	Duration of Response
EAG	External Assessment Group
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
Embase	Excerpta Medica dataBASE
EPOCH-R	Etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and rituximab
EQ-5D-3L	EuroQol 5 Dimensions 3-Level
EQ-5D-5L	EuroQol 5 Dimensions 5-Level
ESS	Effective Sample Size
FL3B	Follicular Lymphoma Grade 3B

GDP	gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin
HAS	Haute Autorité de Santé
HGBCL	High-Grade B-Cell Lymphoma
HSCT	Hematopoietic Stem Cell Transplant
HTA	Health Technology Assessment
ICANS	Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
IPD	Individual Participant/Patient Data
IPI	International Prognostic Index
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	
LBCL	Large B cell lymphoma
NA	Not Available
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network Meta-Analysis
MAIC	Matching-Adjusted Indirect Comparison
MCL	Mantle Cell Lymphoma
MINE	mitoxantrone, ifosfamide, mesna, and etoposide
ORR	Overall Response Rate
OS	Overall Survival
PartSA	Partitioned survival analysis
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PET	Positron Emission Tomography
PFS	Progression Free Survival
PMBCL	Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
PML	Progressive Multifocal Leukoencephalopathy
PPS	Post-progression survival
PS	Performance Status
PSA	Prostate Specific Antigen
QALY	Quality-Adjusted Life Year
QOL (QoL)	Quality of Life

R-ESHAP	rituximab, etoposide, methylprednisolone, cytarabine, and cisplatin
R-ICE	rituximab, ifosfamide, carboplatin and etoposide
RCT	Randomized Controlled Trial
RP2D	Recommended Phase 2 Dose
R/R	Relapsed or Refractory
SLL	Small Lymphocytic Lymphoma
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMR	Service Médical Rendu
SR	Systematic Review
tFL	Transformed Follicular Lymphoma
TTCR	Time to Complete Response
TTNT	Time to Next Anti-lymphoma therapy
TTD	Time to treatment discontinuation
TTR	Time to Response
VAS	Visual Analogue Scale
WM	Waldenstrom Macroglobulinemia

0. 分析枠組み

本公的分析における対象品目名は、「エプコリタマブ (エプキンリ皮下注 4mg/48mg)」で、製造販売業者はジェンマブ株式会社である。エプコリタマブは「再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫(びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫)および再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」を対象とした治療薬であり、2023 年 11 月 15 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指定された。エプコリタマブの市場規模は 307 億円で、費用対効果評価の区分は H1 に該当する。エプコリタマブに係る分析枠組みについては、2024 年 2 月 22 日の費用対効果評価専門組織を経て、表 0-1 の通り設定された。

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	抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 2 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した、以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫又は濾胞性リンパ腫：びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫(Grade 3B)
分析対象集団を設定した理由(適宜記載)	分析対象集団におけるキメラ受容体 T(CAR-T)細胞療法の実施割合は限定的と考えられることから、当該治療の対象となる集団については除外する。
比較対照技術名	救援化学療法のうち最も安価なもの
比較対照技術を選定した理由	<ul style="list-style-type: none">分析対象集団に含まれる疾患の治療方針はびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫と同様とされている。「造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版」によると、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対する、三次治療以降に用いられる選択肢は、次の治療法が挙げられている：CAR-T 細胞療法、救援化学療法、緩和的放射線療法、ベストサポーターケア、同種移植(自家造血幹細胞移植併用化学療法後に再発した場合のみ)。CAR-T 細胞療法の対象集団については分析対象集団より除外している。また、緩和的放射線療法、ベストサポーターケア、同種移植は、患者の病態に依存して、必要に応じて選択される。以上のことから、実診療における当該疾患の三次治療以降の選択肢は、救援化学療法が幅広く使用されることが想定される。

	「造血器腫瘍診療ガイドライン 2023年版」では、三次治療以降の選択肢となる「再発・難治性の DLBCL に対する救済化学療法の優劣は明らかではない」と記載されている。
「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	<p>企業あるいは公的分析期間中に、現在実施されている検証的試験 (EPCORE DLBCL-1)の結果が得られた場合には、その結果を反映した製造販売業者による再提出データに基づき、公的分析により再分析等を行うことを検討する。</p> <p>感度分析としてポラツズマブベドチン併用ベンダムスチン・リツキシマブ療法を比較対照技術とした場合の分析を実施する。</p>

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プコリタマブの評価結果を調査し、製造販売業者による報告と比較した。諸外国における評価の概要は表 1-1-1～1-1-4 に要約される。

表 1-1-1 主要国における評価の一覧表(医薬品)

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"> 条件付き推奨 (具体的に: Epcoritamab is recommended as an option for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in adults after 2 or more systemic treatments, only if: they have had polatuzumab vedotin, or if polatuzumab vedotin is contraindicated or not tolerated, and the company provides epcoritamab according to the commercial arrangement.) 評価ステータス: 最終ガイダンス 	<ul style="list-style-type: none"> 推奨/非推奨/条件付き推奨(具体的に: commercial arrangement)/その他 () 評価ステータス: 最終ガイダンス/ドラフト/その他() [2024年 3月]
	SMC	<ul style="list-style-type: none"> 条件付き推奨 (具体的に: Accepted for use within NHS Scotland as monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed or refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) after two or more lines of systemic therapy 	<ul style="list-style-type: none"> 推奨/非推奨/条件付き推奨(具体的に: NHSScotland Patient Access Scheme)/その他() [2024年 6月]

		Conditions: This advice applies only in the context of approved NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) arrangements delivering the cost-effectiveness results upon which the decision was based, or PAS/ list prices that are equivalent or lower)	
フランス	HAS	<ul style="list-style-type: none"> ・ SMR: Important ・ ASMR: V ・ 効率性評価: 未実施 	<ul style="list-style-type: none"> ・ SMR: Important ・ ASMR: I/II/III/IV/V ・ 効率性評価: あり(主な ICER の値:)/評価中/未実施 <p>[2023 年 11 月早期アクセス承認]</p>
ドイツ	IQWiG	<ul style="list-style-type: none"> ・ G-BA assessment: Non-quantifiable due to the orphan drug status of Epcoritamab 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Major/Considerable/Minor/Unquantifiable/No additional benefit <p>[2024 年 1 月 IQWiG は希少疾患用医薬品のため対象患者数と治療費のみを評価, 2024 年 4 月 G-BA 評価中]</p>
カナダ	CDA-AMC (旧 CADTH)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 条件付き推奨 (具体的に: <ul style="list-style-type: none"> ・ Recommended for a time-limited period while additional evidence is generated and only if the conditions listed in Table 1 are met (Please see Table 1 in 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 推奨/非推奨/条件付き推奨(具体的に: Time-limited reimbursement)/その他() <p>[2024 年 5 月]</p>

		<p>recommendation for list of conditions and further details).</p> <p>Treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), not otherwise specified, DLBCL transformed from indolent lymphoma, high grade B-cell lymphoma, primary mediastinal B-cell lymphoma or follicular lymphoma Grade 3B after two or more lines of systemic therapy and who have previously received or are unable to receive CAR T cell therapy.)</p>	
オーストラリア	PBAC	<ul style="list-style-type: none"> ・ その他(なし) 	<p>・ 推奨/非推奨/条件付き推奨(具体的に:)/その他</p> <p>(なし)</p>

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	あり	左記に同じ
	SMC	あり	左記に同じ
フランス	HAS	あり	その他(なし、EPCORE DLBCL-1 の結果で再評価)
カナダ	CDA-AMC (旧 CADTH)	あり	左記に同じ
オーストラリア	PBAC	なし	左記に同じ

表 1-1-3 各国における費用対効果評価結果の詳細

表 1-1-3-1 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	
評価結果の URL など	www.nice.org.uk/guidance/ta954 [1]	
評価対象技術	Epocoritamab (Tepkinly®)	エプコリタマブ
評価結果	条件つき推奨	条件付き推奨

<p>条件付き推奨の 場合は、その条件の 詳細</p>	<p>Epcoritamab is recommended as an option for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in adults after 2 or more systemic treatments, only if:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ they have had polatuzumab vedotin, or if polatuzumab vedotin is contraindicated or not tolerated, and ・ the company provides epcoritamab according to the commercial arrangement.) 	<p>2 回以上の全身療法後の再発または難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL)の治療選択肢として以下の場合に限り推奨</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ポラツズマブベドチンを投与されたことがある場合、またはポラツズマブベドチンが禁忌または忍容性がない場合。 ● 製造販売業者が commercial arrangement に従ってエプコリタマブを提供する場合。
<p>評価対象疾患</p>	<p>Relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma</p>	<p>2 回以上の全身療法後の再発または難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL)</p>
<p>使用方法</p>	<p>Cycle 1</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Day 1: 0.16 mg (Priming dose) ・ Day 8: 0.8 mg (Intermediate dose) ・ Day 15: 48 mg (First full dose) ・ Day 22: 48 mg <p>Cycles 2-3</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Day 1, 8, 15 and 22: 48 mg <p>Cycles 4-9</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Day 1 and 15: 48 mg <p>Cycle 10+</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Day 1: 48 mg 	<p>左記に同じ</p>

	Epcoritamab should be administered until disease progression or unacceptable toxicity.	
比較対照	Axicabtagene ciloleucel Polatuzumab-bendamustine and rituximab Rituximab-based chemoimmunotherapy	対象集団 A(自家幹細胞移植または CAR-T 細胞療法 (intensive Rx)が不適格の患者): <ul style="list-style-type: none"> ● 基本分析として、リツキシマブベースの化学免疫療法 (rituximab-based chemoimmunotherapy: R-based CIT)、 ● シナリオ分析としてポラツズマブベドチン併用ベンダムスチン・リツキシマブ療法(Pola-BR 療法) 対象集団 B(自家幹細胞移植または CAR-T 細胞療法 (intensive Rx)が適格の患者): <ul style="list-style-type: none"> ● アキシカブタジン シロルーセル
主要な増分費用効果比の値	The lower end of the range normally considered a cost-effective use of NHS resources (£20,000 to £30,000 per QALY gained)	対象集団 A <ul style="list-style-type: none"> ● 費用対効果が良好と考えられる範囲の下限(対 R-based CIT) ● 効果が同程度と仮定した場合、費用増加(対 pola-BR) 対象集団 B <ul style="list-style-type: none"> ● 費用対効果が良好と考えられる範囲の下限(対アキシカブタジン シロルーセル)

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	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/epcoritamab-tepkinly-smc2632-full/[2]	
評価対象技術	epcoritamab (Tepkinly®)	エプコリタマブ
評価結果	条件付き推奨	条件付き推奨
条件付き推奨の場合 は、その条件の詳細	<ul style="list-style-type: none"> Accepted for use within NHS Scotland. This advice applies only in the context of approved NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) arrangements delivering the cost-effectiveness results upon which the decision was based, or PAS/ list prices that are equivalent or lower.	NHSScotland Patient Access Scheme(PAS)
評価対象疾患	Relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy	2 回以上の全身療法後の再発または難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL)
使用方法	0.16 mg priming dose on day 1, 0.8 mg intermediate dose on day 8 and 48 mg full dose on days 15 and 22 of cycle 1 and thereafter (weekly during cycles 2 to 3, every 2 weeks during cycles 4 to 9 and every 4 weeks during cycle 10 and beyond), until disease progression or unacceptable	28 日サイクルで皮下注射し、病勢進行または許容できない毒性が発現するまで投与する。投与は、週 1 回(第 1~3 サイクル)、2 週間毎(第 4~9 サイクル)、4 週間毎(第 10 サイクル以降)のステップアップ投与から開始し、推奨される全用量である 48mg を投与する。

	toxicity.	
比較対照	<ul style="list-style-type: none"> Rituximab-based chemoimmunotherapy for Population A: patients who are ineligible for, or choose not to receive, intensive therapies. Axicabtagene ciloleucel for Population B: patients who are eligible to receive intensive therapies. 	<p>対象集団 A(自家幹細胞移植または CAR-T 細胞療法 (intensive Rx)が不適格の患者): リツキシマブベースの化学免疫療法(rituximab-based chemoimmunotherapy: R-based CIT)</p> <p>対象集団 B(自家幹細胞移植または CAR-T 細胞療法 (intensive Rx)が適格の患者): アキシカブタジン シロルーセル</p>
主要な増分費用効果比の値	<ul style="list-style-type: none"> Population A: 49,594 £/QALY Population B: Dominant 	<p>対象集団 A £49,594/QALY(対 R-based CIT)</p> <p>対象集団 B ドミナント(対アキシカブタジン シロルーセル)</p>

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	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3501630/fr/tepinkinly-epcoritamab-lymphome-diffus-a-grande-cellule-b-lgcb[3]	
評価対象技術	Epocoritamab (Tepkinly®)	エプコリタマブ
評価結果	条件付き推奨	条件付き推奨
条件付き推奨の場合	TEPKINLY (epcoritamab) is scheduled to be	CAR-T 細胞療法が不適格または CAR-T 細胞療法後に再発

<p>は、その条件の詳細</p>	<p>reassessed by the commission in 2025. This reassessment is contingent upon the submission and review of additional data from an ongoing phase III study (EPCORE DLBCL-1)</p>	<p>した患者にとって重要な治療選択肢となるものの、現時点では有効性と安全性のエビデンスが限られるため、医療上の進歩(ASMR)は認められていない。今後の臨床試験結果が、本剤の位置づけを明確にする上で重要となる。第 III 相臨床試験(EPCORE DLBCL-1)の結果は 2024 年末までに判明する予定で、2025 年に再評価が行われる。</p>
<p>評価対象疾患</p>	<p>Refractory or relapsed diffuse large B-cell lymphoma after at least two lines of systemic treatment only in adult patients who have failed or are ineligible for CAR-T cell-based medications</p>	<p>2 つ以上の全身治療のライン後のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL)の治療において、CAR-T 細胞ベースの薬剤が無効または不適格な成人患者</p>
<p>使用方法</p>	<p>TEPKINLY (epcoritamab) is administered as a subcutaneous injection according to a 28-day cycle schedule. During the first three cycles, patients receive injections on days 1, 8, 15, and 22. For cycles 4 through 9, the administration occurs on days 1 and 15. From the 10th cycle onwards, the injection is given only on day 1 of each cycle. This treatment regimen continues until disease progression or unacceptable toxicity occurs.</p> <p>The starting dose is 0.16 mg on the first day of cycle 1, increasing to 0.8 mg on the eighth day of</p>	<p>エプコリタマブは皮下注射で投与され、28 日を 1 サイクルとする投与スケジュールが組まれる。最初の 3 サイクルは週 1 回の投与が行われ、具体的には 1 日目、8 日目、15 日目、22 日に投与される。4 サイクル目から 9 サイクル目は 2 週間に 1 回の投与に変更され、1 日目と 15 日に投与頻度が減少する。10 サイクル目以降は月 1 回の投与となり、1 日目に行われる。投与は病勢進行または許容できない毒性が発現するまで継続される。投与量は初期の 1 サイクル目の 1 日目に 0.16mg、1 サイクル目の 8 日目に 0.8mg と段階的に増量され、その後は 48mg が投与される。サイトカイン放出症候群(CRS)を予防するために、最初の 4 回の投与時には前投薬が行われ、その後は必要</p>

	cycle 1, and then to 48 mg for subsequent doses. Premedication is required to prevent cytokine release syndrome (CRS) for the first four doses, after which it is optional.	に応じて前投薬を行うことができる。
比較対照	Efficiency evaluation not conducted	未定
主要な増分費用効果比の値	No ICER	左記に同じ

表 1-1-3-4 カナダ(CDA-AMC(旧 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	CDA-AMC(旧 CADTH)	
評価結果の URL など	https://www.cda-amc.ca/epcoritamab [4]	
評価対象技術	Epcoritamab (Epkinly®)	エプコリタマブ
評価結果	条件付き推奨	条件付き推奨
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	Recommended for a time-limited period while additional evidence is generated and only if the conditions listed in Table 1 are met. See Table 1 in recommendation for list of conditions and further details:	期間限定の償還。この推奨は期限付きであり、追加エビデンスの再評価を条件とする。(カナダ保健省は、製造販売業者が第 III 相臨床試験を完了することを要求)

	<ol style="list-style-type: none">1. Adult (≥ 18 years) patients with both of the following:<ol style="list-style-type: none">1.1. Relapsed or refractory DLBCL, not otherwise specified, DLBCL transformed from indolent lymphoma, HGBCL, PMBCL or FLG3b1.2. Have received two or more lines of systemic therapy and have previously received CAR T-cell therapy; declined, are ineligible to receive, or cannot receive CAR-T cell therapy2. Treatment with epcoritamab should be discontinued upon the occurrence of any of the following:<ol style="list-style-type: none">2.1. Objective disease progression2.2. Unacceptable toxicity3. Patients should be initially assessed clinically at least every 3 months until disease progression, with imaging based on local standards.4. Epcoritamab should be prescribed by clinicians (hematologists or oncologists) with expertise in the management of LBCL.	
--	---	--

	<p>5. Epcoritamab should not be reimbursed when given in combination with other systemic anticancer drugs.</p> <p>6. A reduction in price.</p> <p>7. The organizational feasibility must be addressed so that jurisdictions have the infrastructure in place to implement treatment with epcoritamab:</p> <p>7.1. Access to specialized inpatient facilities for monitoring patients after the full dose of epcoritamab</p> <p>8. This recommendation in favour of reimbursement is time-limited and contingent on a future reassessment of additional evidence that addresses the uncertainty.</p>	
<p>評価対象疾患</p>	<p>As per full regulatory approved indication: Relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma not otherwise specified (DLBCL NOS), DLBCL transformed from indolent lymphoma, high grade B-cell lymphoma, primary mediastinal B-cell lymphoma or follicular lymphoma Grade 3B after two or more lines of systemic therapy and who have previously</p>	<p>2ライン以上の全身療法後に再発または難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL)、低悪性度リンパ腫から移行した DLBCL、高悪性度 B 細胞リンパ腫、原発性縦隔 B 細胞リンパ腫または濾胞性リンパ腫 Grade 3B の成人患者で、以前に CAR-T 細胞療法を受けたことがあるか、または CAR-T 細胞療法を受けることができない患者</p>

	received or are unable to receive CAR-T cell therapy.	
使用方法	<p>Epcoritamab is administered via SC injection at a step-up dose of 0.16 mg/0.8 mg/48 mg according to the following schedule:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cycle 1: 0.16 mg (priming dose) on Day 1, 0.8 mg (intermediate dose) on Day 8, 48 mg (full dose) on Day 15. • Cycles 2 and 3: 48 mg once per week over a 28-day period (Days 1, 8, 15, and 22 of the 28-day cycle). • Cycles 4 through 9: 48 mg once every two weeks (Days 1 and 15 only of each cycle). <p>Cycle 10 onwards: 48 mg once every 4 weeks (Day 1 only of each 28-day cycle)</p>	<p>1 サイクルでは、1 日目に 0.16mg の priming 用量、8 日目に 0.8mg の中間用量、15 日目と 22 日目に 48mg の用量を投与する。</p> <p>2 サイクル目と 3 サイクル目では、1 日目、8 日目、15 日目、22 日目にエプコリタマブを 48mg 投与する。4~9 サイクルでは、1 日目と 15 日目に 48mg を投与する。その後、病勢進行または許容できない毒性が発現するまで、各サイクルの 1 日目に 48mg を投与する。</p>
比較対照	Comparators Used by CADTH in their Re-analysis: R-CIT and Pola-BR	リツキシマブベースの化学免疫療法(rituximab-based chemoimmunotherapy: R-based CIT)
主要な増分費用効果比の値	Comparators Used by CADTH in their Re-analysis: R-CIT and Pola-BR	CAD120,435/QALY(対 R-based CIT)

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の評価報告について、公的分析におけるレビューの結果、製造販売業者の報告内容といくつかの相違が認められたが、最新の情報の反映によること等が理由として考えられた。

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や公的機関の報告において、公的分析の参考となりうる項目を下記に列挙した。

NICE[1]

- NICE では以下の枠組みの下で、2 つ以上の標準治療を受けた再発または難治性の DLBCL に対するエプコリタマブの技術評価が行われた。
 - 自家幹細胞移植または CAR-T 細胞療法(intensive Rx)が不適格の患者を対象集団 A として、リツキシマブベースの化学免疫療法(rituximab-based chemoimmunotherapy: R-based CIT)を比較対照技術とした評価を実施した。加えて、ポラツズマブベドチン併用ベンダムスチン・リツキシマブ療法(Pola-BR 療法)を比較対照技術とした場合のシナリオ分析を実施した。
 - 自家幹細胞移植または CAR-T 細胞療法(intensive Rx)が適格の患者を対象集団 B として、アキシカブタジン シロルーセルを比較対照技術とした評価を実施した。
- 評価に使用された臨床エビデンスは、エプコリタマブを投与された 3 つのコホートのデータを収集する、進行中の単群の第 I 相～第 II 相試験(EPCORE TM NHL-1 試験)の拡大パートであった。External Assessment Group (EAG)は、EPCORE TM NHL-1 試験が ECOGPS スコア 0～2 の患者、自家幹細胞移植が不適格な患者、または移植が失敗した患者のみを対象としていることを指摘したが、委員会は、本試験は臨床的に広く一般化可能と結論付けた。
- エプコリタマブを比較対照技術と直接比較した試験はなかったため、製造販売業者は EPCORE TM NHL-1 試験のデータを、各比較対照技術の主要な臨床試験の背景因子の設定に調整するアンカーのない Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) を用いることにより、各比較対照技術に対する追加的有用性および費用対効果の評価を実施した。
- 製造販売業者は、基本分析において報告された一部の背景因子のみを調整した MAIC の結果を使用した。EAG はアンカーのない間接比較では、報告されたすべての背景因子を調整した MAIC の結果が必要と考えた。これを受け、製造販売業者は完全調整済みの MAIC の結果を提出したが、臨床的にあり得ない結果をもたらすことや過剰調

整のリスクがあることを主張した。一方、EAG は完全調整 MAIC が Effective sample size(ESS)が小さくなることにより、推定の精度が低くなることを認めたが、部分調整 MAIC では試験間の比較可能性が高まるのではなく、潜在的な比較可能性の欠如が不明瞭になることを指摘した。

- 臨床専門家は、EPCORE TM NHL-1 が比較対照技術の試験と比較して最近に行われていることから、より早い治療ラインでより多くの治療法が利用できるようになっていくことを指摘した。このため、EPCORE TM NHL-1 の患者集団は、より効果的な治療を試みたが効果がなかったか、または治療後に再発したため、予後が悪かった可能性がある。EAG はこのことを認めたが、CAR-T 細胞療法歴のある群を除外したり、予後因子についてマッチングを行ったりするなど、比較対照技術の試験とのマッチング方法を改善することにより、試験間の差をある程度減らすことができると指摘した。
- 委員会は、すべての交絡因子や試験集団間の差異を完全に考慮することができないため間接比較は本質的に不確実であり、バイアスが生じる可能性があることを懸念し、間接比較の結果は非常に不確実であると結論づけた。一方で、意思決定にあたり、R-based CIT との比較のために 10 個の報告変数のうち 9 個を調整した MAIC と、Pola-BR 療法とアキシカブタジン シロルーセルとの比較のために完全調整 MAIC の結果を使用することを優先した。
- 委員会は間接比較における試験間の比較可能性の欠如と ESS の小ささから、かなりの程度の解決不可能な不確実性があることを指摘しながらも、追加的有用性について以下のように結論づけた。
 - 対象集団 A において、エプコリタマブは R-based CIT よりも有効である。
 - 対象集団 A において、エプコリタマブと Pola-BR 療法の間に有効性に実質的な差はないと思われるが、結果の不確実性が大きい。
 - 対象集団 B において、エプコリタマブとアキシカブタジン シロルーセルの間に有効性に実質的な差はないと思われるが、結果の不確実性が大きい。
- 製造販売業者は費用効果分析において、分割生存分析モデル (PartSA model) を使用し、MAIC に基づく全生存期間(OS)、無増悪生存期間(PFS)を用いてアウトカムの推計が行われた。委員会は当該モデルの構造は意思決定にあたり許容可能と結論づけた。なお、費用効果分析における論点として下記が挙げられた。
 - アンカーのない MAIC で使用された臨床試験の間の比較可能性
 - 対象集団 A(自家幹細胞移植または CAR-T 細胞療法(intensive Rx)が不適格の患者)の結果が CAR-T 細胞療法を受けた集団に適応できるかどうか
 - 対象集団 A の MAIC に含まれる集団が、自家幹細胞移植または CAR-T 細胞療法(intensive Rx)の不適格の患者であったかどうか

- R-based CIT との間接比較の妥当性(SCHOLAR-1 試験の解決できない限界、および R-based CIT の PFS 上の効果が OS 上の効果と同様であると仮定することが適切であったかどうか)
- Pola-BR 療法との間接比較の妥当性(GO29365 試験の解決できない限界を含む)
- アキシカブタジン シロルーセルとの間接比較の妥当性(試験間で PFS の定義が異なること、ZUMA-1 試験には intention-to-treat 集団が含まれていないこと、および ZUMA-1 試験のその他の解決できない限界を含む)
- エプコリタマブおよびすべての比較対照技術の OS、PFS および Time to treatment discontinuation (TTD)に関する製造販売業者のパラメトリックモデルの外挿法が、利用可能なデータおよび区分モデル(piecewise models)の実装方法(Kaplan-Meier データを超えて外挿する時点を含む)に適合していないこと
- 英国の診療実態を最もよく反映した、各後治療を受ける患者の適切な割合
- エプコリタマブを投与された人々のフォローアップ費用
- 主に、上記の論点について議論が行われた結果、委員会の好ましい設定は下記の通り整理された。
 - R-based CIT との比較には部分調整 MAIC(報告された変数 10 個のうち 9 個を調整)を使用し、アキシカブタジン シロルーセルとの比較には LBCL 集団における完全調整 MAIC を使用する。
 - エプコリタマブまたは比較対照技術を開始してから 3 年後の長期寛解の仮定を適用し、TTD 曲線を用いて長期寛解に入る際にエプコリタマブを中止する人の割合を決定する。
 - 24 ヶ月をカットポイントとした区分モデルと EAG が推奨する PFS、OS、TTD の外挿法が R-based CIT とアキシカブタジン シロルーセルに適用された。ただし、EAG がアキシカブタジン シロルーセルとの比較でエプコリタマブの TTD を推定するために適用していたハザード比は削除した。
 - エプコリタマブと Pola-BR 療法の有効性が同程度と仮定する。
 - エプコリタマブの後治療とフォローアップ費用について、EAG の望ましい仮定を用いる。
- R-based CIT と比較したエプコリタマブの ICER は、NHS リソースの利用にあたり費用対効果が高いと考えられる範囲の下限であった。委員会の好ましい仮定のもとでは、エプコリタマブはアキシカブタジン シロルーセルよりも費用が低い、より多くの QALY を生み出した。委員会はエプコリタマブと Pola-BR 療法の有効性が同程度と仮定したため、費用の差のみを検討し、エプコリタマブは Pola-BR 療法より費用増加であった。委員会は、エプコリタマブは R-based CIT およびアキシカブタジン シロルーセル

ーセルと比較して費用対効果の高い治療選択肢であるが、Pola-BR 療法とは比較できないと結論づけた。

SMC[2]

- エプコリタマブの有効性、安全性のエビデンスとして、EPCORE NHL-1 試験の本試験の拡大パートで得られた侵襲性非ホジキンリンパ腫(aNHL:Aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma)コホートのデータが提出された。それによると、DLBCL 患者における全奏効率、完全奏効率はそれぞれ、62%、39%であり、完全奏効率の成績は欧州規制当局により特に重要であるとみなされた。
- 患者数は少なかったが、エプコリタマブは CAR-T 細胞療法治療歴のある患者(n=61、関連試験集団の 44%)において活性を示し、aNHL コホートの LBCL 群で Overall Response Rate (ORR)は 54%であった。
- 健康関連 QOL は Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma(FACT-Lym)質問票および EuroQol 5 Dimensions 3-Level (EQ-5D-3L)を用いて評価され、リンパ腫サブスケール(FACT-LymS)および EQ-5D-3L 視覚的アナログスケール(VAS)において minimally important differences を超える改善が認められた。
- 追加的有用性の評価においては、関連する以下の比較対照技術との直接比較のエビデンスが無いため、アンカーのない MAIC が実施された。
 - リツキシマブベースの化学免疫療法 (rituximab-based chemoimmunotherapy: R-based CIT)、アキシカブタジン シロルーセル
 - チサゲンレクルーセル[シナリオ分析]
 - Pola-BR 療法
- エプコリタマブは R-based CIT よりも、調整および非調整のいずれの解析においても優れた有効性を示した。エプコリタマブとアキシカブタジン シロルーセル、Pola-BR 療法との比較では、有効性において有意な差は認められなかった。
- 追加的有用性の評価では、下記の論点が挙げられた。
 - EPCORE NHL-1 は単群第 I/II 相試験であり、追跡調査期間やサンプルサイズの制約や様々なバイアスの影響の可能性があるため、関連する比較対照技術に対するエプコリタマブの治療効果は不確実である。
 - CR と ORR は、抗腫瘍活性を測定する第 II 相試験において適切なアウトカムであるが、OS や PFS のような、臨床的有用性の指標にどの程度対応するのは不明であり、臨床的に重要な結果である PFS と OS を解釈することは困難である。
 - 先行治療に関して、試験集団の一般化可能性に問題があるかもしれない。治療経路が進化しているため、臨床現場の患者は試験集団とは異なる前治療を受けている可能性がある。Pola-BR 療法後のエプコリタマブの有効性は不明である。

- アンカーのない MAIC は本質的にバイアスのリスクがある。未観測の背景因子や調整されなかった、あるいは調整できなかった他の背景因子による交絡が残存し、結果に偏りが生じる可能性がある。マッチング後の ESS は、研究集団間の重複が乏しいことを反映してかなり減少した。信頼区間の幅は広く、結果の不確実性を示している。安全性と健康関連 QOL は評価されなかった。これらの限界により、MAIC の結果は不確実性が高い。
- SMC では以下の枠組みの下で、2 つ以上の標準治療を受けた再発または難治性の DLBCL に対するエプコリタマブの費用対効果の評価が行われた。
 - 自家幹細胞移植または CAR-T 細胞療法(intensive Rx)が不適格の患者を対象集団 A として、リツキシマブベースの化学免疫療法(rituximab-based chemoimmunotherapy: R-based CIT)を比較対照技術とした評価を実施した。
 - 自家幹細胞移植または CAR-T 細胞療法(intensive Rx)が適格の患者を対象集団 B として、アキシカブタジン シロルーセルを比較対照技術とした評価を実施した。
- 費用効果分析では PartSA モデルが使用され、MAIC に基づく OS、PFS、TTD を用いたアウトカムの推計が行われた。製造販売業者は、SCHOLAR-1 試験から PFS と TTD のデータが得られなかったため、R-based CIT については MAIC から得られた OS の HR を用いて PFS と TTD を外挿した。
- QALY の推計において考慮された健康面への影響は、健康状態の変化(例:無増悪状態から増悪状態への移行)、文献で報告された加齢に関連した影響、治療に関連した有害事象の影響などである。各種の健康状態は EQ-5D-3L 質問票を用いて測定され、その後 UK time trade-off アルゴリズムを用いて効用値に変換された。
- 費用対効果の評価において下記の論点が挙げられた。
 - EPCORE NHL-1 は単群非盲検試験であるため、OS や PFS、健康関連 QOLL など、長期アウトカムの外挿のためのデータソースとしての信頼性に懸念がある。
 - EPCORE NHL-1 の長期有効性および安全性データは限られているため、経済評価における健康アウトカムは、かなりの期間の外挿を必要とする(モデルの分析期間:45 年)。また、外挿方法の選択が結果へ大きな影響を与える。
 - アンカーのない MAIC より推計した結果を経済評価に使用することは、結果へ大きな不確実性をもたらす。
 - SMC の臨床専門家は、Pola-BR 療法を比較対照技術として取り上げたが、製造販売業者は、ポラスツズマブベドチンに関する SMC の最近のガイダンスが本適応症での使用を制限する可能性があるとして、経済評価においてこれを考慮しなかった。SMC の最近のガイダンスは、本適応症におけるポラスツズマブ ベドチンの使用が時間とともに減少する可能性を示唆しているが、SMC の臨床専門家の回答は、当該治療法が依然として一般的に使用されていることを示唆している。

- 委員会は、エプコリタマブの便益を、高い ICER に該当する場合に適用可能な SMC の意思決定基準を考慮し、そして希少疾病用医薬品に相当するため、SMC は経済評価においてより大きな不確実性を受け入れることに同意した。委員会は NHS Scotland におけるエプコリタマブの使用を承認した。

CDA-AMC(旧 CADTH)[4]

- 追加的有用性の評価にあたり、第 I/II 相単群非盲検試験(EPCORE NHL-1)、および製造販売業者が提出した間接比較が参照された。間接比較では、以下の 3 つの設定での解析が実施された。
 - 全 LBCL 集団に対する Pola-BR 療法と比較した分析
 - CAR-T 細胞療法歴のない LBCL 患者集団に対する Pola-BR 療法と比較した分析
 - CAR-T 細胞療法歴はないが適格である LBCL 患者集団に対する R-CIT と比較した分析
- 追加的有用性の評価では、下記の論点が挙げられた。
 - 単群試験では、自然歴や予後因子に関連する交絡の可能性があるため、治療効果の推定にバイアスが生じるリスクが高くなる。選択バイアスの潜在的影響も確認が困難である。さらに単群試験では、すべての患者が同じ治療を受けたため、time-to-event エンドポイントを適切に評価することができない、このため、PFS、OS、DOR などの time-to-event エンドポイントに対するエプコリタマブの効果は解釈不可能であり、探索的かつ支持的なものとししか考えられない。
 - エプコリタマブの追加的有用性の評価は、治療群の比較可能性に関する多くの仮定に依存する間接比較(アンカーのない MAIC)に依存するため不確実性が増大する。カナダ保健省は、エプコリタマブと関連する比較対照技術との有効性の比較における不確実性を認識した上で、エプコリタマブが BR またはリツキシマブ・ゲムシタビン・オキサリプラチンと比較して、DLBCL 患者の OS を改善することを示す第 III 相臨床試験結果の提供を製造販売業者に要請した。
 - EPCORE NHL-1 試験は非盲検で実施され、治験責任医師も試験参加者も治療状況を把握していたため、検出(detection)バイアスや成績(performance)バイアスのリスクが高まる可能性があった。そのため、非盲検試験デザインは、腫瘍効果、健康関連 QOL などの患者報告アウトカム、有害事象(AE)などの主観的試験アウトカムの解釈可能性を制限する。このバイアスの影響を軽減するため、PFS と ORR については、独立審査委員会と治験責任医師の両者により、ルガーノ分類基準を用いて評価された。

- EPCORE NHL-1 試験は国際的な多施設共同試験であり、CDA-AMC の諮問を受けた臨床専門家は、試験結果のカナダにおける設定への一般化可能性に関する懸念はないと回答した。また、試験集団のベースライン特性は、カナダでの臨床においてエプコリタマブが適切な治療と考えられる患者集団を合理的に反映しているとの見解を示した。
- CDA-AMC は、製造販売業者が提出した MAIC には、包含基準および除外基準の違い、研究間のベースライン特性の異質性、マッチングおよび重み付けによる ESS の顕著な減少など、複数の限界があり、したがって、カナダにおける集団に対する結果の全体的な一般化可能性には重大な不確実性があったと結論づけた。さらに、95%信頼区間の幅が広がったため、結果の精度の低さと不確実性の大きさが懸念された。このため、Pola-BR 療法および R-CIT と比較したエプコリタマブの有効性について強い結論を導き出すには限界があった
- 費用効果分析では、Pola-BR 療法を比較対照技術と設定され、R-CIT や CAR-T 細胞療法との比較はシナリオ分析とされた。評価においては以下のような課題が挙げられた。
 - 臨床専門家によると、カナダにおいて Pola-BR 療法の公的資金助成が制限されているため、エプコリタマブの投与対象となる集団では R-CIT がより適切な比較対照技術である可能性が高く、患者が CAR T 細胞療法を受ける前に Pola-BR 療法が患者に使用されていた可能性が高いことが指摘された。しかしながら、R-CIT に関する利用可能なエビデンスは、以前に CAR T 細胞療法を受けていない患者におけるものである。適応症の文言を考慮すると、CAR T 細胞療法は適切な比較対照とは考えられなかった。
 - MAIC の方法論的な限界により、Pola-BR 療法または R-CIT と比較した相対的な治療効果の推定にはかなりの不確実性が存在する。
 - 製造販売業者は、治療開始後 3 年経過しても無増悪の患者は機能的に治癒しているとみなし、モデル期間の残りの期間において増悪のリスクはないと仮定した。この機能的治癒の定義は、治療終了後、数年経過しても無増悪で PET 検査が陰性であることを指す臨床専門家の想定とは一致しなかった。エプコリタマブは、病勢進行または許容できない毒性が認められるまで継続する治療であるため、r/r DLBCL 患者に治療効果があるかどうかについては、依然として不確実性が大きい。
 - 製造販売業者は、EPCORE NHL-1 試験から得られたエプコリタマブの生存曲線に、提出されたアンカーのない MAIC から得られたハザード比を適用した。製造販売業者による R-CIT の生存期間の推定値は過小評価されていることについて、臨床専門家より指摘された。
 - 製造販売業者のモデルは、患者特性、増悪確率、死亡確率との因果関係を適切に捉えていない。製造販売業者の分析結果では、エプコリタマブが現在の治療と比較

して病勢進行後の生存期間の延長に寄与することを予測した。しかしながら、エプコリタマブが病勢進行後の患者に臨床的便益をもたらす明確なメカニズムに関するエビデンスはなく、これは臨床専門家の見解とも合致している。

- CDA-AMC は、結果がエプコリタマブにとって有利に偏る可能性のある他のいくつかの限界(relative dose intensity の適用と治療中止までの時間を含む)、および不確実性の増加(モデルの徹底的な監査を制限する不十分なモデリングの実践)を特定した。
- CDA-AMC による再分析の結果は下記の通りであった。
 - CDA-AMC は、エプコリタマブと Pola-BR 療法および R-CIT の対比較の再分析を行った。さらに、CDA-AMC は、3年間の機能的治癒の仮定を削除し、R-CIT との比較における OS のデータにワイブル分布を使用し、エプコリタマブと Pola-BR 療法の有効性が等しいと仮定し、含まれる治療の relative dose intensity を 100%に設定した。
 - 再分析の結果、CAR-T 細胞療法を受けたことがない患者集団において、R-CIT 群と比較した結果、エプコリタマブ群の ICER は CAD87,735/QALY となった。ICER の許容ラインを CAD50,000/QALY とした場合、これを満たすためにはエプコリタマブの薬価を約 45%の引き下げが必要である。ICER に影響をもつ重要な設定としては、R-CIT に対するハザード比やエプコリタマブ群の増悪後の便益の設定が挙げられた。
 - Pola-BR 療法群と比較した再分析の結果(有効性が同等であるという仮定に基づく)、エプコリタマブ群が費用増加となった(CAD278,990 v.s. CAD251,696)。そのため、Pola-BR 療法に対するエプコリタマブの価格の加算を正当化するには、臨床エビデンスが不十分である。

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

公的分析が設定したリサーチクエスチョンを、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チョン

患者	抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 2 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した、以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫又は濾胞性リンパ腫：びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫(Grade 3B)
介入	エプコリタマブ
比較対照	救援化学療法(DHAP-R 療法、R-ESHAP 療法、R-ICE 療法、CHASE-R 療法、Dose adjusted-EPOCH-R 療法、MINE 療法、GDP 療法、Pola-BR 療法、BR 療法)
アウトカム	OS、PFS
研究デザイン	① システマティックレビュー ② 以下の臨床研究 ● ランダム化比較試験 ● オープンラベル試験 ● 単群試験 ● 観察研究(前向き、後向き)
文献検索期間	① 2024 年 8 月 28 日まで ② 2019 年 6 月 1 日～2024 年 8 月 31 日

2.1.2 実施の流れ

エプコリタマブの承認申請の評価段階では、第 I/II 相の単群試験の結果のみが参照されており、公的分析における追加的有用性の評価において、エプコリタマブと救援化学療法を直接比較したランダム化比較試験が存在しないことが想定された。このため間接比較も視野に入れた SR の実施が妥当と考えられ、公的分析では、下記の通り 2 段階の SR を実施した。

- ① 既存 SR の特定:エプコリタマブ及び救援化学療法を含む既存の SR を特定する。
- ② 既存 SR 以降の臨床研究の特定:①で特定された既存 SR 以降に公表されたエプコリタマブ及び救援化学療法の臨床研究を特定する。

上記の結果を踏まえ、製造販売業者の SR の妥当性や間接比較の実施可能性を含めた追加的

有用性の検討を行った。

SR の文献検索作業においては、医学情報サービス・文献検索の専門家が、疾患名や薬剤名、研究デザイン、検索対象期間等の条件を組み合わせることにより、検索式を構築した。論文のアブストラクトに基づくスクリーニングと、それに続く追加的有用性評価のための臨床研究を特定する作業は、4名の独立したレビューアーが盲検下にて実施した。論文の採否は事前に設定した組み入れ基準、除外基準に従い判定され、これらの作業過程において生じたレビューアー間の不一致等は、両者の協議により解消された。

2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準

SR の主な組み入れ基準と除外基準を以下に示す。

表 2-1-3 適格基準

	組み入れ基準	除外基準
対象集団	CAR-T 細胞療法の治療歴及び適格を問わない、2ライン以上の前治療がある下記の再発又は難治性の患者 LBCL, DLBCL, FL3B, HGBCL, PMBCL	<ul style="list-style-type: none"> ● 一次治療であるもの ● 癌種、年齢層、並存疾患の有無で絞り込みを行っているもの
介入	Epcoritamab	-
比較対照	救 援 化 学 療 法 (DHAP-R 療 法、R-ESHAP 療法、R-ICE 療法、CHASE-R 療法、Dose adjusted-EPOCH-R 療法、MINE 療法、GDP 療法、Pola-BR 療法、BR 療法)	-
アウトカム	OS、PFS	OS および PFS のいずれも報告がないもの
研究デザイン	<ul style="list-style-type: none"> ● ランダム化比較試験 ● オープンラベル試験 ● 単群試験 ● 観察研究(前向き、後向き) 	左記以外
文献の種類	原著論文	左記以外
言語	英語または日本語	左記以外

2.1.4 使用したデータベース

対象研究の収集には、PubMed、Embase、Cochrane Database of Systematic Reviews(CDSR)、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

既存 SR を対象とした SR の検索式を以下の表 2-1-5-1~2-5-4 に示す。

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	"lymphoma, large b cell, diffuse"[MeSH Terms] OR "diffuse large lymphoma"[Title/Abstract:~2] OR "large b cell lymphoma"[Title/Abstract:~2] OR "lbcl"[Title/Abstract] OR "dlbcl"[Title/Abstract] OR (("lymphoma, follicular"[MeSH Terms] OR "follicular lymphoma"[Title/Abstract]) AND ("grade3"[Title/Abstract] OR "grade 3"[Title/Abstract])) OR "fl3b"[Title/Abstract] OR "high grade b cell lymphoma"[Title/Abstract] OR "hgbcl"[Title/Abstract] OR "primary mediastinal b cell lymphoma"[Title/Abstract] OR "pmbcl"[Title/Abstract]	36,314
2	"epcoritamab"[Title/Abstract] OR "epkinly"[Title/Abstract]	51
3	"DHAP protocol"[Supplementary Concept] OR "rdhap"[Title/Abstract] OR ("Rituximab"[MeSH Terms] AND "Dexamethasone"[MeSH Terms] AND "Cytarabine"[MeSH Terms] AND "Cisplatin"[MeSH Terms] AND "therapeutic use"[MeSH Subheading])	162
4	"ESAP protocol"[Supplementary Concept] OR "reshap"[Title/Abstract] OR ("Rituximab"[MeSH Terms] AND "Cisplatin"[MeSH Terms] AND "Cytarabine"[MeSH Terms] AND "Etoposide"[MeSH Terms] AND "Methylprednisolone"[MeSH Terms] AND "therapeutic use"[MeSH Subheading])	101
5	"ICE protocol"[Text Word] OR "rice"[Title/Abstract] OR "icer"[Title/Abstract] OR ("Rituximab"[MeSH Terms] AND	418

	"Ifosfamide"[MeSH Terms] AND "Carboplatin"[MeSH Terms] AND "etoposide phosphate"[Supplementary Concept] AND "therapeutic use"[MeSH Subheading])	
6	"CHASE protocol"[Supplementary Concept] OR "chaser"[Title/Abstract] OR "r chase"[Title/Abstract] OR ("Rituximab"[MeSH Terms] AND "dexamethasone 21-phosphate"[Supplementary Concept] AND "Etoposide"[MeSH Terms] AND "Cytarabine"[MeSH Terms] AND "Cyclophosphamide"[MeSH Terms] AND "therapeutic use"[MeSH Subheading])	28
7	"EPOCH protocol"[Supplementary Concept] OR "dose adjusted epoch r"[Title/Abstract] OR "da epoch r"[Title/Abstract] OR ("Rituximab"[MeSH Terms] AND "Etoposide"[MeSH Terms] AND "Doxorubicin"[MeSH Terms] AND "Vincristine"[MeSH Terms] AND "Cyclophosphamide"[MeSH Terms] AND "therapeutic use"[MeSH Subheading])	546
8	"MINE protocol"[Supplementary Concept] OR ("mitoxantrone"[MeSH Terms] AND "Ifosfamide"[MeSH Terms] AND "mesna"[MeSH Terms] AND "Etoposide"[MeSH Terms] AND "therapeutic use"[MeSH Subheading])	25
9	"GDP protocol"[Supplementary Concept] OR ("Gemcitabine"[MeSH Terms] AND "Desoximetasone"[MeSH Terms] AND "Cisplatin"[MeSH Terms] AND "therapeutic use"[MeSH Subheading])	15
10	"pola br"[Title/Abstract] OR ("polatuzumab vedotin"[Supplementary Concept] AND "Bendamustine Hydrochloride"[MeSH Terms] AND "Rituximab"[MeSH Terms] AND "therapeutic use"[MeSH Subheading])	39
11	"br"[Title/Abstract] OR ("Bendamustine Hydrochloride"[MeSH Terms] AND "Rituximab"[MeSH Terms] AND "therapeutic use"[MeSH Subheading])	50,252
12	"antineoplastic combined chemotherapy protocols/therapeutic use"[MeSH Terms]	150,763

13	"Salvage Therapy"[MeSH Terms] AND "drug therapy"[MeSH Subheading]	7,577
14	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	204,754
15	#1 AND #14	5,757
16	#15 AND (systematic[SB] OR "Meta-Analysis as Topic"[MH] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "meta analy*"[TW])	87
	最終検索日	2024/8/28
	ヒット数	87

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("diffuse large B cell lymphoma")) OR ab(large NEAR/3 lymphoma) OR ti(large NEAR/3 lymphoma) OR ab("dlbcl") OR ti("dlbcl") OR ab("lbcl") OR ti("lbcl")	64,552
s2	(EMB.EXACT.EXPLODE("follicular lymphoma")) OR ab("follicular lymphoma") OR ti("follicular lymphoma") OR ab("fl3b") OR ti("fl3b")	24,235
s3	ti("high grade b cell lymphoma") OR ab("high grade b cell lymphoma") OR ti("hgbcl") OR ab("hgbcl") OR (EMB.EXACT.EXPLODE("primary mediastinal large B cell lymphoma")) OR ab(primary NEAR/4 lymphoma) OR ti(primary NEAR/4 lymphoma) OR ab("pmbcl") OR ti("pmbcl") OR (MJEMB.EXACT.EXPLODE("B cell lymphoma"))	98,423
s4	S3 OR S2 OR S1	137,167
s5	EMB.EXACT.EXPLODE("epcoritamab") OR ab(epcoritamab) OR ti(epcoritamab) OR ab(epkinly) OR ti(epkinly)	333
s6	(EMB.EXACT.EXPLODE("salvage therapy")) OR (salvage NEAR/2 therap*) OR (salvage NEAR/2 therap*)	49,487
s7	ab("r dhap") OR ti("r dhap") OR ab("dhap r") OR ti("dhap	382

	r")	
s8	EMB.EXACT.EXPLODE("rituximab -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("dexamethasone -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("cytarabine -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("cisplatin -- drug therapy")	1,300
s9	S8 OR S7	1,642
s10	ab("r eshap") OR ti("r eshap") OR ab("eshap r") OR ti("eshap r")	99
s11	EMB.EXACT.EXPLODE("rituximab -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("cisplatin -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("cytarabine -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("etoposide -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("methylprednisolone -- drug therapy")	507
s12	S11 OR S10	594
s13	ab("r ice") OR ti("r ice") OR ab("ice r") OR ti("ice r")	339
s14	EMB.EXACT.EXPLODE("rituximab -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("ifosfamide -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("carboplatin -- drug therapy") AND (EMB.EXACT.EXPLODE("etoposide phosphate -- drug therapy"))	5
s15	S14 OR S13	344
s16	ab("chase r") OR ti("chase r") OR ab("r chase") OR ti("r chase")	13
s17	EMB.EXACT.EXPLODE("rituximab -- drug therapy") AND (EMB.EXACT.EXPLODE(dexamethasone sodium phosphate -- drug therapy) OR ti(dexamethasone) OR ab(dexamethasone)) AND EMB.EXACT.EXPLODE("etoposide -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("cytarabine -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("cyclophosphamide -- drug therapy")	79
s18	S17 OR S16	91

s19	(EMB.EXACT.EXPLODE("cyclophosphamide plus doxorubicin plus etoposide plus prednisolone plus rituximab plus vincristine")) OR ab("dose adjusted epoch r") OR ti("dose adjusted epoch r") OR ab("da epoch r") OR ti("da epoch r")	1,294
s20	EMB.EXACT.EXPLODE("rituximab -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("etoposide -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("doxorubicin -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("vincristine -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("cyclophosphamide -- drug therapy")	3,919
s21	S20 OR S19	5,092
s22	ab("MINE") OR ti("MINE")	23,691
s23	EMB.EXACT.EXPLODE("mitoxantrone -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("ifosfamide -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("mesna -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("etoposide -- drug therapy")	287
s24	S23 OR S22	23,954
s25	ab(GDP) OR ti(GDP)	23,256
s26	EMB.EXACT.EXPLODE("gemcitabine -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("desoximetasone -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("cisplatin -- drug therapy")	1
s27	S26 OR S25	23,257
s28	ab("pola br") OR ti("pola br")	117
s29	(EMB.EXACT.EXPLODE("polatuzumab vedotin -- drug therapy")) AND EMB.EXACT.EXPLODE("bendamustine -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("rituximab -- drug therapy")	204
s30	S29 OR S28	301
s31	ab("br") OR ti("br")	58,412
s32	EMB.EXACT.EXPLODE("bendamustine -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("rituximab -- drug therapy")	3,883
s33	S32 OR S31	62,099
s34	S33 OR S30 OR S27 OR S24 OR S21 OR S18 OR S15 OR	163,379

	S12 OR S9 OR S6 OR S5	
s35	S34 AND S4	9,610
s36	(S35 AND ((EMB.EXACT("systematic review") OR ti("systematic near/1 review") OR ab("systematic near/1 review") OR EMB.EXACT.EXPLODE("meta analysis") OR ab("meta analysis") OR ti("meta analysis")))) not (rtype.exact("Conference Abstract" OR "Letter" OR "Conference Paper" OR "Note"))	154
	最終検索日	2024/8/28
	ヒット数	154

表 2-1-5-3 CDSR に対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
#1	MeSH descriptor: [Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse] explode all trees	681
#2	MeSH descriptor: [Lymphoma, Follicular] explode all trees	456
#3	(diffuse near/3 lymphoma):ti,ab,kw OR (large near/3 lymphoma):ti,ab,kw OR ("lbcl"):ti,ab,kw OR ("dlbcl"):ti,ab,kw OR ("follicular lymphoma"):ti,ab,kw	3,614
#4	((mediastinal OR grade) near/3 lymphoma):ti,ab,kw OR ("fl3b"):ti,ab,kw OR ("hgbcl"):ti,ab,kw OR ("pmbcl"):ti,ab,kw	838
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	4,093
#6	("epcoritamab"):ti,ab,kw OR ("epkinly"):ti,ab,kw	33
#7	MeSH descriptor: [Salvage Therapy] explode all trees	1,009
#8	("salvage therapy"):ti,ab,kw OR ("salvage therapies"):ti,ab,kw	2,049
#9	#7 OR #8	21,916
#10	MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols] explode all trees	212
#11	(DHAP):ti,ab,kw	38
#12	("Rituximab"):ti,ab,kw AND ("Dexamethasone"):ti,ab,kw AND ("Cytarabine"):ti,ab,kw AND ("Cisplatin"):ti,ab,kw	221
#13	#11 OR #12	5

#14	("ESAP"):ti,ab,kw	8
#15	("Rituximab"):ti,ab,kw AND ("Cisplatin"):ti,ab,kw AND ("Cytarabine"):ti,ab,kw AND ("Etoposide"):ti,ab,kw AND ("Methylprednisolone"):ti,ab,kw	13
#16	#14 OR #15	7
#17	("ICE"):ti,ab,kw	3,211
#18	("Rituximab"):ti,ab,kw AND ("Ifosfamide"):ti,ab,kw AND ("Carboplatin"):ti,ab,kw AND ("etoposide phosphate"):ti,ab,kw	1
#19	#17 OR #18	3,212
#20	("CHASE"):ti,ab,kw	108
#21	("Rituximab"):ti,ab,kw AND ("dexamethasone"):ti,ab,kw AND ("Etoposide"):ti,ab,kw AND ("Cytarabine"):ti,ab,kw AND ("Cyclophosphamide"):ti,ab,kw	25
#22	#20 OR #21	131
#23	("EPOCH"):ti,ab,kw	634
#24	("Rituximab"):ti,ab,kw AND ("Etoposide"):ti,ab,kw AND ("Doxorubicin"):ti,ab,kw AND ("Vincristine"):ti,ab,kw AND ("Cyclophosphamide"):ti,ab,kw	109
#25	#23 OR #24	708
#26	("MINE"):ti,ab,kw	144
#27	("mitoxantrone"):ti,ab,kw AND ("Ifosfamide"):ti,ab,kw AND ("mesna"):ti,ab,kw AND ("Etoposide"):ti,ab,kw	2
#28	#26 OR #27	145
#29	("GDP"):ti,ab,kw	422
#30	("Gemcitabine"):ti,ab,kw AND ("Desoximetasone"):ti,ab,kw AND ("Cisplatin"):ti,ab,kw	0
#31	#29 OR #30	422
#32	("pola br"):ti,ab,kw	32
#33	("polatuzumab vedotin"):ti,ab,kw AND ("Bendamustine Hydrochloride"):ti,ab,kw AND ("Rituximab"):ti,ab,kw	8
#34	#32 OR #33	37
#35	("br"):ti,ab,kw	28,683
#36	("Bendamustine Hydrochloride"):ti,ab,kw AND	190

	("Rituximab"):ti,ab,kw	
#37	#35 OR #36	28,805
#38	#6 OR #9 OR #10 OR #13 OR #16 OR #19 OR #22 OR #25 OR #28 OR #31 OR #34 OR #37	56,617
#39	#5 AND #38	1,145
#40	#39 in Cochrane Reviews	5
	最終検索日	2024/8/28
	ヒット数	5

表 2-1-5-4 医中誌に対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
#1	"リンパ腫-びまん性大細胞型 B 細胞性"/TH or "リンパ腫-濾胞性"/TH or (("リンパ腫"/TA or "lymphoma"/TA) and ("びまん"/TA or "大細胞"/TA or "組織球"/TA or "濾胞"/TA or "large"/TA or "diffuse"/TA or "b cell"/TA or "b-cell"/TA or "follicular"/TA)) or "lbcl"/TA or "dlbcl"/TA or "fl3b"/TA or "hgbcl"/TA or "pmbcl"/TA	26,914
#2	Epcoritamab/TH or epcoritamab/TA or epkinly/TA or エプキンリ/TA or エプコリタマブ/TA	22
#3	[DHAP Protocol]/TH or "r dhap"/TA or "r-dhap"/TA or "dhap r"/TA or "dhap-r"/TA or (Rituximab/TH and Dexamethasone/TH and Cytarabine/TH and Cisplatin/TH)	45
#4	[ESAP Protocol]/TH or "r eshap"/TA or "r-eshap"/TA or "eshap r"/TA or "eshap-r"/AL or (Rituximab/TH and Cisplatin/TH and Cytarabine/TH and Etoposide/TH and Methylprednisolone/TH)	116
#5	"ICE protocol"/AL and "r ice"/TA or "r-ice"/TA or "ice r"/TA or "ice-r"/TA or (Rituximab/TH and Ifosfamide/TH and Carboplatin/TH and etoposide/AL)	479
#6	[CHASE Protocol]/TH or "chase r"/TA or "chase-r"/TA or "r chase"/TA or "r-chase"/TA or (Rituximab/TH and "Dexamethasone 21-Phosphate"/TH and Etoposide/TH and Cytarabine/TH and "Cyclophosphamide"/TH)	95
#7	"dose adjusted-epoch-r"/TA or "dose adjusted epoch r"/TA	372

	or "dose adjusted epoch-r"/TA or "da epoch r"/TH or "da epoch-r"/TA or (Rituximab/TH and Etoposide/TH and Doxorubicin/TH and Vincristine/TH and Cyclophosphamide/TH)	
#8	([MINE Protocol]/TH or "mine"/TA or (Mitoxantrone/TH and Ifosfamide/TH and MESNA/TH and Etoposide/TH))	40,958
#9	[GDP Protocol]/TH or gdp/TA or (Gemcitabine/TH and Desoximetasone/TH and Cisplatin/TH)	774
#10	"pola br"/TA or "pola-br"/TA or ("Polatuzumab Vedotin"/TH and Bendamustine/TH and Rituximab/TH)	47
#11	br/TA or (Bendamustine/TH and Rituximab/TH)	225,843
#12	"サルベージ療法"/TH or salvage/TA or 救援/TA	7,641
#13	[腫瘍多剤併用療法]/TH	95,046
#14	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	364,196
#15	#1 and #14	6,063
#16	#15 and CK=ヒト	5,987
#17	#16 not (PT=症例報告,総説,解説,図説,Q&A,講義,会議録,レター,症例検討会,コメント,一般)	429
#18	#17 and (((システムティック/TA or 系統的/TA) and (レビュー/TA or レビュー/TA)) or (systematic/TA and review/TA) or RD=メタアナリシス or メタアナリシス/AL or メタ・アナリシス/AL or meta-analysis/AL or "meta analysis"/TA)	1
	最終検索日	2024/8/28
	ヒット数	1

既存 SR 以降の臨床研究を対象とした SR の検索式を以下の表 2-1-5-5~2-5-8 に示す。

表 2-1-5-5 PubMed に対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
1	"lymphoma, large b cell, diffuse"[MeSH Terms] OR "diffuse large lymphoma"[Title/Abstract:~2] OR "large b cell lymphoma"[Title/Abstract:~2] OR "lbcl"[Title/Abstract] OR "dlbcl"[Title/Abstract] OR (("lymphoma, follicular"[MeSH Terms] OR "follicular lymphoma"[Title/Abstract]) AND ("grade3"[Title/Abstract] OR "grade 3"[Title/Abstract])) OR "fl3b"[Title/Abstract] OR "high grade b cell lymphoma"[Title/Abstract] OR "hgbcl"[Title/Abstract] OR "primary mediastinal b cell lymphoma"[Title/Abstract] OR "pmbcl"[Title/Abstract]	36,314
2	"epcoritamab"[Title/Abstract] OR "epkinly"[Title/Abstract]	51
3	"DHAP protocol"[Supplementary Concept] OR "rdhap"[Title/Abstract] OR ("Rituximab"[MeSH Terms] AND "Dexamethasone"[MeSH Terms] AND "Cytarabine"[MeSH Terms] AND "Cisplatin"[MeSH Terms] AND "therapeutic use"[MeSH Subheading])	162
4	"ESAP protocol"[Supplementary Concept] OR "reshap"[Title/Abstract] OR ("Rituximab"[MeSH Terms] AND "Cisplatin"[MeSH Terms] AND "Cytarabine"[MeSH Terms] AND "Etoposide"[MeSH Terms] AND "Methylprednisolone"[MeSH Terms] AND "therapeutic use"[MeSH Subheading])	101
5	"ICE protocol"[Text Word] OR "rice"[Title/Abstract] OR "icer"[Title/Abstract] OR ("Rituximab"[MeSH Terms] AND "Ifosfamide"[MeSH Terms] AND "Carboplatin"[MeSH Terms] AND "etoposide phosphate"[Supplementary Concept] AND "therapeutic use"[MeSH Subheading])	418
6	"CHASE protocol"[Supplementary Concept] OR "chaser"[Title/Abstract] OR "rchase"[Title/Abstract] OR ("Rituximab"[MeSH Terms] AND "dexamethasone 21-	28

	phosphate"[Supplementary Concept] AND "Etoposide"[MeSH Terms] AND "Cytarabine"[MeSH Terms] AND "Cyclophosphamide"[MeSH Terms] AND "therapeutic use"[MeSH Subheading])	
7	"EPOCH protocol"[Supplementary Concept] OR "dose adjusted epoch r"[Title/Abstract] OR "da epoch r"[Title/Abstract] OR ("Rituximab"[MeSH Terms] AND "Etoposide"[MeSH Terms] AND "Doxorubicin"[MeSH Terms] AND "Vincristine"[MeSH Terms] AND "Cyclophosphamide"[MeSH Terms] AND "therapeutic use"[MeSH Subheading])	546
8	"MINE protocol"[Supplementary Concept] OR ("mitoxantrone"[MeSH Terms] AND "Ifosfamide"[MeSH Terms] AND "mesna"[MeSH Terms] AND "Etoposide"[MeSH Terms] AND "therapeutic use"[MeSH Subheading])	25
9	"GDP protocol"[Supplementary Concept] OR ("Gemcitabine"[MeSH Terms] AND "Desoximetasone"[MeSH Terms] AND "Cisplatin"[MeSH Terms] AND "therapeutic use"[MeSH Subheading])	15
10	"pola br"[Title/Abstract] OR ("polatuzumab vedotin"[Supplementary Concept] AND "Bendamustine Hydrochloride"[MeSH Terms] AND "Rituximab"[MeSH Terms] AND "therapeutic use"[MeSH Subheading])	39
11	"br"[Title/Abstract] OR ("Bendamustine Hydrochloride"[MeSH Terms] AND "Rituximab"[MeSH Terms] AND "therapeutic use"[MeSH Subheading])	50,252
12	"antineoplastic combined chemotherapy protocols/therapeutic use"[MeSH Terms]	150,763
13	"Salvage Therapy"[MeSH Terms] AND "drug therapy"[MeSH Subheading]	7,577
14	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	204,708
15	#1 AND #2	35

16	#1 AND #14	5,727
17	#16 NOT (("animals"[MeSH Terms:noexp] NOT "humans"[MeSH Terms:noexp]) OR "comment"[Publication Type] OR "editorial"[Publication Type] OR "case report"[Text Word] OR "consensus"[MeSH Terms] OR "guideline"[Publication Type] OR "history"[MeSH Subheading] OR "Congress"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Network Meta-Analysis"[MeSH Terms] OR "Systematic Review"[Publication Type])	5,132
18	#15 OR #16	5,162
19	#18 AND (2019/6/1:2024/12/31[pdat])	1,356
	最終検索日	2024/8/31
	ヒット数	1356

表 2-1-5-6 Embase に対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
s1	(EMB.EXACT.EXPLODE("diffuse large B cell lymphoma")) OR ab(large NEAR/3 lymphoma) OR ti(large NEAR/3 lymphoma) OR ab("dlbcl") OR ti("dlbcl") OR ab("lbcl") OR ti("lbcl")	62,356
s2	(EMB.EXACT.EXPLODE("follicular lymphoma")) OR ab("follicular lymphoma") OR ti("follicular lymphoma") OR ab("fl3b") OR ti("fl3b")	24,235
s3	ti("high grade b cell lymphoma") OR ab("high grade b cell lymphoma") OR ti("hgbcl") OR ab("hgbcl") OR (EMB.EXACT.EXPLODE("primary mediastinal large B cell lymphoma")) OR ab(primary NEAR/4 lymphoma) OR ti(primary NEAR/4 lymphoma) OR ab("pmbcl") OR ti("pmbcl") OR (MJEMB.EXACT.EXPLODE("B cell lymphoma"))	95,753
s4	S3 OR S2 OR S1	133,702
s5	EMB.EXACT.EXPLODE("epcoritamab") OR ab(epcoritamab) OR ti(epcoritamab) OR ab(epkinly) OR	327

	ti(epkinly)	
s6	(EMB.EXACT.EXPLODE("salvage therapy")) OR (salvage NEAR/2 therap*) OR (salvage NEAR/2 therap*)	49,482
s7	ab("r dhap") OR ti("r dhap") OR ab("dhap r") OR ti("dhap r")	359
s8	EMB.EXACT.EXPLODE("rituximab -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("dexamethasone -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("cytarabine -- drug therapy") AND EMB.EXACT("cisplatin -- drug therapy")	1,298
s9	S8 OR S7	1,617
s10	ab("r eshap") OR ti("r eshap") OR ab("eshap r") OR ti("eshap r")	92
s11	EMB.EXACT.EXPLODE("rituximab -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("cisplatin -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("cytarabine -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("etoposide -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("methylprednisolone -- drug therapy")	502
s12	S11 OR S10	582
s13	ab("r ice") OR ti("r ice") OR ab("ice r") OR ti("ice r")	315
s14	EMB.EXACT.EXPLODE("rituximab -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("ifosfamide -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("carboplatin -- drug therapy") AND (EMB.EXACT.EXPLODE("etoposide phosphate -- drug therapy"))	5
s15	S14 OR S13	320
s16	ab("chase r") OR ti("chase r") OR ab("r chase") OR ti("r chase")	13
s17	EMB.EXACT.EXPLODE("rituximab -- drug therapy") AND (EMB.EXACT.EXPLODE("dexamethasone sodium phosphate -- drug therapy") OR ti(dexamethasone) OR ab(dexamethasone)) AND EMB.EXACT.EXPLODE("etoposide -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("cytarabine -- drug therapy") AND	79

	EMB.EXACT.EXPLODE("cyclophosphamide -- drug therapy")	
s18	S17 OR S16	91
s19	(EMB.EXACT.EXPLODE("cyclophosphamide plus doxorubicin plus etoposide plus prednisolone plus rituximab plus vincristine")) OR ab("dose adjusted epoch r") OR ti("dose adjusted epoch r") OR ab("da epoch r") OR ti("da epoch r")	1,207
s20	EMB.EXACT.EXPLODE("rituximab -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("etoposide -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("doxorubicin -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("vincristine -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("cyclophosphamide -- drug therapy")	3,904
s21	S20 OR S19	5,092
s22	ab("MINE") OR ti("MINE")	23,691
s23	EMB.EXACT.EXPLODE("mitoxantrone -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("ifosfamide -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("mesna -- drug therapy -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("etoposide -- drug therapy")	0
s24	S23 OR S22	23,691
s25	ab(GDP) OR ti(GDP)	23,256
s26	EMB.EXACT.EXPLODE("gemcitabine -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("desoximetasone -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("cisplatin -- drug therapy")	
s27	S26 OR S25	23,257
s28	ab("pola br") OR ti("pola br")	103
s29	(EMB.EXACT.EXPLODE("polatuzumab vedotin -- drug therapy")) AND EMB.EXACT.EXPLODE("bendamustine -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("rituximab -- drug therapy")	204

s30	S29 OR S28	287
s31	ab("br") OR ti("br")	58,412
s32	EMB.EXACT.EXPLODE("bendamustine -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("rituximab -- drug therapy")	3,868
s33	S32 OR S31	62,099
s34	S33 OR S30 OR S27 OR S24 OR S21 OR S18 OR S15 OR S12 OR S9 OR S6	132,945
s35	S34 AND S4	9,281
s36	S35 AND EMB.EXACT.EXPLODE("human")	9,115
s37	S5 AND S4	277
s38	(S36 NOT (EMB.EXACT("systematic review") OR EMB.EXACT.EXPLODE("meta analysis"))) not (rtype.exact("Conference Abstract" OR "Review" OR "Letter" OR "Note" OR "Conference Paper" OR "Editorial" OR "Chapter" OR "Retracted Publication" OR "Tombstone" OR "Erratum" OR "Published Erratum"))	4198
s39	(S38 OR S37) and (pd(20190106-20241231))	2,161
	最終検索日	2024/8/31
	ヒット数	2161

表 2-1-5-7 CENTRAL に対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
#1	MeSH descriptor: [Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse] explode all trees	681
#2	MeSH descriptor: [Lymphoma, Follicular] explode all trees	456
#3	(diffuse near/3 lymphoma):ti,ab,kw OR (large near/3 lymphoma):ti,ab,kw OR ("lbcl"):ti,ab,kw OR ("dlbcl"):ti,ab,kw OR ("follicular lymphoma"):ti,ab,kw	3,614
#4	((mediastinal OR grade) near/3 lymphoma):ti,ab,kw OR ("fl3b"):ti,ab,kw OR ("hgbcl"):ti,ab,kw OR ("pmbcl"):ti,ab,kw	838
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	4,093
#6	("epcoritamab"):ti,ab,kw OR ("epkinly"):ti,ab,kw	33
#7	MeSH descriptor: [Salvage Therapy] explode all trees	1,009

#8	("salvage therapy"):ti,ab,kw OR ("salvage therapies"):ti,ab,kw	2,049
#9	#7 OR #8	21,916
#10	MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols] explode all trees	212
#11	(DHAP):ti,ab,kw	38
#12	("Rituximab"):ti,ab,kw AND ("Dexamethasone"):ti,ab,kw AND ("Cytarabine"):ti,ab,kw AND ("Cisplatin"):ti,ab,kw	221
#13	#11 OR #12	5
#14	("ESAP"):ti,ab,kw	8
#15	("Rituximab"):ti,ab,kw AND ("Cisplatin"):ti,ab,kw AND ("Cytarabine"):ti,ab,kw AND ("Etoposide"):ti,ab,kw AND ("Methylprednisolone"):ti,ab,kw	13
#16	#14 OR #15	7
#17	("ICE"):ti,ab,kw	3,211
#18	("Rituximab"):ti,ab,kw AND ("Ifosfamide"):ti,ab,kw AND ("Carboplatin"):ti,ab,kw AND ("etoposide phosphate"):ti,ab,kw	1
#19	#17 OR #18	3,212
#20	("CHASE"):ti,ab,kw	108
#21	("Rituximab"):ti,ab,kw AND ("dexamethasone"):ti,ab,kw AND ("Etoposide"):ti,ab,kw AND ("Cytarabine"):ti,ab,kw AND ("Cyclophosphamide"):ti,ab,kw	25
#22	#20 OR #21	131
#23	("EPOCH"):ti,ab,kw	634
#24	("Rituximab"):ti,ab,kw AND ("Etoposide"):ti,ab,kw AND ("Doxorubicin"):ti,ab,kw AND ("Vincristine"):ti,ab,kw AND ("Cyclophosphamide"):ti,ab,kw	109
#25	#23 OR #24	708
#26	("MINE"):ti,ab,kw	144
#27	("mitoxantrone"):ti,ab,kw AND ("Ifosfamide"):ti,ab,kw AND ("mesna"):ti,ab,kw AND ("Etoposide"):ti,ab,kw	2
#28	#26 OR #27	145
#29	("GDP"):ti,ab,kw	422

#30	("Gemcitabine"):ti,ab,kw AND ("Desoximetasone"):ti,ab,kw AND ("Cisplatin"):ti,ab,kw	0
#31	#29 OR #30	422
#32	("pola br"):ti,ab,kw	32
#33	("polatuzumab vedotin"):ti,ab,kw AND ("Bendamustine Hydrochloride"):ti,ab,kw AND ("Rituximab"):ti,ab,kw	8
#34	#32 OR #33	37
#35	("br"):ti,ab,kw	28,683
#36	("Bendamustine Hydrochloride"):ti,ab,kw AND ("Rituximab"):ti,ab,kw	190
#37	#35 OR #36	28,805
#38	#9 OR #10 OR #13 OR #16 OR #19 OR #22 OR #25 OR #28 OR #31 OR #34 OR #37	56,594
#39	#5 AND #38	1,145
#40	#39 NOT ("annual meeting" OR proceeding* OR "conference paper" OR "conference abstract" OR "erratum")	882
#41	#5 AND #6	31
#42	#40 OR #41	905
#43	#40 NOT ("CT.gov" OR "ICTRP")	735
#44	#39 OR #41	1,164
#45	#43 with Publication Year from 2019 to 2024, in Trials	175
	最終検索日	2024/8/31
	ヒット数	175

表 2-1-5-8 医中誌に対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
#1	"リンパ腫-びまん性大細胞型 B 細胞性"/TH or "リンパ腫-濾胞性"/TH or (("リンパ腫"/TA or "lymphoma"/TA) and ("びまん"/TA or "大細胞"/TA or "組織球"/TA or "濾胞"/TA or "large"/TA or "diffuse"/TA or "b cell"/TA or "b-cell"/TA or "follicular"/TA)) or "lbcl"/TA or "dlbcl"/TA or "fl3b"/TA or "hgbcl"/TA or "pmbcl"/TA	26,959
#2	Epcoritamab/TH or epcoritamab/TA or epkinly/TA or エプキ	22

	ンリ/TA or エプコリタマブ/TA	
#3	[DHAP Protocol]/TH or "r dhap"/TA or "r-dhap"/TA or "dhap r"/TA or "dhap-r"/TA or (Rituximab/TH and Dexamethasone/TH and Cytarabine/TH and Cisplatin/TH)	45
#4	[ESAP Protocol]/TH or "r eshap"/TA or "r-eshap"/TA or "eshap r"/TA or "eshap-r"/AL or (Rituximab/TH and Cisplatin/TH and Cytarabine/TH and Etoposide/TH and Methylprednisolone/TH)	116
#5	"ICE protocol"/AL and "r ice"/TA or "r-ice"/TA or "ice r"/TA or "ice-r"/TA or (Rituximab/TH and Ifosfamide/TH and Carboplatin/TH and etoposide/AL)	479
#6	[CHASE Protocol]/TH or "chase r"/TA or "chase-r"/TA or "r chase"/TA or "r-chase"/TA or (Rituximab/TH and "Dexamethasone 21-Phosphate"/TH and Etoposide/TH and Cytarabine/TH and "Cyclophosphamide"/TH)	95
#7	"dose adjusted-epoch-r"/TA or "dose adjusted epoch r"/TA or "dose adjusted epoch-r"/TA or "da epoch r"/TH or "da epoch-r"/TA or (Rituximab/TH and Etoposide/TH and Doxorubicin/TH and Vincristine/TH and Cyclophosphamide/TH)	372
#8	([MINE Protocol]/TH or "mine"/TA or (Mitoxantrone/TH and Ifosfamide/TH and MESNA/TH and Etoposide/TH))	40,971
#9	[GDP Protocol]/TH or gdp/TA or (Gemcitabine/TH and Desoximetasone/TH and Cisplatin/TH)	774
#10	"pola br"/TA or "pola-br"/TA or ("Polatuzumab Vedotin"/TH and Bendamustine/TH and Rituximab/TH)	48
#11	br/TA or (Bendamustine/TH and Rituximab/TH)	226,001
#12	"サルベージ療法"/TH or salvage/TA or 救援/TA	7,651
#13	[腫瘍多剤併用療法]/TH	95,289
#14	#3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	364,583
#15	#1 and #2	20
#16	#1 and #14	6,060
#17	#16 not (PT=症例報告,総説,解説,図説,Q&A,講義,会議録,レター,	456

	症例検討会,コメント,一般)	
#18	#15 or #17	476
	最終検索日	2024/9/3
	ヒット数	476

2.1.6 検索結果

既存 SR を対象とした SR の結果、エプコリタマブを含む SR は確認されず、一方で、今回のリサーチクエスチョンと合致する救援化学療法に関する臨床研究に関する SR が 1 件特定された(図 2-1-6-1)。当該 SR は、移植不適格または移植後再発の R/R DLBCL 患者に対する二次治療以降の治療法に関する臨床エビデンスを包括的に評価したものであり、2019 年 6 月までに公表された 37 件の RCT および観察研究が特定されていた。

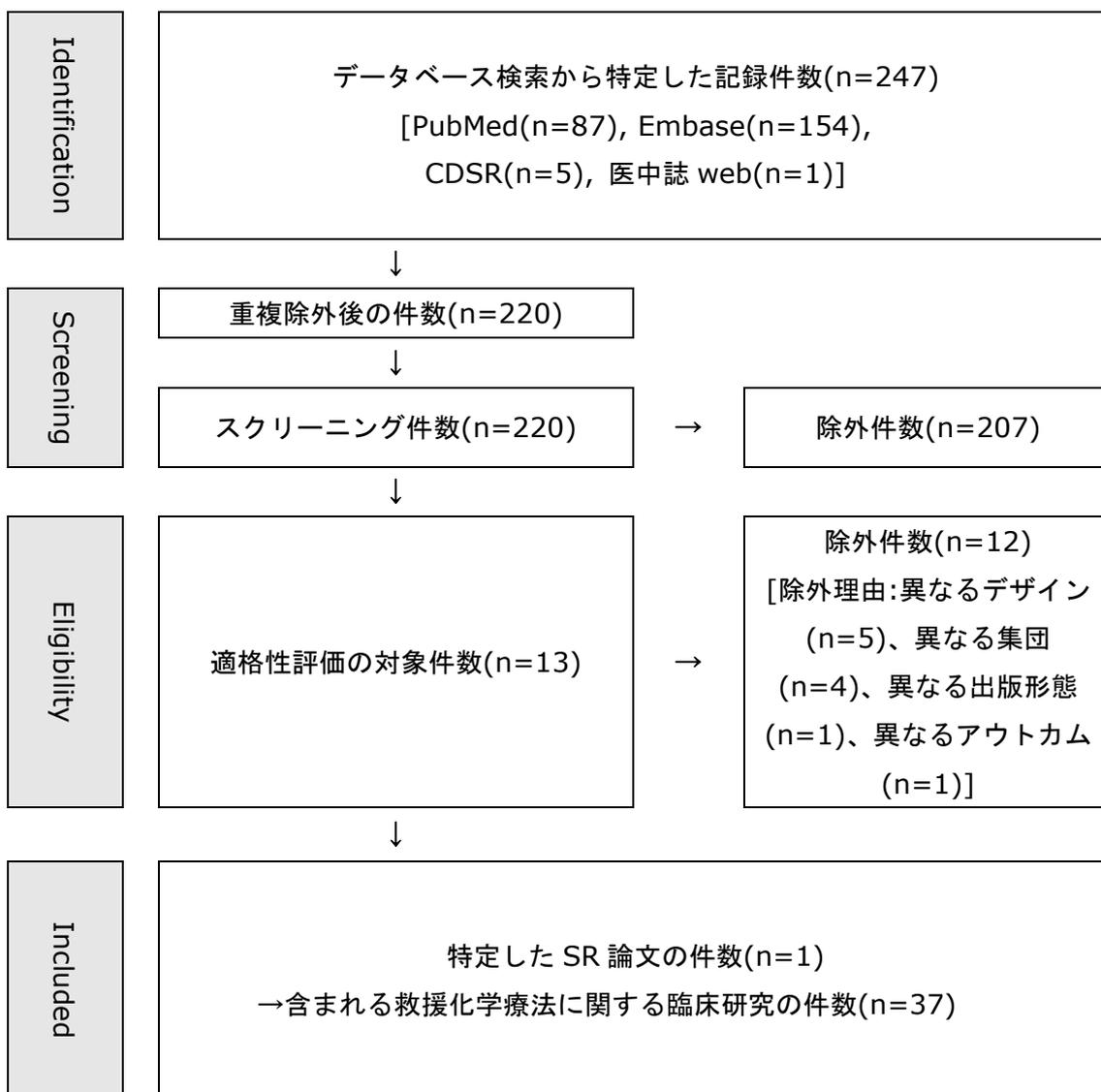


図 2-1-6-1 フローチャート(既存 SR 対象の SR)

公的分析ではこれらを参照しながら、さらに、2019年6月以降に公表されたエプコリタマブおよび救援化学療法の臨床研究に関するSRを実施した。

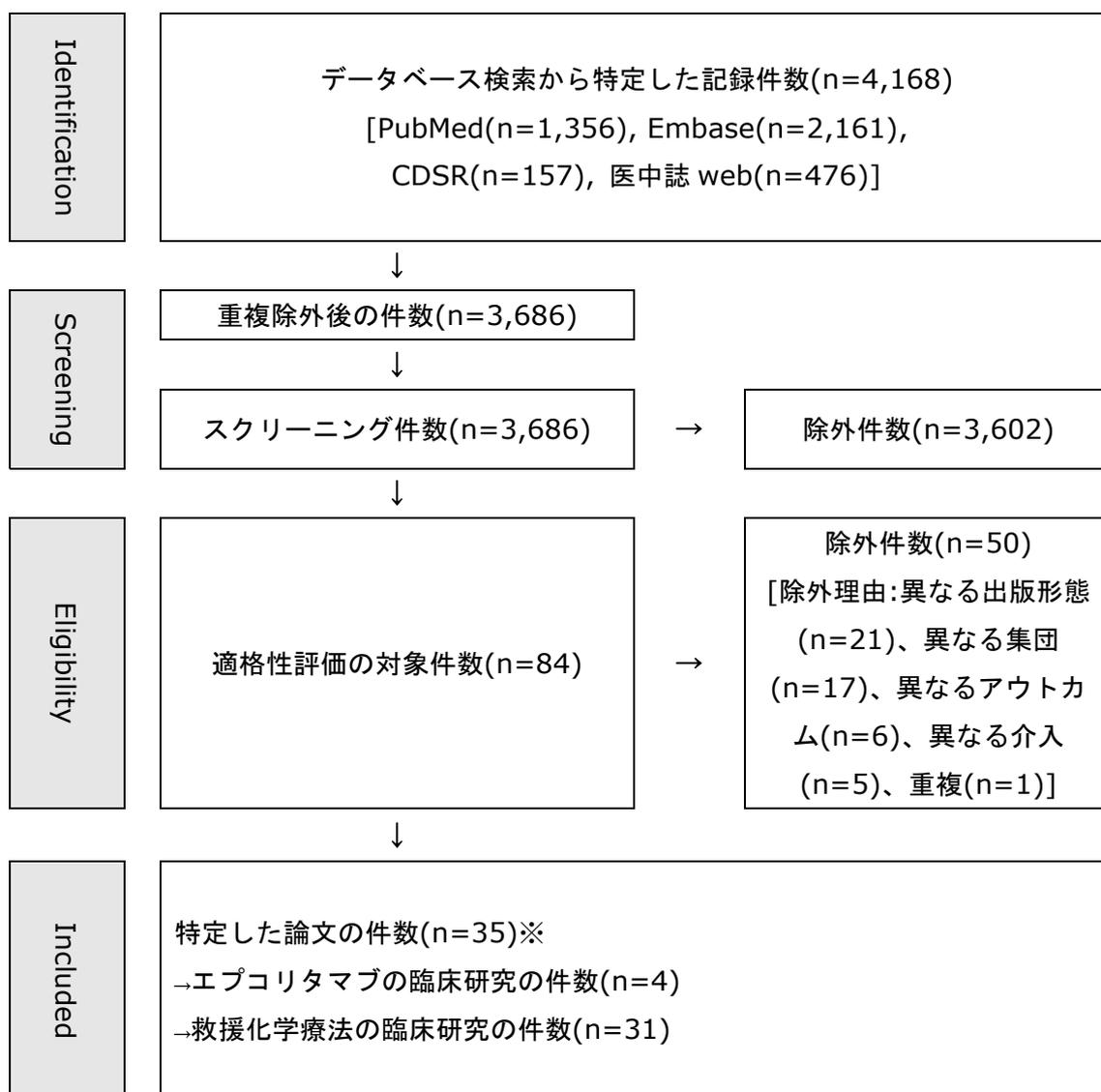


図 2-1-6-2 フローチャート(既存SR以降の臨床研究のSR)

※公的分析のSR実施後にエプコリタマブの臨床試験論文が公表されたため、SR実施後の監視過程にて特定した。

本SRの結果、特定されたエプコリタマブの臨床研究の原著論文は下記の4件であった。

EPCORE NHL-1(単群試験)

1. Thieblemont C, Karimi YH, Ghesquieres H, Cheah CY, Clausen MR,

Cunningham D, Jurczak W, Do YR, Gasiorowski R, Lewis DJ, Kim TM, van der Poel M, Poon ML, Feldman T, Linton KM, Sureda A, Hutchings M, Dinh MH, Kilavuz N, Soong D, Mark T, Sacchi M, Phillips T, Lugtenburg PJ. Epcoritamab in relapsed/refractory large B-cell lymphoma: 2-year follow-up from the pivotal EPCORE NHL-1 trial. *Leukemia*. 2024 Dec;38(12):2653-2662. doi: 10.1038/s41375-024-02410-8. Epub 2024 Sep 25. PMID: 39322711; PMCID: PMC11588654. [5]

2. Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, Cheah CY, Clausen MR, Cunningham D, Do YR, Feldman T, Gasiorowski R, Jurczak W, Kim TM, Lewis DJ, van der Poel M, Poon ML, Cota Stirner M, Kilavuz N, Chiu C, Chen M, Sacchi M, Elliott B, Ahmadi T, Hutchings M, Lugtenburg PJ. Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial. *J Clin Oncol*. 2023 Apr 20;41(12):2238-2247. doi: 10.1200/JCO.22.01725. Epub 2022 Dec 22. PMID: 36548927; PMCID: PMC10115554.[6]

EPCORE NHL-1(間接比較)

3. Rosenthal A, Munoz J, Jun M, Wang T, Mutebi A, Wang A, Yang S, Osei-Bonsu K, Elliott B, Rivas Navarro F, Yu J, Brodtkin S, Sacchi M, Ip A. Comparisons of treatment outcomes of epcoritamab versus chemoimmunotherapy, polatuzumab-based regimens, tafasitamab-based regimens, or chimeric antigen receptor T-cell therapy, in third-line or later relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *J Hematol Oncol*. 2024 Aug 16;17(1):69. doi: 10.1186/s13045-024-01594-x. PMID: 39152509; PMCID: PMC11328361.[7]

EPCORE NHL-3(単群試験)

4. Izutsu K, Kumode T, Yuda J, Nagai H, Mishima Y, Suehiro Y, Yamamoto K, Fujisaki T, Ishitsuka K, Ishizawa K, Ikezoe T, Nishikori M, Akahane D, Fujita J, Dinh M, Soong D, Noguchi H, Buchbjerg JK, Favaro E, Fukuhara N. Subcutaneous epcoritamab monotherapy in Japanese adults with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Sci*. 2023 Dec;114(12):4643-4653. doi: 10.1111/cas.15996. Epub 2023 Nov 3. PMID: 37921363; PMCID: PMC10728012.[8]

2.1.7 臨床試験の概要

エプコリタマブに関する主要なエビデンスである EPCORE NHL-1、EPCORE NHL-3 について、試験の概要を表 2-1-7-1、2-1-7-2 に要約する。また、同様にエプコリタマブに関する主要なエビデンスである、Neelapu らによる SCHOLAR-1 vs. Zuma-1 の間接比較、間接比較に含まれた SCHOLAR-1 試験について、概要を表 2-1-7-3、2-1-7-4 に要約する。

表 2-1 臨床試験の概要

表 2-1-7-1

試験名	EPCORE NHL-1[5,6]
書誌情報	Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, Cheah CY, Clausen MR, Cunningham D, Do YR, Feldman T, Gasiorowski R, Jurczak W, Kim TM, Lewis DJ, van der Poel M, Poon ML, Cota Stirner M, Kilavuz N, Chiu C, Chen M, Sacchi M, Elliott B, Ahmadi T, Hutchings M, Lugtenburg PJ. Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial. J Clin Oncol. 2023 Apr 20;41(12):2238-2247. DOI: 10.1200/JCO.22.01725. Epub 2022 Dec 22. PMID: 36548927; PMCID: PMC10115554.
臨床試験登録情報	NCT03625037
試験を実施した場所	フランス、米国、オーストラリア、デンマーク、英国、韓国、ニュージーランド、ポーランド、オランダ、シンガポール、
試験の登録期間	2020年6月19日～2022年1月31日
対象集団	再発・難治性 CD20+大細胞型 B 細胞リンパ腫患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none">● 18 歳以上● ECOG PS 0～2● CD20+成熟型 B 細胞腫瘍(DLBCL あるいは他の活動性非ホジキンリンパ腫)(原発性縦隔型 LBCL、高悪性度 B 細胞型リンパ腫、あるいはグレード 3B の濾胞型リンパ腫を含む)

	<ul style="list-style-type: none"> ● 前治療 2 ライン以上(抗 CD20 治療を含む)(CAR-T 細胞療法は最終治療から 30 日以上の経過必要) ● 初再発あるいは自家幹細胞移植不適合患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 原発性 CNS リンパ腫あるいは CNS 病変、他の悪性腫瘍の既往 ● 肝、腎機能障害、臨床的に重篤な心血管疾患、全身治療を要する感染症、自己免疫疾患、治療を要するてんかん ● CD3 と CD20 に対する前治療 ● 30 日以内の CAR-T 細胞療法、100 日以内の自家・同種 HSCT あるいは臓器移植 ● 高用量化学療法後で根治的集中的救援治療の適用がある場合 ● 尿酸を下げる治療 ● 妊娠・授乳中
介入方法の詳細	<ul style="list-style-type: none"> ● 病勢進行あるいは許容できない毒性発生まで、1 サイクル 28 日の Epcoritamab の皮下投与 ● 1 サイクル目の 1-3 週に毎週増量、3 サイクル目を通して週 1 回最大量投与、4-9 サイクルは 2 週毎に最大量投与、サイクル 10 以上で 4 週毎に最大量投与
比較対照の詳細	なし
試験デザイン	第 I/II 相用量拡大コホート
盲検化法	なし
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 用量漸増：用量規定毒性(DLT)、AE 患者数 ● 用量拡大および用量適正化： MCL:全奏成功率(ORR) ● 用量適正化 DLBCL, FL および MCL: グレード 2 以上のサイトカイン放出症候群(CRS)イベントおよびすべてのグレードの CRS イベント
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 用量漸増：Epcoritamab の抗リンパ腫活性を有する患者数、奏功期間(DOR) ● 用量拡大：DOR ● 用量拡大パート：FACT-Lym 測定によるリンパ腫症状の変化 ● 用量適正化 DLBCL および FL：初回の最大量投与後

	<p>のグレード 2 以上の CRS イベントとすべてのグレードの CRS イベントの患者%、グレード 2 以上の CRS イベントとすべてのグレードの総イベントの患者%、全奏成功率(ORR)、完全寛解率(CR 率)、無増悪生存期間 (PFS)、用量制限毒性(DLT)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 用量適正化 MCL : 完全寛解までの期間(TTCR) ● 用量適正化 DLBCL、FL および MCL : DOR ● 用量漸増と用量適正化 DLBCL, FL および MCL: Epcoritamab の治療前値(pre-dose values) ● 用量漸増、用量拡大パートと用量適正化 MCL : PFS ● 用量漸増と用量適正化 MCL:CR 率 ● 用量拡大と用量適正化 MCL : CR 率、完全奏功期間 (DoCR)、ORR、奏功までの期間(TTR)、CR 率、PFS、DOR ● 用量拡大と用量適正化 DLBCL, FL および MCL: AE の患者数、微小残存病変(MRD)陰性率 ● 全パート : CRS イベントの患者数、絶対的 T 細胞と B 細胞の免疫表現型検査、T 細胞活性化と疲弊マーカー、Epcoritamab の血漿からの全身クリアランス (CL)、Epcoritamab のピーク血漿濃度(Cmax)の曲線下面積 (AUC)、Epcoritamab の Cmax 到達までの期間、Epcoritamab の半減期(t1/2)、抗薬物抗体(ADA)を有する患者数、次の抗リンパ腫治療までの期間 (TTNT)、OS
有効性	<ul style="list-style-type: none"> ● 対象 157 人の年齢中央値 64 [20-83]; 前治療の中央値 3 ライン[2-11]; 初再発 61.1%; CAR-T の前治療 38.9% ● 観察期間中央値 10.7 ヶ月で、ORR 63.1% (95% CI, 55.0-70.6)、CR 率 38.9% (95% CI, 31.2-46.9)、奏功期間の中央値 12.0 ヶ月.事前に特定したサブグループで ORR と CR 率は同様
安全性	<ul style="list-style-type: none"> ● 最も多かった治療関連救急 AE は CRS (グレード 1 または 2 で 49.7%; グレード 3 で 2.5%), 発熱 (23.6%), 倦怠感(22.9%)

	<ul style="list-style-type: none"> ● 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候は致命的イベントを経験した患者の6.4%
日本人集団における有効性	NA
日本人集団における安全性	NA

表 2-1-7-2

試験名	EPCORE NHL-3[8]
書誌情報	Izutsu K, Kumode T, Yuda J, Nagai H, Mishima Y, Suehiro Y, Yamamoto K, Fujisaki T, Ishitsuka K, Ishizawa K, Ikezoe T, Nishikori M, Akahane D, Fujita J, Dinh M, Soong D, Noguchi H, Buchbjerg JK, Favaro E, Fukuhara N. Subcutaneous epcoritamab monotherapy in Japanese adults with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Cancer Sci. 2023 Dec;114(12):4643-4653. doi: 10.1111/cas.15996. Epub 2023 Nov 3. PMID: 37921363 PMCID: PMC10728012
臨床試験登録情報	NCT04542824; JapicCTI-205408; jRCT2080225312
試験を実施した場所	日本
試験の登録期間	2020年8月20日~2022年1月31日
対象集団	再発・難治性 CD20+B 細胞非ホジキンリンパ腫の日本人患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 20歳以上 ● 日本人 ● 測定可能病変を有する再発・難治性 CD20+成熟型 B 細胞腫瘍 ● 用量漸増 (パート 1) DLBCL、HGBCL、PMBCL、FL、MCL、SLL ● 用量拡大 (パート 2) <ul style="list-style-type: none"> i. CLL と WM を除く低悪性度リンパ腫から組織学的に転換したものを含む DCBCL ii. MYC and BCL2 and/or BCL6 転座を有するダブルヒット・トリプルヒット DLBCL を含む ● 既存の全身治療 2 ライン以上 (1 ライン以上の抗

	<p>CD20 治療を含む)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ASCT による大量化学療法に不応の患者 ● ECOG PS 2 以下 ● 前治療から 4 週以上経過(CAR-T 細胞療法の場合は 100 日必要) ● 標準ケア治療で 3 カ月以上の余命予測
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 原発性 CNS リンパ腫あるいは脳の CNS 病変 ● HDT ASCT に適合した患者 ● がんの既往あるいは現症 (除外: 子宮頸癌 1B 期以下、非浸潤基底細胞あるいは扁平上皮細胞皮膚癌、非浸潤性表層性膀胱癌、PSA0.1 ng/ML 以下の前立腺癌、2 年以上 CR が持続する治癒性のがん、PML の既往) ● 肝・腎・心機能障害 ● 治療を要する急性感染症 ● 自己免疫疾患、治療を要するてんかんの既往 ● CD3 と CD20 に対する前治療 ● 100 日以内の CAR-T 細胞療法、ASCT ● 同種 HSCT あるいは臓器移植 ● 尿酸を下げる治療 ● 免疫療法 ● 妊娠・授乳中
介入方法の詳細	<ul style="list-style-type: none"> ● 病勢進行あるいは許容できない毒性発生まで、1 サイクル 28 日の Epcoritamab の皮下投与 ● サイクル 1-3 で毎週、サイクル 4-9 で 2 週毎、サイクル 10 以上で 4 週毎に投与 ● 用量漸増と CRS 予防をサイクル 1 の間施行
比較対照の詳細	なし
試験デザイン	第 I/II 相試験
盲検化法	なし
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 用量漸増パート: DLTs、AE (最大投与量下および/あるいは第 II 相試験推奨用量(RP2D)下) ● 用量拡大パート: ORR
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 用量漸増パート: 薬物動態パラメータ、予備的効果 (ORR、CR 率、DoR)

	<ul style="list-style-type: none"> ● 用量拡大パート：CR 率、DoR、DoCR、TTR、CR までの期間、PFS、OS、AE、検査値異常
有効性	<ul style="list-style-type: none"> ● 36 人が 48 mg の Epcoritamab 単剤治療を受けた ● 8.4 ヶ月の観察期間中央値で、OS と CR 率は、それぞれ 55.6%と 44.4% ● 奏功期間の中央値、CR 期間、OS はデータ収集期間に到達せず
安全性	<ul style="list-style-type: none"> ● グレードに関わらず最も多かった治療救急 AE は CRS (83.3%)、注射部位反応 (69.4%)、感染症 (44.4%)、好中球減少 (38.9%)、低カリウム血症 (27.8%)、リンパ球減少 (25.0%) ● CRS 症候群は予測可能で、イベントは主に低グレード (グレード 1-2)、すべて軽快、治療継続不可症例なし
日本人集団における有効性	本試験はすべて日本人対象
日本人集団における安全性	本試験はすべて日本人対象

表 2-1-7-3

試験名	SCHOLAR-1 vs. ZUMA-1[7]
書誌情報	Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Reagan PM, Miklos DB, Jacobson CA, Braunschweig I, Oluwole OO, Siddiqi T, Lin Y, Crump M, Kuruvilla J, Van Den Neste E, Farooq U, Navale L, DePuy V, Kim JJ, Gisselbrecht C. Comparison of 2-year outcomes with CAR T cells (ZUMA-1) vs salvage chemotherapy in refractory large B-cell lymphoma. Blood Adv. 2021 Oct 26;5(20):4149-4155. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003848. PMID: 34478487
試験を実施した場所	SCHOLAR-1 試験 (11 カ国以上)と ZUMA-1 試験の実施国
試験の登録期間	各試験の資料を参考のこと
対象集団	難治性 LBCL 患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 18 歳以上 ● ECOG PS 0~2

	<ul style="list-style-type: none"> ● CD20+成熟型 B 細胞腫瘍 (DLBCL あるいは他の活動性非ホジキンリンパ腫、原発性縦隔型 LBCL、高悪性度 B 細胞型リンパ腫、あるいはグレード 3B の濾胞型リンパ腫を含む) ● 前治療 2 ライン以上 (抗 CD20 治療を含む) (CAR-T 細胞治療は最終治療から 30 日以上の経過必要) ● 初再発あるいは自家幹細胞移植不適合患者
主な除外基準	各試験の資料を参考のこと
介入方法の詳細	NA
比較対照の詳細	NA
試験デザイン	<ul style="list-style-type: none"> ● SCHOLAR-1 試験と ZUMA-1 試験の 2 年目までのアウトカムの比較 ● その前に両試験内の患者のバランスをとるために、一連の幅広い予後予測共変量に基づくプロペンシティブスコアリングを施行
盲検化法	なし
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 奏効率と生存期間
主な副次的評価項目	NA
有効性 (結果)	<ul style="list-style-type: none"> ● SCHOLAR-1 試験では 434 人中 424 人が奏効率と生存期間で評価可能 ● ZUMA-1 試験における患者は SCHOLAR-1 試験における患者よりも多く前治療が行われていた ● ZUMA-1 試験 : 観察期間の中央値 27.1 ヶ月、ORR 83%、CR 率 54%、2 年生存率 54% ● SCHOLAR-1 試験 : ORR 34%、CR 率 12%、2 年生存率 20% ● ZUMA-1 試験では SCHOLAR-1 試験に対して 73% の死亡リスクを軽減 ● これらの結果は、サンプルサイズを維持するための、2 つの予後因子 (難治性分類と化学療法後の幹細胞移植の有無) による層別化に限った追加の標準化分析においても一致していた
安全性	NA
日本人集団における有効性	NA

日本人集団における安全性	NA
--------------	----

表 2-1-7-4

試験名	SCHOLAR-1[9]
書誌情報	Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, Link BK, Hay A, Cerhan JR, Zhu L, Boussetta S, Feng L, Maurer MJ, Navale L, Wiezorek J, Go WY, Gisselbrechtcorresponding C. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood. 2017 Oct 19; 130(16): 1800–1808. Prepublished online 2017 Aug 3. DOI: 10.1182/blood-2017-03-769620: 10.1182/blood-2017-03-769620. PMID: 28774879. PMCID: PMC5649550.
臨床試験登録情報	NA
試験を実施した場所	カナダ、米国、フランスなど 11 か国 (CORAL)程度
試験の登録期間	各試験の資料を参考のこと
対象集団	難治性 DLBCL 患者 (tFL と PMBCL を含む)
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 国際 LY.12 試験 (n=353) : アンスラサイクリン系抗がん薬を含む治療後の再発 ● CORAL 試験 (n=210) : 一次治療後再発あるいは難治性 ● MDACC 観察コホート (n=191) : 最初のリツキシマブを含む化学療法で再発・難治性。プラチナムを含む救済化学療法が不応で、MDACC.25 で二次救済治療を受けた患者 ● IA/MC (n=107) : 一次治療とそれに続く治療とアウトカム(ORR、OS)に入った非選択・初診断リンパ腫患者 (中西部米国観察コホート)
主な除外基準	各試験の資料を参照のこと
介入方法の詳細	<ul style="list-style-type: none"> ● 国際 LY.12 試験 : 強化 ASCT をゴールとする 2 つの救済治療レジメンのうち 1 つにランダム割付 ● CORAL 試験 : 強化 ASCT をゴールとする 2 つの救済治療レジメンのうち 1 つにランダム割付

	<ul style="list-style-type: none"> ● 上記 2 つの RCT では、ASCT 後に、リツキシマブ維持あるいは観察にランダムに割付
比較対照の詳細	NA
試験デザイン	<ul style="list-style-type: none"> ● 2 つの大規模 RCT と 2 つの学術データベースから得た難治性 DLBCL のアウトカムデータの患者レベル分析 i. 2 つの RCT : カナダ癌臨床試験グループ研究 LY.12、進行リンパ腫 (CORAL)試験内のリンパ腫学術研究機構 (LYSARC)共同臨床試験) ii. 2 つの学術データベース : MD アンダーソン癌センターの観察コホート (MDACC)、アイオワ大学・メイヨークリニックリンパ腫特別研究評価プログラム分子的疫学リソース (IA/MC) ● 用いた共変量 : IPI リスクカテゴリー、ECOG PS、病期、難治性状態前の治療ライン
盲検化法	NA
主要評価項目	治療効果(RR、OS) (救援治療の開始からの時間)
主な副次的評価項目	NA
有効性(結果)	<ul style="list-style-type: none"> ● データ抽出の適格基準に 861 人のうち 636 人が適合 ● 難治性 DCBCL : 次治療ラインまでに ORR 26% (CR 率 7%)、OS の中央値 6.3 ヶ月、2 年時点で 20% の患者が生存、患者のサブグループと試験コホートにおいて一貫してアウトカムは不良
安全性	NA
日本人集団における有効性	NA
日本人集団における安全性	NA

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

2.2.1 製造販売業者によるシステマティックレビューについて

製造販売業者はエプコリタマブの追加的有用性評価のために SR を実施した。本品と比較対照技術を直接比較した研究は存在しなかったため、EPCORE NHL-1 試験に関する単群試験 2 件（うち 1 件は抄録）、SCHOLAR-1 試験との間接比較 1 件、および日本人のみを対象とした単群試験である EPCORE NHL-3 試験 1 件が特定された。

2.2.2 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結果の差異について

公的分析の SR の結果、エプコリタマブの臨床試験として、EPCORE NHL-1 試験に関する原著論文 2 件、SCHOLAR-1 試験との間接比較 1 件、および日本人のみを対象とした単群試験である EPCORE NHL-3 試験 1 件が特定された。これらの特定された臨床試験の情報は製造販売業者の SR と一致していたことから、製造販売業者による SR の手法は概ね適切であると判断された。

【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、以下の根拠に基づき、エプコリタマブが救援化学療法に対して追加的な有用性を有することを主張した。

OSについては、EPCORE NHL-1 試験の個別患者データと SCHOLAR-1 試験の集計データを用い、MAICによる分析を実施した結果、救援化学療法に対するエプコリタマブのハザード比は [] (95% CI: [], p [])と推定され、統計学的に有意に死亡リスクを低下することが示された。

PFSについては、システマティックレビューの結果、比較対照技術に関する適切なデータソースは存在しなかったものの、PFS が OS と高い相関を持つことが示されていること、また、MAICによる調整後のエプコリタマブの PFS は、Neelapu らが報告した SCHOLAR-1 試験の OS を Kaplan-Meier 法で比較した場合に上回ることが確認された。これらの結果から、エプコリタマブは PFS においても追加的な有用性を有すると判断された。

2.3.2 公的分析におけるレビュー結果

製造販売業者はエプコリタマブの評価にあたり、EPCORE NHL-1 試験から個別患者データが入手可能である一方、救援化学療法については SCHOLAR-1 試験の集計データのみが利用可能な状況であった。この制約下で、試験間における患者背景の不均衡を適切に補正するため、MAICを採用した。EPCORE NHL-1 試験には対照群が設定されていないことから、アンカーなし MAIC を選択している。この手法は、一方で個別患者データ、他方で集計データのみという状況下における、標準的な間接比較手法が適用できない場合の代替手段として利用される場合がある。製造販売業者が SCHOLAR-1 試験を外部対照とした点について、公的分析においてもその妥当性についてレビューを行った。結果として、SCHOLAR-1 試験よりも適切と言えるような他のデータソースは確認できず、SCHOLAR-1 試験は比較対照群のデータソースとして許容可能であると判断した。しかし、この外部対照の選択にはいくつかの課題が存在する。まず、SCHOLAR-1 試験のデータは 2 つのランダム化比較試験および 2 つの観察研究より収集された特定の患者集団に基づいており、かつ研究実施時期も古いものである。したがって、他の試験との比較において一般化可能性が制限される可能性がある。また、SCHOLAR-1 試験のデータの一部が観察研究に基づいているため、ランダム化比較試験と比較して交絡因子の影響を完全に排除することが難しい。さらに、時代背景の差異は調整困難なバイアスとして結果に影響を与える可能性も否定できない。加えて、SCHOLAR-1 試験のデータが MAIC に必要な全ての共変量を網羅しているわけではない可能性があり、未測定因子が結果に影響を与えるリスクが残る。これらの課題を考慮すると、SCHOLAR-1 試験を外部対照として慎重に検証し、補完的な分析を行う必要がある。

MAICによる調整では、性別、65歳以上の患者割合、一次治療への抵抗性、連続する2

つ以上の治療ラインへの抵抗性、自家造血幹細胞移植後 12 ヶ月以内の再発、ECOG PS が 0~1 である割合、およびステージ III-IV の割合を共変量として採用した。具体的には、EPCORE NHL-1 試験の個別患者データに対して、SCHOLAR-1 試験の集計データにおける患者背景分布に合致するよう重み付けを実施し、両試験間の患者集団特性の均質化が試みられた。

MAIC は、試験間の患者特性の違いを調整することで治療効果を推定する手法である。アンカーありの比較では、共通の比較対照薬を利用し、ランダム化の原則を尊重することで交絡因子の影響を減少させる。一方、アンカーなし比較は、共通の比較対照薬が存在しない場合に用いられ、複数の試験結果を統合して治療効果を推定する。この場合、母集団調整法が使用されるが、適用には非常に強い仮定が必要となる。特に、効果修飾因子と予後因子によって条件付けた下で絶対治療効果が一定であるとする仮定であり、全ての効果修飾因子と予後因子が既知であり、モデルに適切に含まれている必要がある。未測定因子が存在する場合、結果にはバイアスが残る可能性が高い。また、アウトカムが観察された共変量によって完全に説明できるという仮定も置かれるが、実際には未測定共変量が存在する可能性があり、その場合、結果には偏りが生じるリスクがある。特に単群試験を含める場合には、研究デザイン特有のバイアスや仮定の影響を受けやすく、慎重な評価が求められる。アンカーなし比較は、調整しきれないバイアスの影響を受けやすく、アンカーありの比較に比べて不確実性が高い傾向がある。未測定共変量によるバイアスの存在は常に懸念されるが、このバイアスを定量化するのは困難であり、結果の正確性に不明確な部分が生じる。製造販売業者が提示した分析では、これらの課題に対して十分な説明がなされていないとも言えない。特に、効果修飾因子と予後因子の選択と調整方法、未測定共変量への対処、単群試験特有のバイアスへの対応について、具体的な方策が示されておらず、結果の信頼性に重大な懸念が残る。これらの課題は、推定された治療効果の解釈に大きな影響を及ぼす可能性があり、結果の評価において特に留意すべき点である。

MAIC の適用において、試験間で共変量間の相関が不明な場合、MAIC は共変量間の相関が同一であると仮定するため、共変量のオーバーラップを十分に評価し、共変量分布を適切に記述する必要がある。また、どの変数を重み付けモデルに含めるべきかについての明確な規則は存在しないが、実際には可能な限り多くの変数を含める傾向がある。効果修飾因子の状態や不均衡の程度を検証し、その根拠を提示することが求められる。さらに、重み付けモデルの推定による不確実性が十分に考慮されていない可能性があり、ESS や重み分布に関する記述が不足している場合がある。これらの情報は結果の信頼性評価において重要であるため、重み分布を提示し、極端な重みやばらつきの大きい重みに関する問題に注意を払う必要がある。特にアンカーなし比較においては、仮定の強さや未測定因子の影響により、結果の信頼性が低下する可能性がある。これらの課題を克服するためには、仮定の妥当性を慎重に検証し、共変量分布や重み付けモデルの不確実性を適切に評価することが求められる。

る。

以上より製造販売業者が実施した MAIC には、方法論的な限界や外部対照の選択に関する課題、分析手法の透明性の欠如、データの質と評価の制約といった課題がある。具体的には、アンカーなし MAIC の採用による高い不確実性や、単群試験を含むことによる研究デザイン特有のバイアスが挙げられる。また、効果修飾因子や予後因子に関する強い仮定が必要であり、PFS の推計における間接的手法の採用や、PFS と OS の関係の一貫性に関する仮定も課題となる。外部対照として選択された SCHOLAR-1 試験については、一般化可能性の制約や観察研究データの交絡、時代背景の差異による調整困難なバイアスが存在する。さらに、必要な共変量の網羅性に関する不確実性もある。分析手法の透明性が不足している点では、効果修飾因子の選択根拠やその影響度の説明が不十分であり、共変量分布や重み付けに関する詳細情報が欠如している。さらに、外れ値処理に関する説明も不足している。また、データの質と評価に関しては、共変量間の相関に関する情報が不足しており、重み付けモデルの不確実性が十分に考慮されていない。ESS や重み分布に関する記述も不十分である。

これらの課題は分析結果の信頼性に大きな影響を及ぼす可能性があるが、他の標準的な代替手法が存在しないことを考慮すると、これらの限界は受け入れざるを得ない。したがって、公的な分析ではこれらの不確実性を明確に認識した上で、製造販売業者の主張する追加的な有用性が許容可能であると判断した。ただし、これらの情報の不足を考慮し、結果の解釈に際しては、上記の課題を踏まえて慎重に検討することとした。

2.4 追加的有用性に関する評価

公的分析は、製造販売業者の報告書及び公的分析の SR 等に基づいて、分析対象集団における追加的有用性を評価した。その結果を、表 2-4-1 に要約する。

表 2-4-1 評価対象技術の追加的有用性に関する評価

対象集団	抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 2 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した、以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫又は濾胞性リンパ腫：びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫 (Grade 3B)
介入	エプコリタマブ
比較対照	救援化学療法のうち最も安価なもの
アウトカム	OS、PFS
追加的有用性	<input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性が示されている <input type="checkbox"/> 追加的有用性が示されていない <input type="checkbox"/> 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 <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 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 checked="" type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> その他()
追加的有用性を判断した理由	EPCORE NHL-1 試験の個別患者データと SCHOLAR-1 試験の集計データを用いて MAIC 分析を実施した結果、救援化学療法に対するエプコリタマブの OS ハザード比は █████ (95% CI: █████、p █████) と推定され、統計学的に有意に死亡リスクを低下させることが示された。また、MAIC による PFS の推定結果は SCHOLAR-1 試験の OS を上回り、追加的有用性があると判断した。

【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、評価対象技術は比較対照技術に対し

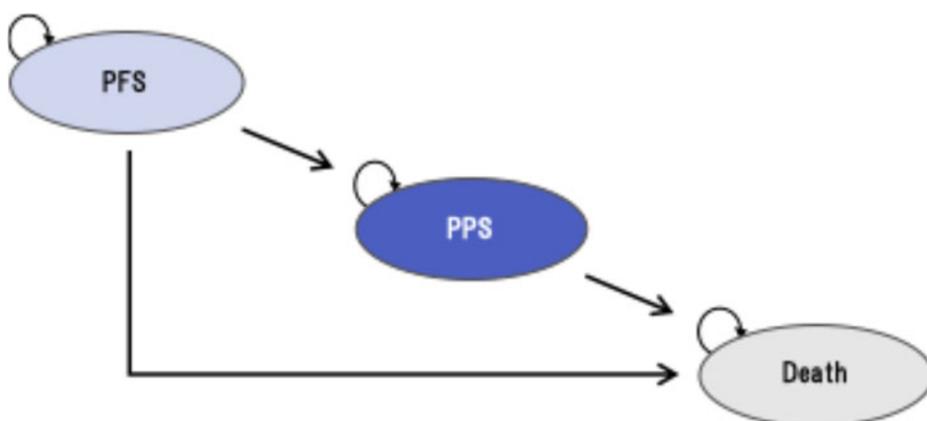
- 追加的有用性が示されているため、費用効果分析が妥当である。
- 追加的有用性が示されていないため、費用最小化分析が妥当である。
- 効果が劣ると考えられたため、費用対効果の分析は実施しない。
- その他()

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 救援化学療法と比較した費用効果分析の概要

製造販売業者は、各分析対象集団においてエプコリタマブは追加的有用性ありと判断し、救援化学療法に対するエプコリタマブ療法の費用効果分析を実施した。費用効果分析においては、PFS、post-progression survival (PPS)、Death の 3 つの健康状態からなる PartSA モデルが用いられた (図 3-1)。救援化学療法の中で最も費用対効果に優れるものとして、より安価な R-ICE 療法が選択されたが、多くの臨床パラメータは EPCORE NHL-1 試験のエプコリタマブ療法群のものが用いられた。1 サイクルは 28 日とし、費用及び効果の推計には半サイクル補正が適用された。割引率は 2%、分析期間は生涯であった。



PFS, progression-free survival; PPS, post-progression survival.

図 3-1 費用効果分析に用いられた PartSA モデル

製造販売業者の PartSA モデルでは、EPCORE NHL-1 試験の患者データを SCHOLAR-1 試験に MAIC を行なうことで抽出した、ESS が ■ 例の OS と PFS に加えて、エプコリタマブ群の費用推計には TTD の Kaplan-Meier (KM) 曲線に基づき、パラメトリックモデルのフィッティングを行った。用いられたパラメトリックモデルは、Exponential、Gamma、Generalized Gamma、Gompertz、Loglogistic、Lognormal、Weibull の 7 つである。AIC が最小のパラメトリックモデルを最も当てはまりが良いものとして基本分析に用いた。基本分析のパラメトリックモデルとして選択されたのは、エプコリタマブ療法群では OS: Generalized Gamma、PFS: Generalized Gamma、TTD : Lognormal で、比較対照群では OS は Generalized Gamma であった。比較対照群の PFS は SCHOLAR-1 試験に PFS の KM 曲線の報告がないことから、MAIC による OS 間の比較で得られたハザード比

をエブコリタマブ群の PFS に適用することで推定した。

製造販売業者の PartSA モデルに用いられた主要な仮定は下記の通りである。

- 比較対照技術の PFS に関する情報が存在しなかったため、本品と比較対照技術の OS のハザード比を本品の PFS に適用することで比較対照技術の PFS を推定した。
- OS の長期推計において、各サイクルの死亡状態への移行確率が日本人の一般死亡率を下回る場合は一般死亡率を適用した。この一般死亡率には標準化死亡比 1.22 を乗じた死亡率を適用した。
- 分析開始から 3 年間 PFS 状態を維持した患者は長期寛解状態を達成したものとみなした。長期寛解状態達成後、QOL 値は一般健常人と同等となり、薬剤費用はかからない。さらに、■年目に全ての患者が治療終了する設定とした。
- PPS 状態における後続治療費用は、PPS 状態への移行時に one-off 費用として移行後 1 サイクル目に計上した。

安全性パラメータは、臨床試験で発生率が 5%以上であったグレード 3 以上の有害事象(貧血、CRS、発熱性好中球減少症、神経毒性 (ICANS)、白血球減少症、好中球減少症、肺炎、発疹、血小板減少症)が対象とされ、発生時の QOL への影響が比較的顕著なグレード 2 以上の CRS 及び ICANS は発生率が 5%未満であっても分析に考慮した。比較対照技術に関しては再発又は難治性の DLBCL 患者に対するポラツズマブベドチンの英国における評価事例の、ベンダムスチン・リツキシマブ (BR)療法における発生率を用いた。

QOL 値は、EPCORE NHL-1 試験で測定された EQ-5D-3L を基に混合効果モデルを用いて、PFS 状態及び PPS 状態における QOL 値はそれぞれ ■■■■■■■■ に設定した。長期寛解状態達成後は一般健常人と同等の QOL 値を設定した。一般健常人の QOL 値には、EQ-5D-5L を用いて QOL 値の日本人標準値を調査した Shiroiwa らの研究で報告されている性年齢別 QOL 値を用いた。さらに、PFS 状態及び PPS 状態の QOL 値には加齢による QOL 値の減少を考慮した。

費用パラメータに関しては、薬剤費用と管理費用、有害事象の治療費用、後続治療費用、及び終末期医療費用を考慮した。管理費用、有害事象の治療費用、終末期医療費用は標準的な診療プロセスに基づき積み上げで算定した。関連する医療資源消費項目と消費量について、専門医 ■名に対するインタビューを行い推定した。

製造販売業者の費用効果分析の基本分析の結果は、表 3-1-1 の通りである。

表 3-1-1 製造販売業者による費用効果分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
エプコリタマブ	6.255	4.885	49,234,483	39,731,857	8,134,251
救済化学療法	1.371		9,502,627		

3.1.2 救済化学療法と比較した費用効果分析に対する見解

3.1.2.1. 生存曲線について

製造販売業者は OS の推計においては、エプコリタマブ群のデータを EPCORE NHL-1 試験から、救済化学療法群のデータを SCHOLAR-1 試験から取得した。これらのデータに対してアンカーのない MAIC を適用し、 Kaplan-Meier 法による生存曲線を推定し、その後 7 種類のパラメトリックモデルを適用して長期推計を実施した。最終的なモデル選択では、赤池情報量基準(AIC)および曲線の視覚的な妥当性を評価基準として、両群ともに Generalized gamma モデルを採用した。しかしながら、アンカーのない MAIC の適用は数々の課題が伴う。特に、仮定の強さや未測定因子の影響を受けやすく、それによって結果の不確実性が高まる可能性がある。製造販売業者が実施した分析においては、効果修飾因子の選択根拠や重み付けモデルの詳細な説明が十分ではなく、これらによって結果の信頼性に対する懸念が生じている。製造販売業者の生存期間の推計結果は、24 ヶ月後の PFS 率が █████%、OS 率が █████%と推計されているが、EPCORE NHL-1 試験の長期追跡データでは PFS 率が 27.8%(95%CI: 20.0-36.2)、OS 率が 44.6%(95%CI: 36.4-52.4)となっており、MAIC 集団に基づく推計が実際の PFS および OS データより高めに推計されていることがわかる[5]。これは SCHOLAR-1 試験を用いた MAIC が過大評価に影響したと考えられ、特に生存期間の過大評価の可能性を考慮して評価を行うこととした。

PFS の推計において、エプコリタマブ群では EPCORE NHL-1 試験のデータを用いた直接推計を実施した。一方、比較対照群では直接的な PFS データが存在しないため、エプコリタマブ群の PFS 推計値に対して OS のハザード比 █████ を適用する間接的手法を採用した。エプコリタマブ群は直接推計されているのに対し、比較対照群は間接的手法に依存しているため、推計結果の信頼性に懸念があり、実際の臨床状況を正確に反映していない可能性がある。この仮定に誤りがある場合、結果に重大な影響を及ぼす可能性がある。さらに、PFS と OS の関係性が一貫しているという前提は、治療法や患者背景の違いにより変動する可能性があり、すべての患者群に適用できるとは限らない。しかしながら、現時点で他に標準的な代替手法が存在しないことから、公的分析では結果に内在する重大な不確実性を認識

した上で、慎重な解釈を行うこととした。

また、Generalized gamma モデルを用いた推計によると、長期寛解を達成したとみなされた患者割合である「cure rate」は、PFS では約 ■割の患者が進行せずに長期寛解する設定となっている一方、OS では約 ■割の患者が長期寛解状態となる生存曲線が採用されている。この不一致は、PFS の段階で長期寛解していない患者の多くが進行後に長期寛解する可能性を示唆しているが、臨床的な観点からその妥当性に疑問が残る。一般的に、この対象集団においては再発または進行した患者の多くが寛解せずに死亡すると考えられるため、PFS の cure rate と OS の cure rate はほぼ同等であるべきである。

3.1.2.2. 長期寛解後の QOL 値の設定について

製造販売業者は、長期寛解状態の患者に対して一般健常者と同等の QOL 値を適用すると仮定した。しかしながら、本分析の対象集団は少なくとも 2 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者であることから、長期寛解状態にある患者であっても、疾患再発のリスクや過去の治療による後遺症の影響が存在するため、必ずしも一般健常者と同等の QOL を維持できない可能性がある。現状の設定では一般集団の QOL 値を基準としているため、疾患特有の QOL 値の変動が適切に反映されておらず、長期寛解患者の QOL を一般健常者と同等とする仮定は楽観的である可能性を否定できない。

3.1.2.3. 治療継続率の設定について

製造販売業者は、治療の継続率に関して次のような設定を行っている。3 年時点で生存している患者が長期寛解を達成し、■年経過時点で一律にエプコリタマブの投与を中止すると仮定している。しかし、EPCORE NHL-1 試験では、治療は毒性の発現または病勢進行が認められるまで継続することが規定されており、3 年経過時点で一律に投与を中止するプロトコルにはなっておらず、同試験のプロトコルと整合性を欠いている。また、■年経過時点で全ての治療が終了するという仮定についても、エプコリタマブの投与をいつまで継続するべきかについての明確な基準は存在していない。さらに、治療中止後に寛解が継続するかどうかについても不明確である。これらの仮定は評価結果に大きな不確実性をもたらしており、結果を過大評価させている可能性がある。特に、エプコリタマブの治療継続による薬剤費総額は結果に大きな影響を与えている。

一方で、三次治療以降の寛解に関する明確なエビデンスが存在しないが、エプコリタマブの治療経過に寛解を想定することは、CR 患者に関してエプコリタマブの長期観察データにおいて示される傾向にあり、一定の妥当性があると考えられる [5]。また、■年で全ての治療を中止するという仮定については、患者が寛解を達成し、ある程度の観察期間後に投与中止の判断がなされることは、臨床的に一定の妥当性が認められる可能性があると考えた。ただし、■年と設定することが適切かどうかについては現時点では十分な判断材料がない。

したがって、治療の継続率に関する設定については、より精緻な分析を行うための利用可能なデータが不足しているため、製造販売業者の設定を受け入れることが現実的な選択肢であると判断した。

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()

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) 長期寛解後の QOL 値の設定について
- b) 生存曲線について

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)

なし

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 長期寛解後の QOL 値の設定について

表 3-4-1 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)
4.1.2 モデルで使用した仮定	41	9 行目

【報告書等の記述】

4.1.2 モデルで使用した仮定

本分析モデルにおいて使用した主な仮定は以下の通りである。

- 比較対照技術の PFS に関する情報が存在しなかったため、本品と比較対照技術の OS のハザード比を本品の PFS に適用することで比較対照技術の PFS を推定した。
- 分析開始から 3 年間 PFS 状態を維持した患者は長期寛解状態を達成したものとみなし、死亡率、QOL 値及び疾患管理費用が改善する設定とした。

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者の分析では、PFS 状態の QOL 値を █████、PPS 状態の QOL 値を █████ と設定し、PFS 状態においては長期寛解後に一般健康成人の QOL 値に達すると仮定している。しかしながら、2 つ以上の治療で無効または再発した DLBCL 患者において、寛解後に一般健康成人と同等の QOL 値に回復するというエビデンスは確認されていない。特に三次治療以降の患者においては、一次・二次治療での身体的負担が蓄積している可能性が高く、寛解後も一定の QOL 低下が継続することが想定される。このため、寛解後の QOL 値については、疾患の状態と治療歴を考慮したより臨床実態に即した設定が適切と考えられたことから、PFS 状態の QOL 値である █████ を当てはめることが妥当と判断した。なお、製造販売業者による Mixture cure model に基づく推計において、この設定が反映されていた。

3.4.2 生存曲線について

表 3-4-2 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)
4.1.2 モデルで使用した仮定	41	9 行目

【報告書等の記述】

4.1.2 モデルで使用した仮定

本分析モデルにおいて使用した主な仮定は以下の通りである。

- 比較対照技術の PFS に関する情報が存在しなかったため、本品と比較対照技術の OS のハザード比を本品の PFS に適用することで比較対照技術の PFS を推定した。
- 分析開始から 3 年間 PFS 状態を維持した患者は長期寛解状態を達成したものとみなし、死亡率、QOL 値及び疾患管理費用が改善する設定とした。

【具体的な再分析の内容】

EPCORE NHL-1 試験のプロトコルでは、治療は毒性または病勢進行まで継続することが規定されている。しかし、3 年経過時点での寛解を仮定することは、試験プロトコルの規定と整合性を欠いているため、実際の経過を正確に反映していない可能性がある。この仮定について、CDA-AMC の評価では 3 年間無増悪で寛解とみなす定義が臨床専門家の意見と一致せず、長期的なアウトカムを過大評価している可能性があるためこの仮定を削除し、SMC の評価でもこの仮定を含めていない。一方、NICE の評価では 3 年間の無増悪で寛解とする仮定が採用されたが、EAG はこの仮定の妥当性に懸念を示し、寛解を削除するシナリオ分析を実施した。公的分析では、三次治療以降の寛解に関する明確なエビデンスが存在しないが、DLBCL の治療経過に寛解を想定することは、臨床的に一定の妥当性があると判断した。

一方で、生存曲線の外挿に 3 年経過時点で一律に長期寛解するという設定は、過度に単純化している可能性がある。エプコリタマブ投与後に一定割合の患者が再発や進行をせずに長期寛解すると仮定されているが、この仮定の妥当性には臨床的見解を踏まえた検討が必要である。特に、PFS において長期寛解していないとされた患者が進行後に長期寛解するというモデルを用いることは、臨床的現実を反映していない可能性が高い。提出された生存曲線では、PFS における cure rate が約 ■ 割である一方、OS における cure rate が約 ■ 割と推計されている。しかし、PFS と OS の cure rate は理論上ほぼ等しくなるべきであり、OS の生存曲線において cure rate の割合が過剰に推計されている可能性がある。この点について、モデルの設定や推計方法を再検討する必要がある。

寛解を考慮する場合、Mixture cure model の適用が選択肢として有用である。このモデルは治療による長期的な寛解の可能性を組み込んだ生存率予測を可能にする手法である。公的分析では、製造販売業者に Mixture cure model による推計を求め、回答として Lognormal 混合モデルに基づく推計結果(エプコリタマブに関する費用対効果評価_分析モデル_第 1.2 版)が提出された。

製造販売業者による Mixture cure model は、MAIC 後の集団における分析が行われた。PFS の推計では、Generalized gamma 混合モデルと Gompertz 混合モデルが収束しなかったため、分析から除外された。一方、Lognormal 混合モデルが AIC およびベイズ情報量基準(BIC)の両方で最良の適合を示し、Exponential 混合モデルと Loglogistic 混合モデルも良好な適合を示した。PFS の cure rate はモデル間で類似しており、 \blacksquare %から \blacksquare %の範囲であることが示された。すべての収束した分布では観察期間中の PFS と同様の傾向が示され、長期予測では、 \blacksquare ヶ月の PFS が \blacksquare %から \blacksquare %、 \blacksquare ヶ月の PFS が \blacksquare %から \blacksquare %の範囲であることが予測された。OS の推計では、PFS で収束しなかった Generalized gamma 混合モデルと Gompertz 混合モデルは分析から除外された。Lognormal 混合モデルおよび指数モデルがそれぞれ AIC と BIC で最良の結果を示した。すべての分布では観察期間中の OS が良好に追跡されたが、Exponential 混合モデルは視覚的に適合性が低いと判断された。予測された長期生存結果の範囲は、モデルの cure rate による影響をあまり受けず、 \blacksquare ヶ月の OS が \blacksquare %から \blacksquare %、 \blacksquare ヶ月の OS が \blacksquare %から \blacksquare %の範囲であることが示された。以上の結果から、モデル選択として PFS および OS の両方において、Lognormal 混合モデルが最適であると判断された。

入手可能なデータに基づき公的分析側で検討した Mixture cure model と照合し、製造販売業者の結果の整合性を確認したことから、この回答結果を基本分析として扱うことが可能であると判断した。Mixture cure model の結果と比較すると、寛解の可能性を組み込んでいない Standard parametric model は OS を大きく推計する傾向を確認した。

一方で、Mixture cure model の解釈には慎重を期す必要がある。まず、OS における寛解は疾患関連の死亡を免れること、PFS における寛解は疾患の進行または疾患関連の死亡を免れることと定義されており、それぞれの定義に基づいて cure rate が推定される。このため、cure rate が一致することを前提とするモデルの解釈には慎重さが求められる。また、SCHOLAR-1 試験の集団にあわせて調整された結果、ESS が \blacksquare と小さく、分布の裾野におけるリスクのある患者数が十分ではないため、cure rate を信頼性高く推定することが難しい状況にある。実際に推定された cure rate は大きく変動し、信頼区間も広いことから、信頼できる推定が困難である可能性が示唆される。さらに、AIC や BIC といった統計量は、モデルが追跡期間の初期にどれだけ適合するか重点を置いており、イベントが少ない分布の裾野の評価には適していない。Mixture cure model では分布の裾野が重要であるため、これらの統計量のみでモデルの適合性を判断することには限界がある。

これらの Mixture cure model の限界を補完するため、他のモデルの検討結果を併用し、総合的に判断することとした。具体的には、Lognormal モデルと AIC 平均化モデルを検討した。製造販売業者はエプコリタマブの OS について、AIC 及び外観上の自然さから Generalized Gamma モデルを選択しているが、AIC の結果は Lognormal モデルの方が高い適合度を示しており、製造販売業者の選択が長期的な予測に最適であるとは言えない。このため、公的分析では Lognormal モデルを用いて検討することとした。また、MAIC 後の IPD に基づくフィッティングには不確実性のリスクが伴い、さらにパラメトリックモデルの選択によって結果が大きく変動するため、単一のモデル選択が常に最適であるとは限らない点を考慮する必要がある。そこで、公的分析では AIC に基づく平均化モデルを検討することとした。AIC に基づく平均化モデルは、複数のモデルの予測を組み合わせることで、本分析のように不確実性が高い場合に単一モデルを使用するよりも統計的に頑健な予測が可能となる[10]。具体的には、各モデルについて AIC の値を算出し、それに基づいてモデルごとの重み付けを行う手法である。この重み付けは各モデルの予測性能を反映しており、より予測精度の高いモデルにより大きな重みが付与される。本分析と同様の DLBCL における評価において、CDA-AMC の再解析を含むチサゲンレクルユーセル(イエスカルタ)の先行事例がある[11,12]。

3.5 3.4 以外に検討が必要な点における再分析の内容

なし

4. 分析結果

4.1 再分析における基本分析の結果

- 費用効果分析(増分費用効果比を算出する)
- 費用最小化分析(効果は同等として費用を比較する)
- 比較対照技術に対し効果が劣ることから費用効果分析は実施しない
- 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(費用効果分析)

表 4-1-1-1 製造販売業者による基本分析の結果(費用効果分析)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
エプコリタマブ	6.255	4.885	49,234,483	39,731,857	8,134,251
救済化学療法	1.371		9,502,627		

表 4-1-1-2 再分析における基本分析の結果(費用効果分析)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
エプコリタマブ	5.333	4.006	50,166,457	40,291,857	10,058,394
救済化学療法	1.327		9,874,600		

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

再分析における修正内容と分析結果に対する影響を表 4-1-2 に要約する。

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	4.885	39,731,857	8,134,251
a	長期寛解後の QOL 値設定変更	4.322	39,731,857	9,192,601
a+b	生存曲線の設定変更	4.006	40,291,857	10,058,394

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

・ MAIC について

アンカーなし MAIC による手法では、共通の対照群がないために交絡因子の調整が不完全となり、未測定因子によるバイアスや効果修飾因子に関する強い仮定が必要となることから、不確実性が生じている。また、SCHOLAR-1 試験を外部対照として使用することで、特定の患者集団による一般化可能性の制限や、観察研究データによる交絡、時代背景の差異による調整困難なバイアスが存在する。さらに、分析手法の透明性においては、効果修飾因子の選択根拠や共変量分布、重み付けに関する情報が不十分である。データの質と評価においても、共変量間の相関情報や重み付けモデルの不確実性、ESS の記述が不足している。これらの要因は治療効果の信頼性に影響を与え、ICER の不確実性を高めているが、代替手法がない現状では、これらの限界を認識した上で結果を解釈する必要がある。

・ 検証的試験について

費用対効果専門組織では、企業または公的分析期間中に現在実施されている検証的試験 (EPCORE DLBCL-1) の結果が得られた場合、その結果を反映した製造販売業者による再提出データに基づき、公的分析を通じた再分析を行うことが示されている。しかし、分析時点では EPCORE DLBCL-1 試験の結果が公表されていないため、利用可能なデータに基づく評価が行われた状況である。将来的に試験結果が公表され、その内容が従来への予測や仮定と大きく異なる場合には、改めてその結果を反映した再分析を行う可能性がある。このような再分析の実施により、エプコリタマブの有効性や安全性に関する新たな知見に基づき、費用対効果の評価がより精緻化されることが見込まれる。

4.2 再分析における感度分析の結果

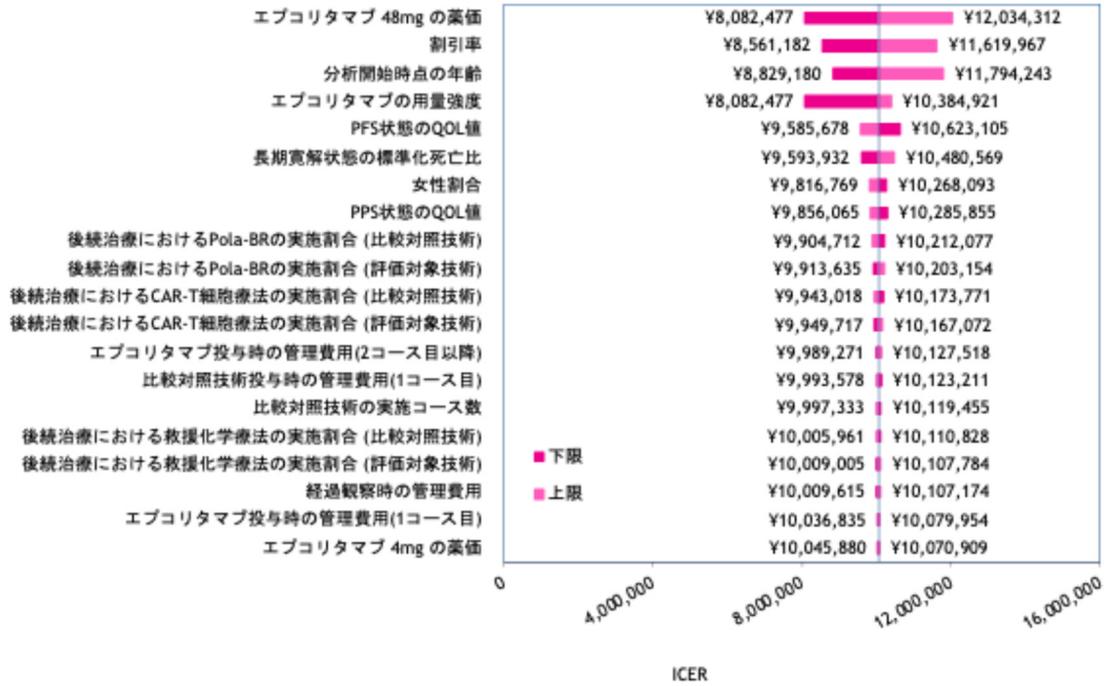
再分析における一元感度分析の結果を示す。

表 4-2 一元論的感度分析の結果

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
エプコリタマブ 48mg の薬価	1,276,290	1,914,436	+/- 20%と仮定	8,082,477	12,034,312
割引率	0%	4%	分析ガイドライン	8,561,182	11,619,967
分析開始時点の年齢	59.5	68.5	95% CI	8,829,180	11,794,243
エプコリタマブの用量強度	■%	■%	+/- 20%と仮定	8,082,477	10,384,921
PFS 状態の QOL 値	■	■	95% CI	10,623,105	9,585,678
長期寛解状態の標準化死亡比	■	■	95% CI	9,593,932	10,480,569
女性割合	■%	■%	95% CI	10,268,093	9,816,769
PPS 状態の QOL 値	■	■	95% CI	10,285,855	9,856,065
後続治療における Pola-BR の実施割合 (比較対照技術)	■%	■%	+/- 20%と仮定	10,212,077	9,904,712
後続治療における Pola-BR の実施割合 (評価対象技術)	■%	■%	+/- 20%と仮定	9,913,635	10,203,154
後続治療における CAR-T 細胞療法の実施割合 (比較対照技術)	■%	■%	+/- 20%と仮定	10,173,771	9,943,018
後続治療における CAR-T 細胞療法の実施割合 (評価対象技術)	■%	■%	+/- 20%と仮定	9,949,717	10,167,072
エプコリタマブ投与時の管理費用(2 コース目以降)	66,316	99,474	+/- 20%と仮定	9,989,271	10,127,518
比較対照技術投与時の管理費用(1 コース目)	1,038,573	1,557,860	+/- 20%と仮定	10,123,211	9,993,578

比較対照技術の実施コース数	■	■	+/- 20%と仮定	10,119,455	9,997,333
後続治療における救援化学療法の実施割合（比較対照技術）	■%	■%	+/- 20%と仮定	10,110,828	10,005,961
後続治療における救援化学療法の実施割合（評価対象技術）	■%	■%	+/- 20%と仮定	10,009,005	10,107,784
経過観察時の管理費用	13,531	20,296	+/- 20%と仮定	10,009,615	10,107,174
エプコリタマブ投与時の管理費用(1 コース目)	345,451	518,176	+/- 20%と仮定	10,036,835	10,079,954
エプコリタマブ 4mg の薬価	110,179	165,269	+/- 20%と仮定	10,045,880	10,070,909

図 4-2 一元論的感度分析のトルネード図



4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果

4.3.1 専門組織の指示に基づくシナリオ分析

費用対効果専門組織によってポラツズマブベドチン併用ベンダムスチン・リツキシマブ療法を比較対照技術とした場合の感度分析の実施が指示されているためこれを行なった。製造販売業者はエプコリタマブと Pola-BR 療法の効果は同等とみなし、費用最小化分析を実施した。また、分析モデル構造及びその他のパラメータは基本分析と同様の条件とし、後続治療費用及び有害事象の治療費用は分析に考慮しなかったが、この条件は概ね適切であると判断した。費用最小化分析の結果を表 4-3-1 に要約する。

表 4-3-1 Pola-BR 療法を比較対照技術とした費用最小化分析の結果

	評価対象技術	比較対照技術	費用の差
評価対象技術又は比較対照技術の薬剤費用及び管理費用 (円)	33,800,438	8,526,341	25,274,097
経過観察時の管理費用 (円)	198,368	326,982	-128,614
終末期医療費用 (円)	767,350	767,350	0
合計 (円)	34,766,156	9,620,673	25,145,483

4.3.2 生存曲線のモデルを変更した場合のシナリオ分析

公的分析では、生存曲線について Mixture Cure Model を基本的な分析手法として採用したが、その限界や不確実性を補完するため、生存曲線を Lognormal モデルや AIC 平均化モデルに変更した結果を合わせて検討した。生存曲線モデルおよび寛解後の効用値設定を変更した場合の結果を表 4-3-2-1、表 4-3-2-2 に要約する。複数のモデルを検討した結果は、極端な乖離がみられなかったことから、公的分析では、寛解の可能性を考慮した長期的な治療効果の評価として Mixture cure model の結果は妥当性が高いと判断した。

表 4-3-2-1 エプコリタマブの OS の推計に Lognormal モデルを用いたシナリオ分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
エプコリタマブ	4.850	3.519	48,730,194	39,089,825	11,108,558
救済化学療法	1.331		9,640,368		

表 4-3-2-2 OS, PFS の推計に AIC 平均化モデルを用いたシナリオ分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
エプコリタマブ	4.657	3.515	49,524,499	39,864,817	11,340,614
救済化学療法	1.142		9,659,682		

4.4 分析結果の解釈

表 4-4 分析結果の解釈

分析対象集団	抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 2 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した、以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫又は濾胞性リンパ腫：びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫 (Grade 3B)
比較対照技術	救済化学療法のうち最も安価なもの (R-ICE 療法)
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"/> ドミナント <input type="checkbox"/> 効果が同等、かつ費用が削減 <input type="checkbox"/> 効果が同等、かつ費用が同等 <input type="checkbox"/> 200 万円/QALY 未満 <input type="checkbox"/> 200 万円/QALY 以上 500 万円/QALY 未満 (200 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満) <input checked="" type="checkbox"/> 500 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満 (750 万円/QALY 以上 1,125 万円/QALY 未満) <input type="checkbox"/> 750 万円/QALY 以上 1,000 万円/QALY 未満 (1,125 万円/QALY 以上 1,500 万円/QALY 未満) <input type="checkbox"/> 1,000 万円/QALY 以上 (1,500 万円/QALY 以上) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が増加 <input type="checkbox"/> その他()
そのように判断した理由	費用効果分析による再分析の結果、エプコリタマブは R-ICE 療法と比較して ICER が 10,058,394 円/QALY であることが示されたため。

4.5 価格調整率の重み

該当なし

5. 参考文献

- [1] NICE. Overview | Epcoritamab for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic treatments | Guidance | NICE. National Institute for Health and Clinical Excellence 2024. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta954> (accessed January 8, 2025).
- [2] SMC. Epcoritamab (tepinkly). Scottish Medicines Consortium 2024. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/epcoritamab-tepinkly-smc2632-full/> (accessed January 8, 2025).
- [3] HAS. TEPKINLY (epcoritamab) - Lymphome diffus à grande cellule B (LDGCB). Haute Autorité de Santé 2024. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3501630/fr/tepinkly-epcoritamab-lymphome-diffus-a-grande-cellule-b-ldgcb (accessed January 10, 2025).
- [4] CDA-AMC. epcoritamab. Canada's Drug Agency 2024. <https://www.cda-amc.ca/epcoritamab> (accessed January 8, 2025).
- [5] Thieblemont C, Karimi YH, Ghesquieres H, Cheah CY, Clausen MR, Cunningham D, et al. Epcoritamab in relapsed/refractory large B-cell lymphoma: 2-year follow-up from the pivotal EPCORE NHL-1 trial. *Leukemia* 2024;38:2653–62. <https://doi.org/10.1038/s41375-024-02410-8>.
- [6] Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, Cheah CY, Clausen MR, Cunningham D, et al. Epcoritamab, a novel, subcutaneous CD3xCD20 bispecific T-cell-engaging antibody, in relapsed or refractory large B-cell lymphoma: Dose expansion in a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2023;41:2238–47. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01725>.
- [7] Rosenthal A, Munoz J, Jun M, Wang T, Mutebi A, Wang A, et al. Comparisons of treatment outcomes of epcoritamab versus chemoimmunotherapy, polatuzumab-based regimens, tafasitamab-based regimens, or chimeric antigen receptor T-cell therapy, in third-line or later relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *J Hematol Oncol* 2024;17:69. <https://doi.org/10.1186/s13045-024-01594-x>.
- [8] Izutsu K, Kumode T, Yuda J, Nagai H, Mishima Y, Suehiro Y, et al. Subcutaneous epcoritamab monotherapy in Japanese adults with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Sci* 2023;114:4643–53. <https://doi.org/10.1111/cas.15996>.

- [9] Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017;130:1800–8. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-769620>.
- [10] Jackson CH, Thompson SG, Sharples LD. Accounting for uncertainty in health economic decision models by using model averaging. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc* 2009;172:383–404. <https://doi.org/10.1111/j.1467-985X.2008.00573.x>.
- [11] op0538-tisagenlecleucel-economic-report-DLBCL-jan2019. CADTH OPTIMAL USE REPORT 2019. <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pdf/car-t/op0538-tisagenlecleucel-economic-report-DLBCL-jan2019.pdf> (accessed January 15, 2025).
- [12] Ribera Santasusana JM, de Andrés Saldaña A, García-Muñoz N, Gostkorzewicz J, Martínez Llinàs D, Díaz de Heredia C. Cost-effectiveness analysis of tisagenlecleucel in the treatment of relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults in Spain. *Clinicoecon Outcomes Res* 2020;12:253–64. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S241880>.