

Cost-effectiveness evaluation of efgartigimod for generalized myasthenia gravis

Kensuke Moriwaki^{1,2)}, Yasuhiro Morii³⁾, Kotomi Sakai¹⁾, Yuki Takumoto³⁾, Kosuke Morimoto^{1,4)}, Munenobu Kashiwa^{1,5)}, Satomi Kojima¹⁾, Takeru Shirowa³⁾, Kojiro Shimosuma^{1,2)}, Takashi Fukuda³⁾

¹⁾ Comprehensive Unit for Health Economic Evidence Review and Decision Support (CHEERS), Research Organization of Science and Technology, Ritsumeikan University

²⁾ Division of Health Policy and Management, Department of Biomedical Sciences, College of Life Sciences, Ritsumeikan University

³⁾ Center for Outcomes Research and Economic Evaluation, National Institute of Public Health

⁴⁾ Department of Health Informatics, School of Public Health, Kyoto University Graduate School of Medicine

⁵⁾ Faculty of Pharmacy, Institute of Medical Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University

全身型重症筋無力症に対するエフガ ルチギモドの費用対効果評価

森脇 健介^{1,2)}, 森井 康博³⁾, 堺 琴美¹⁾, 宅本 悠希³⁾,
森本 航輔^{1,4)}, 柏 宗伸^{1,5)}, 小嶋 智美¹⁾, 白岩 健³⁾,
下妻 晃二郎^{1,2)}, 福田 敬³⁾

1) 立命館大学 総合科学技術研究機構 医療経済評価・意思決定支援ユニット (CHEERS)

2) 立命館大学 生命科学部 生命医科学科 医療政策・管理学研究室

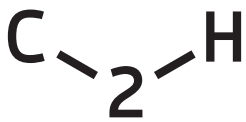
3) 国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター

4) 京都大学大学院 医学研究科 健康情報学

5) 金沢大学 医薬保健研究域薬学系

目次

Abstract	6
抄録	7
略語表	8
0. 分析枠組み	9
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	12
1.3 公的分析における参考事項	12
1.4 その他の海外医療技術評価機関の報告における参考事項	13
2. 追加的有用性の評価	13
2.1 公的分析におけるシステムティックレビュー	13
2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション	13
2.1.2 実施の流れ	14
2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準	14
2.1.4 使用したデータベース	14
2.1.5 使用した検索式	15
2.1.6 検索結果	15
2.1.7 臨床試験の概要	16
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	18
【製造販売業者の提出資料（システムティックレビュー）に対するレビュー結果】	18
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	18
2.3.1 製造販売業者による追加的有用性評価	18
2.3.2 公的分析におけるレビュー結果	19
2.3.3 公的分析による再分析	19
2.4 追加的有用性の有無に関する評価	20
【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】	22
3. 費用対効果の評価	22
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	22
3.1.1 製造販売業者の実施した費用効果分析の概要	22
3.1.2 費用対効果評価の結果	25



3.1.3 製造販売業者の実施した費用効果分析に対する見解	25
3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無	28
3.3 実施が必要な再分析の概要	28
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）	28
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）	28
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	29
3.4.1 モデル構造と遷移確率	29
【具体的な再分析の内容】	31
3.4.2 エフガルチギモドの薬剤費用	34
【具体的な再分析の内容】	35
3.5 3.4 以外に検討が必要な点における再分析の内容	36
3.5.1 薬剤費以外の医療費	36
【具体的な再分析の内容】	36
3.5.2 生産性損失の扱い	37
【具体的な再分析の内容】	37
3.5.3 抗アセチルコリン受容体抗体の陰性集団の費用最小化分析	38
【具体的な再分析の内容】	38
4. 分析結果	39
4.1 再分析における基本分析の結果	39
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	39
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	40
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	40
4.2 再分析における感度分析の結果	41
4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果	42
4.3.1 3次治療の実施割合に関するシナリオ分析	42
4.3.2 費用対効果評価専門組織の指示に基づくシナリオ分析	43
4.3.2.1 製造販売業者によるシナリオ分析の概要	43
4.3.2.2 公的分析によるレビュー結果	45
4.4 分析結果の解釈	47
4.5 価格調整率の重み	47
5. 参考文献	48
6. 参考資料	49

6.1 NDB 解析	49
6.1.1 NDB による統計解析のプロトコル（基本分析）	49
6.1.2 NDB 解析の結果：	52
6.2 モデル上の単純ミス等の修正	52

Abstract

The Academic Technology Assessment Group (ATAG) reviewed a report on the additional benefits and cost-effectiveness of efgartigimod in patients with generalized myasthenia gravis submitted by the manufacturer (Argenx Japan K.K). In the analysis scope determined by the Expert Committee of Cost-Effectiveness Evaluation (ECCEE), the populations are acetylcholine receptor antibody-positive and antibody-negative generalized myasthenia gravis (gMG) patients, respectively, and the comparators are prednisolone ± immunosuppressive drug ± acetylcholinesterase inhibitor. This report summarizes the results of the review and the re-analysis by the ATAG. To evaluate the additional benefits of efgartigimod, the manufacturer evaluated the additional benefits of efgartigimod alfa for all patients with gMG population without complying with the scope. Based on the results of the Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) responder rate (defined as a score improvement rate of ≥ 3 from the baseline) and the Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living (MG-ADL) responder rates (defined as a score improvement rate of ≥ 2 from the baseline) for all patients considered in the ADAPT trial, a randomized controlled trial for efgartigimod, the manufacturer concluded that efgartigimod had additional benefits in the whole gMG population. The ATAG considered that the evaluation should be conducted according to the scope; therefore, evaluated the additional benefits for each population based on the results of the ADAPT trial. For the acetylcholine receptor antibody-positive population, the QMG and MG-ADL responder rates were significantly higher for efgartigimod alfa; therefore, the ATAG concluded that efgartigimod alfa had additional benefits. However, as the sample of antibody-negative patients was small and the results had high uncertainty, it concluded that it could not be judged from the currently available evidence that efgartigimod had additional benefits for the acetylcholine receptor antibody-negative population. For the acetylcholine receptor antibody-positive population, the ATAG assessed the cost-effectiveness analysis that the manufacturer conducted. The manufacturer used a Markov model, which had the health states of efgartigimod alfa or the comparator as first-line treatment, intravenous immunoglobulin or plasma exchange as second-line treatment, eculizumab as third-line treatment, and the best supportive care. In the re-analysis by the ATAG, the rates of patients using eculizumab, drug cost, costs related to efgartigimod, and the assumption to include productivity loss were revised. Regarding the acetylcholine receptor antibody-negative population, cost-minimization analysis was performed for the one-month treatment costs. For the acetylcholine receptor antibody-positive population, efgartigimod incurred an additional cost of JPY26,531,123 and 0.238QALY, and the ICER was JPY111,660,260/QALY. For the acetylcholine receptor antibody-negative population, efgartigimod increased costs by JPY1,268,110.

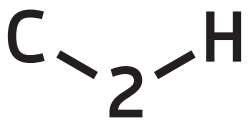
keywords: efgartigimod, myasthenia gravis, cost-effectiveness analysis, health technology assessment

抄録

公的分析は、エフガルチギモドの製造販売業者（アルジェニクスジャパン株式会社）より提出されたエフガルチギモドの追加的有用性及び経済評価に関する報告についてレビューを行った。費用対効果評価専門組織で決定された分析枠組みでは、分析対象集団は抗アセチルコリン受容体抗体陽性および陰性の全身型重症筋無力症、比較対照技術はプレドニゾロン±免疫抑制剤±アセチルコリンエステラーゼ阻害薬と設定された。本報告書ではその結果と、公的分析が実施した再分析の内容を要約している。追加的有用性の評価に際して、製造販売業者は設定された分析枠組み通りに評価を実施せず、分析対象集団全体に対して評価を行った。エフガルチギモドの Pivotal 試験である ADAPT 試験の全体集団において、エフガルチギモド群で初回サイクルにおける MG-ADL(Myasthenia Gravis-activities of Daily Living) レスポンド (MG-ADL スコアが ベースラインより 2 ポイント以上改善した患者の割合) 割合等がプラセボ群と比較して有意に高かったことから、製造販売業者はエフガルチギモドが追加的有用性を有すると判断した。公的分析は決定された分析枠組みにしたがって、抗アセチルコリン受容体抗体陽性の集団と陰性の集団に分けて評価を実施し、陽性集団については ADAPT 試験の初回サイクルにおける MG-ADL レスポンド割合および QMG(Quantitative Myasthenia Gravis) レスポンド割合 (QMG スコアがベースラインより 3 ポイント以上改善した患者の割合) がエフガルチギモド群で有意に高かったことから、エフガルチギモドは追加的有用性を有すると判断した。その一方で、陰性集団については同試験における症例数が限られており、得られた結果が不確実性の大きなものであることなどの理由から、現時点ではエフガルチギモドが比較対照技術に対して追加的有用性を有すると判断することは困難であると考えた。

抗アセチルコリン受容体抗体陽性の集団については追加的有用性を有すると判断されたため、公的分析は製造販売業者が実施した費用効果分析の内容について精査した。製造販売業者は、1 次治療の評価対象技術および比較対照技術、2 次治療の免疫グロブリン静注療法および血漿交換療法、および 3 次治療のエクリズマブ (分析対象集団 (a) のみ)、および Best supportive care の健康状態からなるマルコフモデルを用いて分析を行った。公的分析では、製造販売業者の分析にはエクリズマブを使用する患者割合が過大に設定されていること、モデルにおける健康状態の定義づけ、エフガルチギモドの薬剤費用の設定、生産性損失を基本分析に含めていること、および評価対象技術と比較対照技術の投与方法の違いによる関連医療費が含まれていないことについて課題があると考え、それらの点について再分析を行った。また、抗アセチルコリン受容体抗体陰性の集団については追加的有用性を有するとは判断できないと評価されたため、1 か月間の治療費用についての費用最小化分析を行った。基本分析の結果、陽性集団について、エフガルチギモドは 26,531,123 円の増分費用と 0.238QALY の増分効果が生じ、ICER が 111,660,260 円/QALY であることを示した。また、陰性集団について、エフガルチギモドは 1,268,110 円の費用増加であった。以上より、公的分析の結果は、本邦における公的医療の立場において、比較対照技術に対してエフガルチギモドの抗アセチルコリン受容体抗体陽性の ICER が 1,000 万円/QALY 以上の区間に属し、陰性集団においてはエフガルチギモドが費用増加となる可能性が高いことを示唆した。

キーワード：エフガルチギモド、重症筋無力症、費用効果分析、医療技術評価



略語表

略語	正式表記
ASMR	Amelioration du Service Médical Rendu
BSC	Best Supportive Care
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
EMA	European Medicines Agency
FDA	U.S. Food and Drug Administration
HAS	Haute Autorité de Santé
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
IgG	Immunoglobulin G
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVIg	Intravenous Immunoglobulin
MG	Myasthenia Gravis
MG-ADL	Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living
MSAC	Medical Services Advisory Committee
NDB	National Data Base(レセプト情報・特定健診等情報データベース)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PLEX	Plasma Exchange
QALY	Quality-Adjusted Life Year
RCT	Randomized Controlled Trial
SE	Standard Error
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis
QOL	Quality of life
SMC	Scottish Medicines Agency
SMR	Service Médical Rendu
SR	Systematic Review
95% CI	95% Confidence Interval
(米国の)ICER	Institute for Clinical and Economic Review

0. 分析枠組み

本公的分析における対象品目名は、「エフガルチギモド アルファ (遺伝子組み換え)」(ウィフガート点滴静注 400 mg)で、製造販売業者名はアルジェニクスジャパン株式会社である。エフガルチギモドは「全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る)」について保険適用となっており、2022年4月13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。収載当初の市場規模は377億円で、費用対効果評価の区分はH1(市場規模が100億円以上)に該当する。エフガルチギモドに係る分析枠組みは、2022年8月26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 (複数可)	ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない以下の集団 (a)抗アセチルコリン受容体抗体陽性の全身型重症筋無力症 (b)抗アセチルコリン受容体抗体陰性の全身型重症筋無力症
分析対象集団を選定した理由 (適宜記載)	エフガルチギモドの Pivotal 試験から、抗アセチルコリン受容体抗体の陽性及び陰性に依りて、エフガルチギモドの治療成績が異なる可能性があるため。分析対象集団を分割する必要があると想定される。
比較対照技術名	分析対象集団(a)及び(b)それぞれに対して、以下を比較対照技術とする。 プレドニゾロン±免疫抑制剤±アセチルコリンエステラーゼ阻害薬
比較対照技術を選定した理由	•重症筋無力症の診療ガイドライン 2022 (日本神経学会)の記載等及び臨床専門家への質問を踏まえると、エフガルチギモドは上記の比較対照技術へ上乗せ、あるいは免疫グロブリン療法や血漿交換の代替として用いられることが想定される。 •Pivotal試験における比較対照技術を考慮すると、上記のプレドニゾロン±免疫抑制剤±アセチルコリンエステラーゼ阻害薬をエフガルチギモドの比較対照技術とすることが適当と考える。
「公的医療の立場」以外の分析の有無	有 (その詳細:介護費用、生産性損失、介護者の生産性損失) 無
効果指標としてQALY以外を使用する場合、その指標と理由	(該当せず)
その他	感度分析として以下の分析を実施する。 (a)免疫グロブリン療法・血漿交換等、(b)エクリズマブをそれぞれ比較対照とする感度分析について分析可能性に関する検討も含めて実施する。

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フガルチギモドの評価状況を調査し、製造販売業者による報告と比較した[1]。諸外国における評価の概要は表1-1-1~1-1-5に要約される。

表 1-1-1 主要国における評価の一覧表

国名	機関名	評価結果	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	・推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に:)/ その他() ・評価ステータス: 最終ガイダンス/ドラフト/ <u>その他</u> (評価中:(2022年3月3日にEfgartigimod Alfaの臨床的及び費用対効果評価に向けたスコープ検討のためのワークショップが開催された))	左記に同じ
	SMC	・推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に:)/ <u>その他</u> (評価中)	左記に同じ
フランス	HAS	・ SMR: ・ ASMR: I/II/III/IV/V ・ 効率性評価: あり(主なICERの値:)/評価中/ <u>未実施</u>	・ SMR: Important ▶ 抗アセチルコリン受容体抗体陽性患者に対する、第一選択の免疫抑制剤を含む標準療法に上乘せしでの使用 Insufficient ▶ 販売承認された適応症に該当する上記以外の患者 ・ ASMR: I/II/III/ <u>IV</u> /V ・ 効率性評価: あり(主なICERの値:)/評価中/ <u>未実施</u> [2022年12月]
ドイツ	IQWiG	・ Major/Considerable/Minor/Unquantifiable/No additional benefit/ <u>未実施</u>	左記に同じ
カナダ	CADTH	・ 推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に:)/ <u>その他</u> (2023年5月に書類提出予定)	評価中
オーストラリア	PBAC	・ 推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に:)/ <u>その他</u> (未実施)	左記に同じ

表 1-1-2 各国における費用対効果評価実施の有無

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/なし/ <u>評価中</u> (ドラフトあり/ <u>なし</u>)/不明	左記に同じ
	SMC	あり/なし/ <u>評価中</u> /不明	左記に同じ
フランス	HAS	あり/ <u>なし</u> /評価中/不明	左記に同じ
カナダ	CADTH	あり/ <u>なし</u> /評価中/不明	評価中
オーストラリア	PBAC	あり/ <u>なし</u> /評価中/不明	左記に同じ

表 1-1-3 イギリス(NICE)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	イギリス	
機関名	NICE	
評価結果のURLなど	https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10986	
評価対象技術	エフガルチギモド アルファ	左記に同じ
評価結果	評価中(2022年3月3日にEfgartigimod Alfaの臨床的及び費用対効果評価に向けたスコープ検討のためのワークショップが開催された)	左記に同じ
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	該当なし	左記に同じ
評価対象疾患	報告なし	Final scopeでは、抗アセチルコリン受容体抗体陽性の成人全身型MG患者とされている。
使用方法(※)	報告なし	左記に同じ
比較対照	報告なし	Final scopeでは、ステロイドや免疫抑制療法を含む、エフガルチギモドを使用しない確立された臨床管理(免疫グロブリンの静注や血漿交換の有無は問わない)とされている。
主要な増分費用効果比の値	該当なし	左記に同じ

表 1-1-4 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/efgartigimod-alfa-vyvgart-full-smc2561/	
評価対象技術	エフガルチギモド アルファ	左記に同じ
評価結果	評価中	左記に同じ
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	報告なし	左記に同じ
評価対象疾患	報告なし	抗アセチルコリン受容体抗体陽性の成人重症筋無力症患者に対する標準治療への追加治療としての評価が想定されている。
使用方法(※)	報告なし	左記に同じ
比較対照	報告なし	左記に同じ
主要な増分費用効果比の値	報告なし	左記に同じ

表 1-1-5 カナダ(CADTH)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	カナダ	
機関名	CADTH	
評価結果のURLなど	https://www.cadth.ca/efgartigimod-alfa	
評価対象技術	エフガルチギモド アルファ	左記に同じ
評価結果	報告なし (2023年5月に書類提出予定)	評価中 (2023年5月10日に提出書類が受理された)
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	報告なし	左記に同じ
評価対象疾患	報告なし	製造販売業者は、抗アセチルコリン受容体抗体陽性の成人全身型MG患者の治療薬としてエフガルチギモドの償還を要求している。
使用方法(※)	報告なし	左記に同じ
比較対照	報告なし	左記に同じ
主要な増分費用効果比の値	報告なし	左記に同じ

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、製造販売業者による報告書の提出後である2022年12月にHASによる評価結果が公表されていたため、公的分析ではこの情報を追加した[2]。

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>

- ・評価進行中のため詳細な結果は公表されていないが、Final scopeにおける評価対象集団は、抗アセチルコリン受容体抗体陽性の成人全身型MG患者に限定されており、抗アセチルコリン受容体抗体陰性の患者は評価対象集団に含まれていない。

<SMC>

- ・評価進行中のため詳細な結果は公表されていないが、対象は抗アセチルコリン受容体抗体陽性の成人全身型MG患者に限定されており、抗アセチルコリン受容体抗体陰性の患者は含まれていない。

<CADTH>

- ・評価進行中のため詳細な結果は公表されていないが、対象は抗アセチルコリン受容体抗体陽性の成人全身型MG患者とされており、抗アセチルコリン受容体抗体陰性の患者は含まれていない。

<HAS[2]>

- ・症状が残存する抗アセチルコリン受容体抗体陽性の成人全身型重症筋無力症患者において、第一選択の免疫抑制剤を含む標準治療に上乗せして使用する場合にのみ償還される。
- ・現在のデータでは、リツキシマブや抗C5治療薬(エクリズマブ、ラブリズマブ)との比較データがないため、これらと比較したエフガルチギモドの順位付けは不可能である。
- ・製造販売業者のエビデンスに対して、以下の事項が指摘された。
 - MG-ADLスコアの減少に対する長期的な効果の継続については頑健なデータがないため、エビデンスが不足している。
 - 短期的な安全性プロファイル(追跡期間中央値21週間)において、上気道感染や尿路感染症といった感染症系の有害事象が見られた。
 - 長期安全性データが限定的である。(延長試験において24カ月以上追跡された患者は28%のみ)

1.4 その他の海外医療技術評価機関の報告における参考事項

<EMA[3]>

- ・(1)サンプルサイズの不足や定義された主要評価項目を考慮すると、抗アセチルコリン受容体抗体陰性集団における有効性を評価するための検出力が不足していること、(2)陰性集団が多様な患者を包含しているため異質性が大きいこと、および(3)MG-ADLスコアにおいてプラセボと比較して有益であるという明確なエビデンスが無いことから、適応症は抗アセチルコリン受容体抗体陽性の患者に限定されている。

<FDA[4]>

- ・ADAPT試験の結果から抗アセチルコリン受容体抗体陽性集団については有効性が確立していると解釈され、陽性集団については適応が付与されているものの、陰性集団については適応がない。

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

全身型MGにおけるエフガルチギモドの追加的有用性を検討するために、RCTを対象としたSRを実施した。

2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション

公的分析が設定したリサーチクエスションを、表2-1-1-1に示す。

表2-1-1-1 公的分析によるシステマティックレビューのリーサーチクエスチョン

項目	内容
対象集団	全身型重症筋無力症
介入	エフガルチギモド
比較対照	プレドニゾロン±免疫抑制剤±アセチルコリンエステラーゼ阻害薬
アウトカム	有効性(MG-ADL、QMGスコアに関連したアウトカム)・安全性
研究デザイン	RCT
文献検索期間	2023年2月3日まで

2.1.2 実施の流れ

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、2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2-1-3-1 適格基準

	組み入れ基準	除外基準
対象集団	全身型重症筋無力症	—
介入	エフガルチギモド アルファ	—
比較対照	プレドニゾロン±免疫抑制剤±アセチルコリンエステラーゼ阻害薬	—
アウトカム	有効性(MG-ADL、QMGスコアに関連したアウトカム)・安全性	—
研究デザイン	RCT	左記以外
文献の種類	原著論文	左記以外
言語	英語・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/Embase Preprints、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

SR の検索式を以下の表2-1-5-1~2-1-5-4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	"Myasthenia Gravis"[MH] OR "myasthenia gravis"[TIAB] OR "muscle gravis"[TIAB:~6] OR "goldflam"[-TIAB]	20,477
#2	"efgartigimod alfa"[NM] OR "efgartigimod"[TIAB] OR "vyvgart"[TIAB] OR "argx 113"[TIAB]	47
#3	#1 AND #2	32

表2-1-5-2 Embase/ Embase Preprintsに対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
#1	(EMB.EXACT.EXPLODE("myasthenia gravis")) OR ab("myasthenia gravis") OR ab(goldflam)	30,724
#2	(EMB.EXACT.EXPLODE("efgartigimod alfa")) OR ab(efgartigimod) OR ab(vyvgart) OR ab("argx 113") OR ab("argx-113")	161
#3	S2 AND S1	111

表2-1-5-3 CENTRALに対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
#1	MeSH descriptor: [Myasthenia Gravis] explode all trees	273
#2	("myasthenia gravis"):ti,ab,kw OR (muscle near/6 gravis):ti,ab,kw OR (goldflam):ti,ab,kw	780
#3	#1 OR #2	793
#4	(efgartigimod):ti,ab,kw OR (vyvgart):ti,ab,kw OR ("argx 113"):ti,ab,kw OR ("argx-113"):ti,ab,kw	82
#5	#3 AND #4	45

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	重症筋無力症/TH or 筋無力/TA or "myasthenia gravis"/TA or goldflam/TA or ゴルドフラム/TA	13,343
#2	Efgartigimod Alfa/TH or "efgartigimod"/TA or ウィフガート/TA or エフガルチギモド/TA	14
#3	#1 and #2	8

2.1.6 検索結果

SRの結果、全身型重症筋無力症を対象としたRCTの原著論文は3件特定された。うち、1件は第2相試験[5]で、残り2件は第3相試験であるADAPT試験に関連するもの (ADAPT試験 1件[6]、ADAPT試験におけるQOLデータの報告 1件[7]であった (図2-1-6-1)。

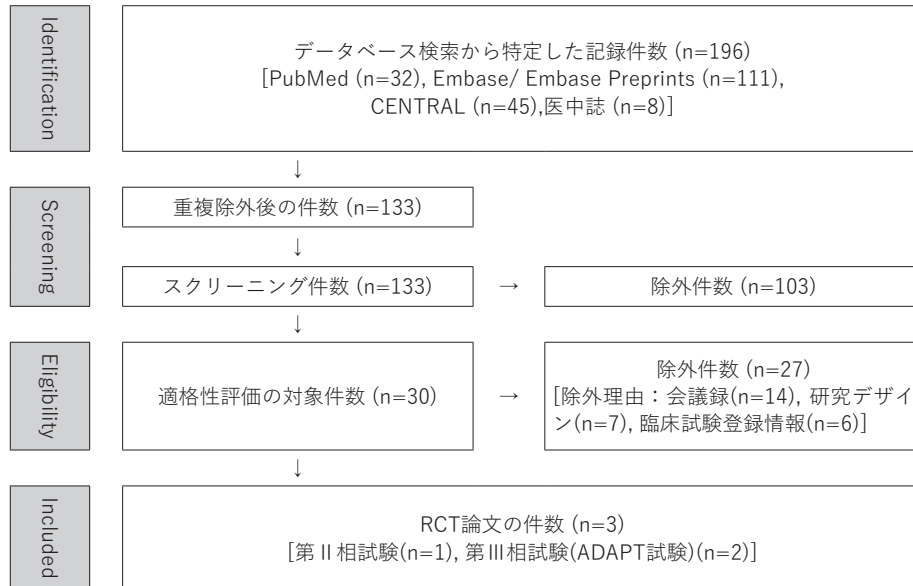


図2-1-6-1 フローチャート

2.1.7 臨床試験の概要

SRで特定された臨床試験のうち主要エビデンスであるADAPT試験について、試験概要を表2-1-7-1に要約する[6]。

表2-1-7-1 臨床試験 (ADAPT) の概要

試験名	ADAPT
書誌情報	Howard JF Jr, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, Murai H, Bilinska M, Shakarishvili R, Smilowski M, Guglietta A, Ulrichs P, Vangeneugden T, Utsugisawa K, Verschuuren J, Mantegazza R; ADAPT Investigator Study Group. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Neurol.</i> 2021 Jul;20(7):526-536.
臨床試験登録情報	NCT03669588
試験を実施した場所	15カ国:日本、ヨーロッパ、北アメリカ
試験の登録期間	2018年8月～2020年4月
対象集団	18歳以上の全身型重症筋無力症患者
適格基準	(1)Myasthenia Gravis Foundation of America class II to IV (2)MG-ADLが5点以上(>50%が眼症状以外) (3)スクリーニング前と試験期間中に、プレドニゾン、その他の免疫抑制剤、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬のうち少なくとも1種類を使用し、用量が安定している
主な除外基準	(1)スクリーニングの前6ヶ月間にリツキシマブまたはエクリズマブで治療を行った (2)スクリーニングの1ヶ月以内に胸腺摘出術を受けた (3)スクリーニングの1ヶ月以内にIVIgまたはPLEXを受けた (4)IgGの値が6g/L未満 (5)妊婦 など
介入方法の詳細	エフガルチギモド10mg/kgを1週間ごとに4回使用(1サイクル)。サイクル後5週間はフォローアップ期として、次のサイクルのウィフガートの投与はできない。次のサイクル投与は定義した臨床症状に合致した場合に開始することとされた。
比較対照の詳細	プラセボ
試験デザイン	第III相、多施設共同、無作為化比較試験
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	抗アセチルコリン受容体抗体陽性患者における初回サイクルでのMG-ADLスコアのレスポンス(1サイクルの最終投与後1週間以内に少なくとも2点の減少、かつそれが少なくとも4週持続)の割合
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 抗アセチルコリン受容体抗体陽性患者におけるQMGスコアのレスポンス割合(1サイクルの最終投与後1週間以内に少なくとも3点の減少、かつそれが少なくとも4週持続する) 全体集団(抗アセチルコリン受容体抗体陽性と陰性)における1サイクル目でのMG-ADLレスポンス 抗アセチルコリン受容体抗体陽性患者において、126日までにMG-ADLスコアにおいて臨床的に意味のある改善を示した患者の時間の割合 抗アセチルコリン受容体抗体陽性患者において、28日目(サイクル1における最終投与の1週間後)から、臨床的に意味のある改善がなくなるまでの時間 抗アセチルコリン受容体抗体陽性患者において、1サイクル目において早期にMG-ADLレスポンス(2週目までに2点以上減少)となった患者の割合
有効性	<ul style="list-style-type: none"> 抗アセチルコリン受容体抗体陽性患者において、エフガルチギモド群(68%)はプラセボ群(30%)と比較して有意にMG-ADLレスポンスが多かった(OR 4.95、95%CI 2.11–11.53, p<0.0001)。 抗アセチルコリン受容体抗体陽性患者において、エフガルチギモド群(63%)はプラセボ群(14%)と比較して有意にQMGレスポンスが多かった(OR 10.84、95%CI 4.18–31.20, p<0.0001)。
安全性	<ul style="list-style-type: none"> 試験期間中に両群において死亡はなし 有害事象はエフガルチギモド群で77%、プラセボ群で84%であった。 重篤な有害事象は、エフガルチギモド群で5%、プラセボ群で8%であった。
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

2.2 製造販売業者によるシステマティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概要

<製造販売業者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、クリニカルクエスチョンに合致する試験は第III相臨床試験であるADAPT試験しか存在しないため、SRを実施しなかったと報告した。しかしながら、分析ガイドラインに従えば、SRを実施しなかったことは妥当とはみなせない。一方で、製造販売業者は感度分析においては、間接比較等を実施するためにエフガルチギモド、IVIg、PLEX、およびエクリズマブを包括的に検索式に含めたSRを実施したことを報告している。

<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>

製造販売業者が感度分析のために実施したSRの結果、エフガルチギモドの臨床試験は第II相試験および第III相であるADAPT試験の2件が特定された。公的分析によるSRにおいても、これら2件の臨床試験が特定された[5, 6]。加えて、ADAPT試験における健康関連QOLの結果に関する論文が特定された[7]。製造販売業者は基本分析でSRを実施しておらず検討プロセスとしては妥当ではないが、結果としてクリニカルクエスチョンに合致するRCTはADAPT試験のみであったため、追加的有用性の評価に必要な論文は特定されていると考えられた。

【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必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必要な文献が欠けている。
- その他(製造販売業者は基本分析においてSRを実施しておらず検討プロセスとしては妥当ではないが、追加的有用性の評価に必要な論文は特定されている)

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、追加的有用性評価を専門組織で決定された2つの分析対象集団(抗アセチルコリン受容体抗体陽性と陰性)に対して実施せず、全体集団として評価を行った。その理由として、ADAPT試験に含まれた抗アセチルコリン受容体抗体陰性患者のサンプルサイズが非常に限定的で、群間の差を検出するための検出力が十分でないため、全体集団として評価することが妥当であると報告した。

製造販売業者は、対象集団を抗アセチルコリン受容体抗体陽性と陰性をともに含む全体集団、介入

をエフガルチギモド、比較対照を経口ステロイド±免疫抑制剤±アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、アウトカムをベースラインからのMG-ADLあるいはQMGスコアの改善と設定し、全体集団においてエフガルチギモドが追加的有用性を有すると主張した。その根拠はアウトカムについて統計的に有意な差が認められたこととされている。しかし、製造販売業者の報告書中には、製造販売業者がアウトカムとして設定した全体集団における「QMGスコアの改善」に関する記載はなく、なにをもって追加的有用性の判断を行ったのかが把握できなかった。

2.3.2 公的分析におけるレビュー結果

(1)分析枠組みとして設定された分析対象集団における評価

製造販売業者は、抗アセチルコリン受容体抗体陽性と陰性をともに含む全体集団のみについて追加的有用性の評価を行った。しかしながら、これらの結果は専門組織で決定された分析枠組みと合致しないことから、同陽性と陰性の各集団におけるデータをもとに追加的有用性の評価を行うことが必要である。

(2)追加的有用性評価のアウトカム

製造販売業者は、追加的有用性の有無に関する評価において、アウトカムをベースラインからのMG-ADLあるいはQMGスコアの改善と設定しているが、追加的有用性の根拠となった統計量等について具体的な記載がなされていないため、この点について精査する必要がある。

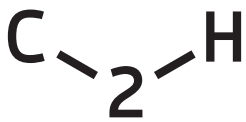
2.3.3 公的分析による再分析

公的分析では分析対象集団(a)(b)についての追加的有用性評価にあたり、ADAPT試験の抗アセチルコリン受容体抗体陽性集団と陰性集団のそれぞれのデータを用いることとした。また、アウトカムはそれぞれの集団について初回サイクルにおけるMG-ADLレスポンスの割合またはQMGレスポンスの割合を中心に評価を行うこととした。これらのアウトカムに着目した理由は、以下の通りである。

- (1) ADAPT試験の主要評価項目が、抗アセチルコリン受容体抗体陽性集団における初回サイクルのMG-ADLレスポンスの割合であること
- (2) ADAPT試験の副次評価項目として抗アセチルコリン受容体抗体陽性集団における初回サイクルのQMGレスポンスの割合が含まれていること
- (3) ADAPT試験の陰性集団においては、初回サイクルのMG-ADLレスポンスの割合と初回サイクルのQMGレスポンスの割合が探索的な評価項目として設定されていること

分析対象集団 (a) 抗アセチルコリン受容体抗体陽性患者

ADAPT試験の抗アセチルコリン受容体抗体陽性の試験結果によると、初回サイクルのMG-ADL



レスポンドアの割合はエフガルチギモド群がプラセボに対して統計学的に有意に高かった[エフガルチギモド群44/65(68%)、プラセボ群19/64(30%)、OR=4.95(95%CI :2.21-11.53)][6]。また、同集団において、初回サイクルのQMGレスポンドアの割合はエフガルチギモド アルファ群がプラセボ群に対して統計学的に有意に高かった[エフガルチギモド群41/65(63%)、プラセボ群9/64(14%)、OR=10.84(95%CI 4.18-31.20)] [6]。

公的分析は、上記の結果をもって分析対象集団 (a)について、エフガルチギモドは比較対照技術に対して追加的有用性を有すると判断した。

分析対象集団 (b) 抗アセチルコリン受容体抗体陰性患者

ADAPT試験の抗アセチルコリン受容体抗体陰性の試験結果によると、初回サイクルのMG-ADLレスポンドアの割合はエフガルチギモド群で13/19(68.4%)、プラセボ群で12/19(63.2%)であった[6]。また、初回サイクルのQMGレスポンドアの割合はエフガルチギモド群10/19(53%)、プラセボ群7/19(36.8%)であった。

この結果について公的分析は、ADAPT試験における主要評価項目は抗アセチルコリン受容体抗体陽性集団におけるものであり、陰性集団は評価対象に含まれていないこと、陰性集団のサンプル数は限られており、得られた結果が不確実性の大きなものであること、当該試験に基づき米・欧においてはそもそも陰性集団に対して薬事承認を得ていないこと(※)、製造販売業者が陰性集団に対する追加的有用性評価に関する見解を提出していないことなどから、現時点ではエフガルチギモドが比較対照技術に対して追加的有用性を有すると判断することは困難である。今後のエビデンスの集積等により治療成績等がさらに明確になれば、必要に応じて再評価等を検討するかもしれない。

(※) 1.3や1.4に記載した通り、諸外国における審査機関あるいは医療技術評価機関において、本剤の適応症や償還は分析対象集団 (a)に相当する抗アセチルコリン受容体抗体陽性の患者に限定されている。

2.4 追加的有用性の有無に関する評価

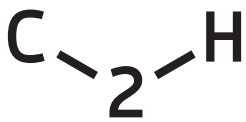
公的分析による追加的有用性評価の結果を、表2-4-1および2-4-2に要約する。

表2-4-1 エフガルチギモド アルファの追加的有用性に関する評価(分析対象集団 (a) 抗アセチルコリン受容体抗体陽性集団)

対象集団	ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない抗アセチルコリン受容体抗体陽性の全身型重症筋無力症
介入	エフガルチギモド
比較対照	プレドニゾン±免疫抑制剤±アセチルコリンエステラーゼ阻害薬
アウトカム	初回サイクルにおけるMG-ADLレスポンスの割合 初回サイクルにおけるQMGレスポンスの割合
追加的有用性の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性あり <input type="checkbox"/> 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」 <input type="checkbox"/> その他()
判断の根拠となったデータ	<input type="checkbox"/> RCTのメタアナリシス <input checked="" 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 type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> その他()
追加的有用性の有無を判断した理由	<ul style="list-style-type: none"> 製造販売業者は、抗アセチルコリン受容体抗体陽性と陰性を含む全体集団についてのみ評価を行っており、分析枠組みに従っていない。 ADAPT試験の抗アセチルコリン受容体抗体陽性の試験結果によると、初回サイクルのMG-ADLレスポンスの割合はエフガルチギモド群がプラセボに対して統計学的に有意に高かった[エフガルチギモド群 44/65(68%)、プラセボ群 19/64(30%)、OR=4.95(95%CI :2.21-11.53)]。また、初回サイクルのQMGレスポンスの割合はエフガルチギモド群がプラセボに対して統計学的に有意に高かった[エフガルチギモド群 41/65(63%)、プラセボ群 9/64(14%)、OR=10.84(95%CI 4.18-31.20)]。 公的分析は、上記の結果をもって分析対象集団 (a)について、エフガルチギモドは比較対照技術に対して追加的有用性を有すると判断した。

表2-4-2 エフガルチギモドの追加的有用性に関する評価 (分析対象集団(b) 抗アセチルコリン受容体抗体陰性集団)

対象集団	ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない抗アセチルコリン受容体抗体陰性の全身型重症筋無力症
介入	エフガルチギモド
比較対照	プレドニゾン±免疫抑制剤±アセチルコリンエステラーゼ阻害薬
アウトカム	初回サイクルにおけるMG-ADLレスポンスの割合 初回サイクルにおけるQMGレスポンスの割合
追加的有用性の有無	<input type="checkbox"/> 追加的有用性あり <input checked="" type="checkbox"/> 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」 <input type="checkbox"/> その他()
判断の根拠となったデータ	<input type="checkbox"/> RCTのメタアナリシス <input checked="" 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 type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> その他()
追加的有用性の有無を判断した理由	<ul style="list-style-type: none"> 製造販売業者は、抗アセチルコリン受容体抗体陽性と陰性を含む全体集団について評価を行っており、分析枠組みに従っていない。 ADAPT試験の抗アセチルコリン受容体抗体陰性の試験結果によると、初回サイクルのMG-ADLレスポンスの割合はエフガルチギモド群で 13/19(68.4%)、プラセボ群で 12/19(63.2%)であった。また、初回サイクルのQMGレスポンスの割合はエフガルチギモド群 10/19(53%)、プラセボ群 7/19(36.8%)であった。 ADAPT試験における主要評価項目は抗アセチルコリン受容体抗体陽性集団におけるものであり、陰性集団は評価対象に含まれていないこと、陰性集団のサンプル数は限られており、得られた結果が不確実性の大きなものであること、当該試験に基づき米・欧においてはそもそも陰性集団に対して薬事承認を得ていないこと、製造販売業者が陰性集団に対する追加的有用性評価に関する見解を提出していないことなどを鑑みて、現時点ではエフガルチギモドが比較対照技術に対して追加的有用性を有すると判断することは困難である。 今後のエビデンスの集積等により治療成績等がさらに明確になれば、必要に応じて再評価等を検討するかもしれない。



【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】

分析対象集団(a) 抗アセチルコリン受容体抗体陽性集団

- 追加的有用性を有すると考えられたため、費用効果分析が妥当である。
- 追加的有用性を有すると判断できないため、費用最小化分析が妥当である。
- その他()

分析対象集団(b) 抗アセチルコリン受容体抗体陰性集団

- 追加的有用性を有すると考えられたため、費用効果分析が妥当である。
- 追加的有用性を有すると判断できないため、費用最小化分析が妥当である。
- その他(現時点で、追加的有用性を有すると判断することは困難であり、費用最小化分析を実施することが妥当であるが、意思決定の参考として費用効果分析も実施する)

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

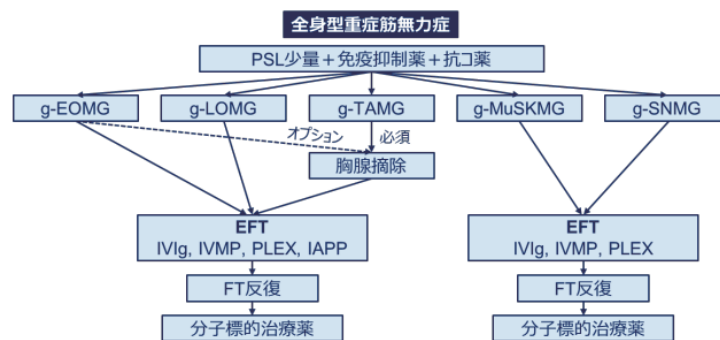
3.1.1 製造販売業者の実施した費用効果分析の概要

製造販売業者は、追加的有用性の評価とは異なり、費用対効果の評価においては陽性集団と陰性集団それぞれについて費用効果分析を実施した。費用効果分析で使用されたモデルは図3-1-1-1に示される。

図3-1-1-1 費用効果分析のモデル構造(製造販売業者の報告書より)

1st treatment: 評価対象技術群ではエフガルチギモド、比較対照技術群では経口治療
 2nd treatment: IVIg/PLEX
 3rd treatment: 分子標的薬 (エクリズマブ)

製造販売業者の分析では、■■■■の状態から構成されるマルコフモデルが使用された。本モデルは、■■■■米国ICERの分析モデルでは、1次治療で奏効しなかった患者は治療を中止してBSCに移行するとされたが、日本の診療ガイドラインでは経口治療が奏効しなかった場合にはIVIg/PLEX等による治療、その後に分子標的薬を選択するフローが示されており(図3-1-1-2)、本モデルでは2次治療としてのIVIg/PLEX、及び3次治療としてのエクリズマブを考慮できるように健康状態が拡張されている。



抗コ薬: 抗コリンエステラーゼ薬, PSL: プレドニゾン, IVMP: メチルプレドニゾン静脈内投与,
 EFT: 早期速効性治療, IVIg: 免疫グロブリン静注療法, PLEX: 血漿交換, IAPP: 免疫吸着療法,
 FT: 速効性治療

図3-1-1-2 全身型重症筋無力症の治療アルゴリズム (「重症筋無力症/ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン 2022」を基に製造販売業者が作成)

仮想コホート患者は [REDACTED] の状態からシミュレーションを開始し、臨床試験で報告されたQMGスコアベースの奏効の判定(後述)に従って28日を1サイクルとして状態間を遷移することとされた。 [REDACTED]

奏効は、治療開始サイクルにおけるQMGスコアの3ポイント以上の改善をもって定義された。その場合は奏効状態である [REDACTED] の状態に遷移し、3ポイント未満の場合、非奏効として1次治療を中止し [REDACTED] の状態に遷移することとされた。

2次治療以降も同様に遷移し、3次治療で治療効果が得られなかった場合はBSCに移行することとなっている。各治療における奏効率は、ADAPT試験等の各次治療の臨床試験で報告されたQMGスコアの分布やQMGスコア変化量の集計値をもとにQMGスコア変化量を推計し、QMGスコアの変化量が3.0以上の者を奏効、3.0未満の者を非奏効とすることで設定されたが、本手法については研究結果を正確に再現しないといった限界点を製造販売業者は認めている。

各健康状態のQOL値は、QMGスコアからEQ-5D-5Lで測定された効用値へのマッピングアルゴリズムを用いて推定され、治療ラインや受けている治療の状態に応じて異なる値が設定された。なお、米国ICERの評価でもQOL値の推定にあたり、同様のアプローチが採用されていた[8]。医療費については標準的な治療シナリオを設定し、薬価基準と診療報酬点数表等のソースを用いて推定された。

製造販売業者が用いたモデル分析における主な仮定は以下の通りである。

- 治療の奏効と非奏効は当該治療の初サイクルにおいて判定される
- 各治療が奏効しない患者は当該治療を中止して、次サイクルからは非奏効の患者全員が次のラインの治療を開始する
- 各治療が奏効と判定された場合でも、サイクルごとに一定の割合の患者が当該治療を中止し、次サイクルからは中止した患者全員が次のラインの治療を開始する
- 各治療の有効性と安全性は一定であり、時間経過とともに減弱しない
- 治療間で死亡率に差はない

3.1.2 費用対効果評価の結果

製造販売業者による基本分析の結果は以下の表3-1-2-1および3-1-2-2の通りであった。

表3-1-2-1 製造販売業者による対象集団(a) 抗アセチルコリン受容体抗体陽性集団における費用効果分析の基本分析の結果

	効果(QALY)	増分効果(QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER(円/QALY)
エフガルチギモド群	1.194	0.147	42,309,374	- 13,589,964	Dominant
経口治療群	1.047		55,899,338		

表3-1-2-2 製造販売業者による対象集団(b) 抗アセチルコリン受容体抗体陰性集団における費用効果分析の基本分析の結果

	効果(QALY)	増分効果(QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER(円/QALY)
エフガルチギモド群	1.113	0.137	23,054,064	14,633,890	106,686,798
経口治療群	0.976		8,420,174		

3.1.3 製造販売業者の実施した費用効果分析に対する見解

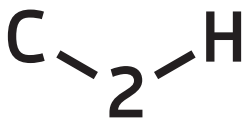
< 分析モデルの構造 >

分析モデルの健康状態の定義

- 製造販売業者の分析モデル(図3-1-1-1)では、各治療について奏効および非奏効の健康状態が設定され、それぞれに対応するQOL値等のパラメータが仮定されている。同モデルでは、各治療の初サイクル
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]では全員が非奏効である設定となっている。しかしながら、これらの健康状態の患者、つまり初サイクルの治療を受けた患者には奏効者と非奏効者が混在するため、これらの健康状態のQOL値等パラメータについて非奏効者のものを用いた製造販売業者の設定は妥当ではない。

治療に関する臨床実態とモデルでの推計値の乖離

- 製造販売業者のモデルでは、各ラインの治療を開始して非奏効(すなわちQMGスコアの改善が3.0未満)であった場合、次のサイクルからは非奏効の患者全員が当該治療を中止し、次のラインの治療を開始する仮定を採用している(図3-1-1-1)。そのため製造販売業者のモデルによる推計では、経口治療群の約74%の患者が第2サイクル(≒2か月目)にIVIg/PLEXによる治療を開始し、さらに約34%の患者は、IVIg/PLEXに非奏効と判定され、第3サイクル(≒3か月目)にエクリズマブによる3次治療を開始することになる(図3-1-3-1の紫色および緑色部分の最終サイクル(26サイクル目)を参照)。結果として製造販売業者の分析では、分析期間の2年間に於いて経口治療群の約90%が3次治療であるエクリズマブの投与を受けると設定となっている。
- なお、ADAPT試験で組み入れ対象となったのは「スクリーニング前からベースライン治療を一定の用量で安定して継続している」患者である。



- この点について臨床専門家の意見聴取により、IVIg/PLEXの治療効果が不十分な場合、患者の重症度や治療目標の設定等によってはエクリズマブの使用が検討されるが、その頻度は必ずしも高くないとのことであった。また、仮に奏効しなくても、治療により状態が安定している患者(例えば変化量がゼロなど)の治療を即時に打ち切るという設定は、非現実的であるとの指摘も受けた。
- 実際に、NDBを用いた公的分析による検討によると、エクリズマブの使用頻度は製造販売業者の仮定と比べて非常に少ない可能性が示唆された。これらのことから2次治療に対して奏効しない患者の全てが、次サイクルにエクリズマブによる3次治療を受けるという製造販売業者の設定した仮定は不適切であり、より実態に即した設定を行う必要がある。
- なお、エクリズマブは非常に高額な治療法であることから、製造販売業者がエクリズマブ治療を受ける患者を過剰に推計していることが、費用対効果の結果を過大推計している大きな原因(キードライバー)となっている。

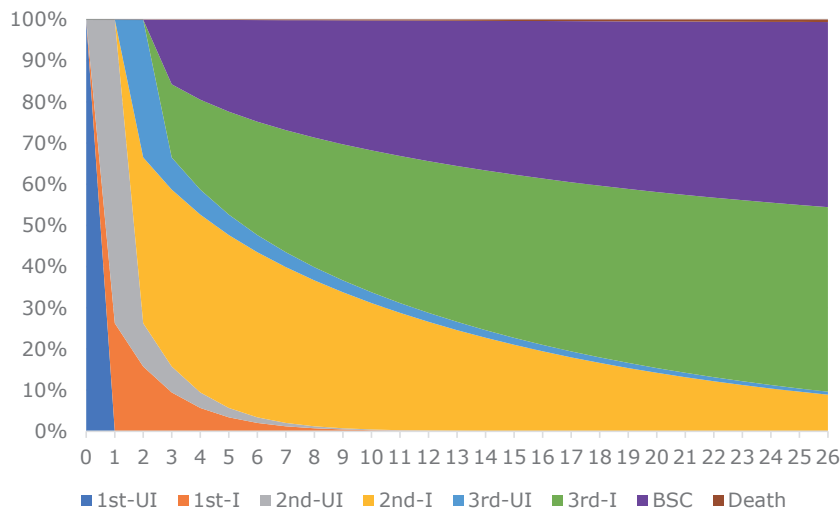


図 3-1-3-1 製造販売業者モデルの経口治療群のコホートトレース

< エフガルチギモドの薬剤費 >

- 製造販売業者の分析においてエフガルチギモドの薬剤費用は、臨床試験のデータをもとに患者1人当たりの年間平均投与サイクル数が 回であるという仮定を置き、同薬剤の サイクル分の費用を本分析の1年(≒ サイクル)に相当する で除した値である が、1サイクルごとに発生するように設定されていた。
- 上記の仮定に基づくと、1年間に サイクル実施した場合の年間薬剤費は15,160,081円(=)であり、この額のエフガルチギモドの薬剤費が発生している必要があるが、製造販売業者のモデルによる1年目のエフガルチギモド治療の薬剤費の発生額は10,994,669円であった。

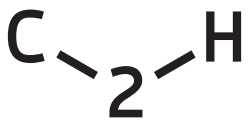
-
- この点について、製造販売業者のモデルによれば非奏効と判断された場合エフガルチギモド治療は即時に中止されるが、それらの患者が考慮されていないため、エフガルチギモドの薬剤費は単純に過少推計されている。(同データはADAPTおよびその延長試験であるADAPT+試験においてエフガルチギモドが投与された集団を対象としたものであり、同集団には中止者が存在する。設定されたサイクル数は中止患者も含めた平均のサイクル数である必要がある)

< 薬剤費以外の治療費用 >

- 評価対象技術の投与方法は点滴静注である一方で比較対照技術は経口投与される薬剤であるが、製造販売業者のモデルではエフガルチギモドおよび経口薬の治療の実施に伴う薬剤費以外の医療費が考慮されていなかった。
- このことは単純な誤りである。分析ガイドラインの10.2より、原則として評価対象技術の関連医療費を含める必要があること[10]から、関連の費用項目を精査する必要がある。

< 生産性損失の扱い >

- 製造販売業者は、基本分析において生産性損失を含めた分析を実施した。製造販売業者モデルでは、奏効状態および非奏効状態においてそれぞれ一定の確率で入院イベントあるいはクリーゼイベントが発生すると仮定している。そして各イベントでは、それぞれ■日、■日の入院が発生すると仮定し、それらの日数と賃金構造基本統計調査から算出した日給との積をとって、各治療群の生産性損失を計上した。
- 費用対効果評価のガイドラインの11.4によると「生産性損失を含めた分析を行う場合、基本分析に加え、追加的分析として実施することができる。」とされており、基本分析に生産性損失を含めることは適切ではない[10]。
- 加えて、同ガイドラインによると、生産性の損失の範囲としては、「アウトカムの改善(病態の改善や生存期間の延長等)を通じて間接的に生じるもの」は含めないこととし、入院期間の短縮など医療技術に直接起因するもののみを含めることを原則としている[10]。
- 製造販売業者が推計した生産性損失は、病態の改善を介した間接的な生産性損失に該当するものと考えられ、必ずしも妥当ではない。そのため、基本分析以外においても当該費用項目を含めないことが適切である。



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) モデルの構造と遷移確率

a-1: 健康状態の定義

a-2: 2次治療中止後の3次治療への遷移 (分析対象集団 (a) 抗アセチルコリン受容体抗体陽性集団)

b) エフガルチギモドの薬剤費用

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)

c) 1次治療における薬剤費以外の医療費

d) 生産性損失の扱い

e) 抗アセチルコリン受容体抗体陰性集団の費用最小化分析 (分析対象集団 (b) 抗アセチルコリン受容体抗体陰性集団)

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 モデル構造と遷移確率

表3-4-1-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.1.1 費用対効果の算出方法	P20	図表 11
4.2 分析で使用するパラメータ	P23-24	図表 13 遷移確率(AChR+)
4.2.1 有効性・安全性等のパラメータの詳細	P28	図表 20. 1 サイクルあたりのイベント発生率
製造販売業者分析モデル「(C2H向け)_MG_CEA_model_v1.3_保護解除版 2」	分析ファイルシート「Parameter」	製造販売業者分析モデルB44～C45およびB70～I71

【報告書等の記述】

本分析に用いた費用対効果評価モデル構造は、図表 11 に示す通り、8つの状態を持つマルコフモデルである。

このモデルは我々の知る限りにおいて最も新しい、重症筋無力症の分子標的薬治療の費用対効果を評価するモデルである。1次治療で奏効しなかった患者は治療を中止してBSCに移行すると仮定されていたが、図表 3 に示すようにガイドラインでは経口治療が奏効しなかった場合には2次治療として速効性治療(IVIg/PLEX)を行い、最後に分子標的薬を選択することが示されている。そこで、本分析のモデルでは2次治療及び3次治療を考慮できるようモデルを拡張した。

図表 13. 遷移確率 (AChR+)

変数名		値	SE	設定根拠
Efgartigimod	非改善→非改善 (初回サイクル)	■	—	■
	非改善→改善 (初回サイクル)		—	
	改善→非改善 (2 サイクル目以降)		—	
経口治療	非改善→非改善 (初回サイクル)		—	
	非改善→改善 (初回サイクル)		—	
	改善→非改善 (2 サイクル目以降)		—	
IVIg	非改善→非改善 (初回サイクル)		—	
	非改善→改善 (初回サイクル)		—	
	改善→非改善 (2 サイクル目以降)		—	
PLEX	非改善→非改善 (初回サイクル)		—	
	非改善→改善 (初回サイクル)		—	
	改善→非改善 (2 サイクル目以降)		—	
Eculizumab	非改善→非改善 (初回サイクル)	—		
	非改善→改善 (初回サイクル)	—		
	改善→非改善 (2 サイクル目以降)	—		

※2次治療から3次治療への移行確率は、表中のIVIgとPLEXの値を■の比で加重平均した値が設定された

製造販売業者モデルのAE発生確率の設定

Event Rate		
	Hospitalization	Emergency Care
UnImproved	■	■
Improved	■	■

製造販売業者モデルのQOL値の設定

Utility variability	Baseline						
	1st ■	1st ■	2nd ■	2nd ■	3rd ■	3rd ■	BSC ■
Control	■	■	■	■	■	■	■
Efgartigimod	■	■	■	■	■	■	■

【具体的な再分析の内容】

公的分析では、分析対象集団 (a)(b)についてそれぞれ図3-4-1-1、図3-4-1-2に示すモデル構造を用いた再分析を実施した。同モデルの構造は簡略化して記載しているが、製造販売業者の設定と同様に、各治療の1サイクル目では奏効および非奏効の判定を行い、同2サイクル目以降では一定の確率で治療を中止する構造である。モデル構造については、患者の遷移に関しては下記のa-1およびa-2に記載した点を除いては製造販売業者の設定と異ならず、遷移確率に関してもa-1およびa-2に記載した点を除いては異なる。

a-1: 健康状態の定義

- 製造販売業者の分析モデルでは、各治療の初サイクル(モデル上ではそれぞれ [redacted] [redacted] [redacted] が相当) について、非奏効者のQOL値および入院イベント発生率が設定されていた。しかしながら、各治療の初サイクルの患者は全員が非奏効者であるわけではなく、奏効者と非奏効者が混在する。
- したがって公的分析では、これらの健康状態のQOL値および入院イベントリスク、緊急クリーゼイベントリスクの発生率について、製造販売業者の設定に基づき各治療における奏効と非奏効患者の値をそれぞれの割合で重みづけしたものをを用いた (表3-4-1-1および表3-4-1-2)。
- なお、上記の健康状態は奏効と非奏効者の双方を含むため、非奏効状態と呼ぶことは適切でない。したがって、公的分析のモデルにおいては、奏効や非奏効という言葉健康状態の定義に用いず、図3-4-1-1および図3-4-1-2の通りに健康状態の名前を使用した。

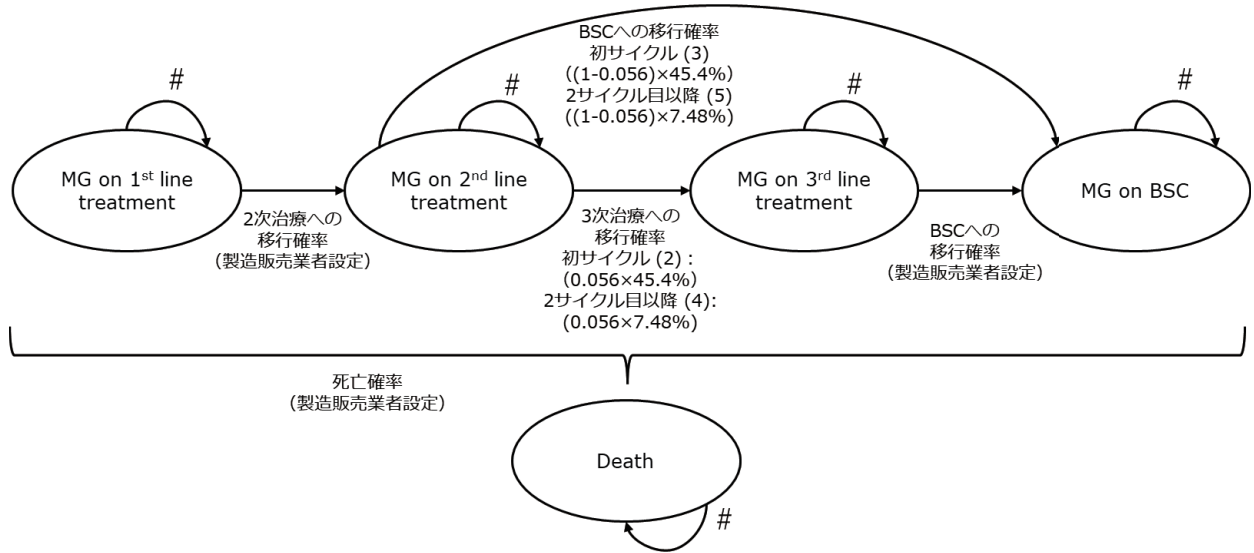


図3-4-1-1 公的分析による再分析のモデル構造 (a) 抗アセチルコリン抗体陽性集団

#=(1-その他の確率の和)であり、かつ製造販売業者の設定から変更なし
 ※図中の (2)~(5)は、表3-4-1-3に対応

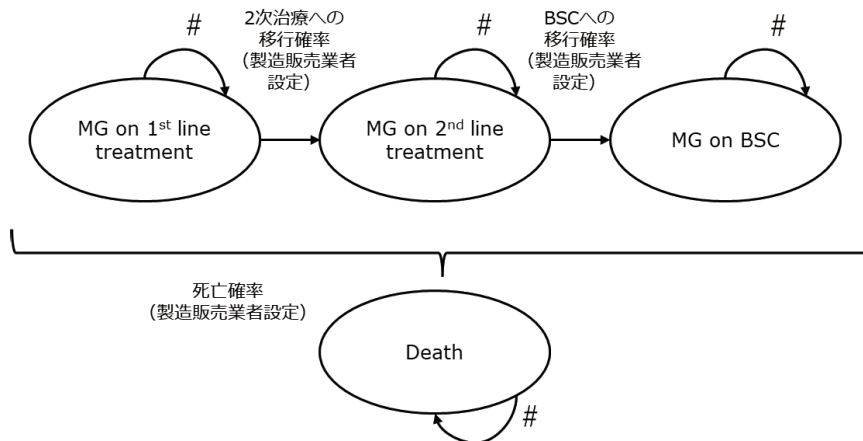


図3-4-1-2 公的分析による再分析のモデル構造 (b) 抗アセチルコリン抗体陰性集団
 (費用効果分析を実施する場合)

#=(1-その他の確率の和)であり、かつ製造販売業者の設定から変更なし

表3-4-1-1 QOL値とイベントリスク(分析対象集団 (a) 抗アセチルコリン受容体抗体陽性集団)

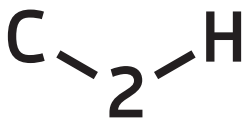
パラメータ	治療	健康状態						BSC
		1st line Initial	1st line Subsequent	2nd line Initial	2nd line Subsequent	3rd line Initial	3rd line Subsequent	
QOL値	エフガルチギモド群	0.607	■	0.521	■	0.521	■	■
	経口治療群	0.480	■	0.516	■	0.516	■	■
入院イベントリスク	エフガルチギモド群	2.58%	■	3.69%	■	3.78%	■	■
	経口治療群	5.53%	■	3.69%	■	3.78%	■	■
緊急クリーゼイベントリスク	エフガルチギモド群	1.56%	■	2.35%	■	2.42%	■	■
	経口治療群	3.67%	■	2.35%	■	2.42%	■	■

表3-4-1-2 QOL値とイベントリスク(分析対象集団 (b) 抗アセチルコリン受容体抗体陰性集団) (費用効果分析を実施する場合)

パラメータ	治療	健康状態				BSC
		1st line Initial	1st line Subsequent	2nd line Initial	2nd line Subsequent	
QOL値	エフガルチギモド群	0.571	■	0.521	■	■
	経口治療群	0.485	■	0.516	■	■
入院イベントリスク	エフガルチギモド群	3.79%	■	3.69%	■	■
	経口治療群	4.83%	■	3.69%	■	■
緊急クリーゼイベントリスク	エフガルチギモド群	2.43%	■	2.35%	■	■
	経口治療群	3.17%	■	2.35%	■	■

a-2: 2次治療中止後の3次治療への遷移 (分析対象集団 (a) 抗アセチルコリン受容体抗体陽性集団)

- 製造販売業者のモデルでは、各ラインの治療を開始して非奏効であった場合、次のサイクルからは非奏効の患者全員が当該治療を中止して次ラインの治療を開始すると仮定している。3.1.2に記載した通り、結果として製造販売業者の分析では、分析期間の2年間に於いて経口治療群の約90%が3次治療であるエクリズマブの治療を受けることになっている。実診療ではIVIg/PLEXの治療効果が不十分な場合、患者の重症度や治療目標の設定等に依存してエクリズマブの使用が検討されるが、その頻度は必ずしも高くないことが臨床専門家の意見聴取により確認されている(仮に奏効(改善)しなくても悪化しなければ当該治療を継続するなど)。
- また、NDBを用いた公的分析による検討によると、その頻度は企業のモデルによる推計結果に比べてはるかに少なかった。よって、2次治療に対して奏効しない患者の全てが、次サイクルにエクリズマブによる3次治療を受けるという製造販売業者のモデル上の設定は適切ではない。
- 公的分析では、製造販売業者の分析では3次治療を受ける患者数が過大に設定されていると考えたことから、3次治療への遷移確率の推計にエクリズマブの使用実態を反映させるため、NDBによる推計値を利用した。2次治療であるIVIg/PLEXの治療を受けた患者数、およびそれらの患者のうち2年間(分析期間)のうちに3次治療であるエクリズマブの治療を受けた患者数を推計した。これらの集計結果を基に2次治療中止患者の3次治療への遷移確率を設定した。NDBを用いた分析の方法等は「6.参考資料」に記載



載した。

- また、上記の推計により、エクリズマブを使用する患者割合は限られるため、公的分析では、病状の進展とともに全ての患者にエクリズマブが投与されるという仮定を用いなかった。すなわち、分析対象集団 (a) 抗アセチルコリン受容体抗体陽性集団のモデルにおいては2次治療の終了後に、3次治療であるエクリズマブの治療だけでなくBSCにも遷移するようにモデル構造を変更した (図3-4-1-1)。「2次治療から3次治療へ移行する確率」と「2次治療からBSCへ移行する確率」には、NDBによる推計値を用いた。一方で、2次治療の中止率としては、企業が採用した値をそのまま用いて表3-4-1-3の通り設定した。
- 公的分析のモデルでは、費用効果分析におけるキードライバーである、3次治療の推移確率のみを変化させている。しかし、1次治療・2次治療ともに非奏効の場合(QMGスコアの改善が3.0未満)は、即時に治療を打ち切り次サイクルに推移するという設定は製造販売業者による分析のままとされている。これは、費用対効果に与える影響がエクリズマブほど大きくないことに由来するものであるが、エビデンス等の不足等による公的分析の限界でもある。

表3-4-1-3 2次治療からの移行確率(分析対象集団 (a) 抗アセチルコリン受容体抗体陽性集団)

パラメータ	値	備考
(1)2次治療を受ける患者のうち3次治療を受けた患者の割合	5.60%	NDB推計
(2)2次治療・1サイクル目から3次治療・1サイクル目へ移行する確率	2.54%	(1)[5.60%]×2次治療の非奏効割合[製造販売業者設定の45.39%]
(3)2次治療・1サイクル目からBSCへ移行する確率(再分析でフローを追加)	42.85%	(1)-(1)[5.60%]×2次治療の非奏効割合[製造販売業者設定の45.39%]
(4)2次治療・2サイクル目以降から3次治療・1サイクル目へ移行する確率	0.42%	(1)[5.60%]×2次治療の中止確率[製造販売業者設定の7.48%]
(5)2次治療・2サイクル目以降からBSCへ移行する確率(再分析でフローを追加)	7.07%	(1)-(1)[5.60%]×2次治療の中止確率[製造販売業者設定の7.48%]

※図3-4-1-1に対応するパラメータ番号((2)~(5))を記載

3.4.2 エフガルチギモドの薬剤費用

表3-4-2 製造販売業者による報告書の該当部分

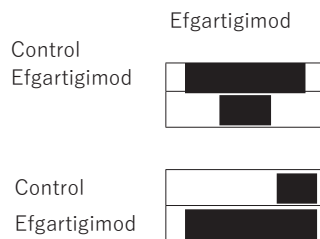
製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
報告書P30 製造販売業者分析モデル	P30 シート「Parameter」	図表23 B93

【報告書等の記述】

図表 23. 薬剤に関する費用パラメータ

変数名	値・単位	設定根拠
Efgartigimod Efgartigimod Alfa 薬価	■■■■ 円	■■■■
経口ステロイド プレドニゾン 薬価	■■ 円	■■■■
アセチルコリン エステラーゼ阻 害薬 アンベノニウム塩化物 薬価	■■ 円	■■■■
免疫抑制剤 タクロリムス水和物 薬価	■■■■ 円	■■■■

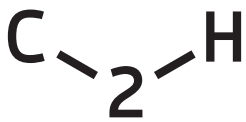
Treatment Cost



※上記の¥■■■■は治療1サイクル当たりのエフガルチギモド費用を、¥■■■■は製造販売業者分析モデルにおける1サイクルあたりのエフガルチギモド費用を意味する。

【具体的な再分析の内容】

- 製造販売業者の分析におけるエフガルチギモドの薬剤費用については、臨床試験のデータをもとに患者1人当たりの年間平均投与サイクル数が4.49回であるという仮定の下で、同薬剤■■■サイクル分の費用を本分析の1年(≒モデルでの■■■サイクル)に相当する■■■で除した値に相当する■■■■円が、モデルの1サイクルごとに発生するように設定されていた。
- この仮定に基づくと、年間薬剤費は治療■■■サイクル分の15,160,081円(■■■■)となるが、製造販売業者のモデルによる1年目のエフガルチギモド治療の薬剤費の発生額は10,994,669円であり、エフガルチギモドの薬剤費は過少に推計されていると考えられた。



- この点について、製造販売業者のモデルによれば非奏効と判断された場合、エフガルチギモド治療は即時に中止されるが、それらの患者が考慮されていないためエフガルチギモドの薬剤費は単純に過少推計されている。
- したがって、公的分析では治療中止患者も含めた上で患者1人当たりの最初の1年間におけるエフガルチギモドの薬剤費用の発生額が■サイクル分と一致するように、モデル1サイクル当たりのエフガルチギモドの治療費用を1,607,969円と修正した。なお、陰性集団においても同様の一連の補正を施した。

3.5 3.4 以外に検討が必要な点における再分析の内容

3.5.1 薬剤費以外の医療費

表3-5-1-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.3 費用パラメータの詳細	P30~32	NA

【報告書等の記述】

NA (本項目は製造販売業者の分析では含まれていなかった)

【具体的な再分析の内容】

- 3.1.2に記載した通り、評価対象技術の投与は点滴静注である一方で比較対照技術は経口投与される薬剤であるが、製造販売業者のモデルではエフガルチギモド治療の実施に伴う薬剤費以外の医療費が考慮されなかった。
- 分析ガイドラインの10.2より、原則として評価対象技術の関連医療費を含める必要があることから、少なくとも以下の表3-5-1-1に記載する費用項目を分析において追加し、表3-5-1-2に記載する費用が各群で発生すると仮定した[10]。

表3-5-1-2 再分析で含めた診療項目

項目	単価(円)	備考
再診料 73点	730	通院、点滴注射実施毎に発生すると仮定
点滴注射(1日につき)[その他の場合(入院中の患者以外の患者に限る。)]50点	500	点滴注射実施毎に発生すると仮定
大塚生食注100mL	145	点滴注射実施毎に発生すると仮定

表 3-5-1-2 再分析で含めた薬剤費以外の費用

費用パラメータ	費用(円)	備考
点滴注射等の費用[円/月](1次治療エフガルチギモド実施時)	4,770	月4回点滴実施(1回分の再診料は経口治療費用で参入)
その他の医療費[円/月](治療群・治療ラインで共通)	730	月1回通院、経口治療のその他医療費に算入

3.5.2 生産性損失の扱い

表 3-5-2-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.3 費用のパラメータの詳細	P31~32	図表 24

【報告書等の記述】

変数名	値・単位	設定根拠
生産性損失費(入院1日あたり)	円	

【具体的な再分析の内容】

- 費用対効果評価のガイドラインの11.4によると「生産性損失を含めた分析を行う場合、基本分析に加え、追加的分析として実施することができる。」とされており、基本分析に生産性損失を含めることは適切ではない[10]。
- 同ガイドラインによると、生産性の損失の範囲としては、「アウトカムの改善(病態の改善や生存期間の延長等)を通じて間接的に生じるもの」は含めないこととし、入院期間の短縮など医療技術に直接起因するもののみを含めることを原則としている[10]。
- 生産性損失として製造販売業者が推計した項目は、病態の改善を介した間接的な生産性損失に該当するものであるため、分析に含めることは妥当ではない。よって、基本分析以外においてもこれらの費用を含めないことが適切である。
- このため公的分析では、生産性損失を含めない再分析を行った。

3.5.3 抗アセチルコリン受容体抗体の陰性集団の費用最小化分析

表 3-5-3-1 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)
5.1.1.2 AChR- の患者	P34	図表 27

【報告書等の記述】

5.1.1.2 AChR-の患者

Efgartigimod の経口治療に対する増分費用及び増分 QALY を図表 27 に示す。増分費用は、14,633,890 円、増分 QALY は 0.137QALY であった。Efgartigimod の経口治療に対する増分費用効果比(ICER)は、106,686,798 円/QALY となった。

図表 28 には費用の内訳を示す。Efgartigimod は経口治療と比較して 1 次治療費と有害事象にかかる費用が高かったが、その他の項目では Efgartigimod の方が安価であった。

図表 27. 基本分析結果の要約(AChR-の患者)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
評価対象技術 Efgartigimod	1.113	0.137	23,054,064	14,633,890	106,686,798
比較対照技術 経口治療	0.976		8,420,174		

【具体的な再分析の内容】

- 抗アセチルコリン受容体抗体の陰性集団における追加的有用性評価の結果、現時点において公的分析は追加的有用性を有するとは判断できないとしたため、基本分析においては費用最小化分析を行う。ただし、意思決定における参考のために費用効果分析と費用最小化分析の両方を実施する。
- 費用最小化分析においては、エフガルチギモド群と経口治療群で、治療効果および当該治療関連費用以外の医療資源消費が同程度と考え、1カ月間の評価対象技術および比較対照技術の治療に関わる費用の比較を行った。

4. 分析結果

4.1 再分析における基本分析の結果

分析対象集団(a) 抗アセチルコリン受容体抗体陽性集団

- 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)
- その他()

分析対象集団(b) 抗アセチルコリン受容体抗体陰性集団

- 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)
- その他(費用効果分析および費用最小化分析を実施する)

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

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) 分析対象集団 (a) 抗アセチルコリン受容体抗体陽性集団

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER(円/QALY)
エフガルチギモド群	1.194	0.147	42,309,374	- 13,589,964	Dominant
経口治療群	1.047		55,899,338		

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) 分析対象集団 (a) 抗アセチルコリン受容体抗体陽性集団

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER(円/QALY)
エフガルチギモド群	1.187	0.238	35,983,940	26,531,123	111,660,260
経口治療群	0.949		9,452,817		

表4-1-1-3 製造販売業者による基本分析の結果(費用効果分析) 分析対象集団 (b) 抗アセチルコリン受容体抗体陰性集団

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER(円/QALY)
エフガルチギモド群	1.113	0.137	23,054,064	14,633,890	106,686,798
経口治療群	0.976		8,420,174		

表4-1-1-5 再分析における基本分析の結果(費用最小化分析) 分析対象集団 (b) 抗アセチルコリン受容体抗体陰性集団

	薬剤費(円/月)	その他の治療費用(円/月)	総医療費(円/月)	増分費用(円)
エフガルチギモド群	1,289,328	5,500	1,294,828	1,268,110
経口治療群	25,988	730	26,718	

※1カ月(30日間)当たりの治療関連費用の推計

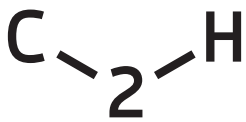


表 4-1-1-4 再分析における基本分析の結果(費用効果分析) 分析対象集団 (b) 抗アセチルコリン受容体抗体陰性集団

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER(円/QALY)
エフガルチギモド群	1.125	0.178	34,823,186	27,960,427	157,465,387
経口治療群	0.947		6,862,759		

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

表 4-1-2-1 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 分析対象集団 (a) 抗アセチルコリン受容体抗体陽性集団

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		0.147	- 13,589,964	Dominant
モデル上の単純ミス等を修正した結果 (内容は「6. 参考資料」に記載)		0.186	- 11,174,834	Dominant
a-1 モデル構造と遷移確率	健康状態の定義等を変更	0.190	- 11,126,235	Dominant
a-2 モデル構造と遷移確率	2次治療から3次治療、BSCへの遷移確率等を変更	0.238	1,7949,116	75,541,579
a+b エフガルチギモドの薬剤費	薬剤費の過小推計を修正	0.238	25,796,244	108,567,410
a+b+c 生産性の損失	生産性損失を削除	0.238	26,494,155	111,504,674
a+b+c+d 薬剤費以外の医療費	評価対象技術の関連する費用を追加	0.238	26,531,123	111,660,260

表 4-1-2-2 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
分析対象集団 (b) 抗アセチルコリン受容体抗体陰性集団 (費用効果分析)

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		0.137	14,633,890	106,868,798
モデル上の単純ミス等を修正した結果 (内容は「6. 参考資料」に記載)		0.173	14,937,533	86,350,049
a モデル構造と遷移確率	構造の定義等を変更	0.178	14,960,480	84,253,285
a+b エフガルチギモドの薬剤費	薬剤費の過小推計を修正	0.178	27,420,058	154,422,179
a+b+c 生産性の損失	生産性損失を削除	0.178	27,923,213	157,255,808
a+b+c+d 薬剤費以外の医療費	評価対象技術の関連する費用を追加	0.178	27,960,427	157,465,387

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

a) QOL値の設定方法

- 製造販売業者はQOL値の推定に際して、QMGスコアからEQ-5Dに変換する海外のマッピングアルゴリズムを使用し、治療法や奏効の有無で差をつけた解析を実施した[11]。奏効の有無別のQOL値は、臨床試験における奏効の有無別の測定値を用いるのではなく、文献でのQMGスコアから一定の仮定の下で

算出した。その結果、エフガルチギモド群と経口治療群の奏効状態はそれぞれ[]と設定され、非奏効状態と2次・3次治療の奏効状態は、それぞれ、[]と設定された。

- 一方、ADAPT試験ではEQ-5D-5Lの調査が行われており、エフガルチギモド群と経口治療群のQOL値の経時的変化が報告されていた。また、報告されたQOL値は、例えばWeek 4ではエフガルチギモドで0.821、プラセボ群で0.651であり、上記の方法で製造販売業者が設定したものとは乖離が認められた。しかしながら、ADAPT試験において奏効の有無別のQOL値の報告がないことや、モデル中の2次・3次治療について利用可能なEQ-5DのデータがないことからADAPT試験の報告値について費用効果分析へのデータの利用は困難であると考えられた[7]。
- 仮に、ADAPT試験の結果を用いることにより、例えば治療群間や奏効の有無でのQOL値の差が縮小する場合、増分QALYの推計値は小さくなり、ICERはより大きくなる可能性がある。

b)各治療における奏効と非奏効の判定

公的分析のモデルでは、費用効果分析におけるキードライバーである、3次治療の推移確率のみを変化させている。しかし、1次治療・2次治療ともに非奏効の場合(QMGスコアの改善が3.0未満)は、即時に治療を打ち切り次サイクルに推移するという設定は製造販売業者による分析のままとなっている。これは、費用対効果に与える影響がエクリズマブほど大きくないことに由来するものであるが、エビデンス等の不足等による公的分析の限界でもある。

4.2 再分析における感度分析の結果

主要なパラメータに関する一元感度分析を実施した(表 4-2-1)。変動範囲は主に製造販売業者が設定したものに準じた。

表4-2-1 一次元感度分析の結果 分析対象集団(a) 抗アセチルコリン受容体抗体陽性集団

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
QMGスコア変化 改善(Efgartigimod)	-20%	+20%	製造販売業者の設定	91,835,725	142,400,105
遷移確率 1次治療 1サイクル目→1次治療 2サイクル目以降(Efgartigimod)	-20%	+20%	製造販売業者の設定	92,665,921	139,287,391
QMGスコア1点あたりの効用値増加	-20%	+20%	製造販売業者の設定	93,050,217	139,575,326
遷移確率 2次治療 1サイクル目→2次治療 2サイクル目以降(経口治療)	-20%	+20%	製造販売業者の設定	106,265,318	117,626,216
AE重篤な感染症 1件当たりの費用	-20%	+20%	製造販売業者の設定	108,729,998	114,590,523
QMGスコア変化 非改善(経口治療)	-20%	+20%	製造販売業者の設定	113,935,331	109,474,269
遷移確率 2次治療 1サイクル目→2次治療 2サイクル目以降(Efgartigimod)	-20%	+20%	製造販売業者の設定	109,502,142	113,906,709
QMGスコア変化 改善(PLEX)	-20%	+20%	製造販売業者の設定	113,714,843	109,678,604

表4-2-2 一次元感度分析の結果 分析対象集団(b) 抗アセチルコリン受容体抗体陰性集団

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
QMGスコア変化 改善(Efgartigimod)	-20%	+20%	製造販売業者の設定	129,756,343	200,222,181
QMGスコア1点あたりの効用値増加	-20%	+20%	製造販売業者の設定	196,831,734	131,221,156
遷移確率 1次治療 1サイクル目→1次治療 2サイクル目以降(Efgartigimod)	-20%	+20%	製造販売業者の設定	192,977,242	132,911,228
遷移確率 2次治療 1サイクル目→2次治療 2サイクル目以降(経口治療)	-20%	+20%	製造販売業者の設定	147,706,120	168,737,716
遷移確率 2次治療 1サイクル目→2次治療 2サイクル目以降(Efgartigimod)	-20%	+20%	製造販売業者の設定	163,840,357	151,603,489
遷移確率 2次治療 2サイクル目以降→BSC(経口治療)	-20%	+20%	製造販売業者の設定	163,113,120	153,102,447
QMGスコア変化 非改善(経口治療)	-20%	+20%	製造販売業者の設定	161,381,275	153,735,034
QMGスコア変化 改善(PLEX)	-20%	+20%	製造販売業者の設定	154,598,550	160,332,224

4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果

4.3.1 3次治療の実施割合に関するシナリオ分析

抗アセチルコリン受容体抗体陽性集団（分析対象集団 (a)）において、2次治療から3次治療へ移行する患者割合はエフガルチギモドの費用対効果を評価する上で重要なパラメータである。このため、NDBを用いた複数の推計方法（「6.参考資料」を参照）についてシナリオ分析を実施し、結果の頑健性を評価した(表4-3-1-1)。

その結果、仮に2年間で20%以上の患者が新規にエクリズマブの治療を受けると推計された結果を用いても、ICERの値は大きくは変わらなかった。

表4-3-1-1 3次治療の実施割合に関するシナリオ分析 分析対象集団(a) 抗アセチルコリン受容体抗体陽性集団

	2次治療を受けた患者のうち、2年間で3次治療を受けた患者の割合	ICER(円/QALY)
再分析における基本分析	5.6%	111,660,260
シナリオ 1: IVIg/PLEX適応の他の疾患を有する患者を除外する場合	6.8%	110,322,519
シナリオ 2: IVIg/PLEXが年に3セット以上行われていた患者を対象を限定する場合	22.5%	92,963,936

4.3.2 費用対効果評価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では下記を比較対照技術とするシナリオ分析について、分析可能性に関する検討も含めて実施することが決定されている。

- 免疫グロブリン療法・血漿交換 (IVIg/PLEX)
- エクリズマブ

4.3.2.1 製造販売業者によるシナリオ分析の概要

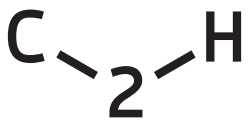
製造販売業者は、抗アセチルコリン受容体抗体の陽性集団と陰性集団の両方を含む集団における、IVIg/PLEXとエフガルチギモドとの間接比較、および、抗アセチルコリン受容体抗体の陽性集団におけるエクリズマブとエフガルチギモドとの間接比較を実施した。製造販売業者による分析の結果は表4-3-2-1および表4-3-2-2の通りである。分析実施に際して、製造販売業者はシナリオ分析のためのSRを実施し、統合解析に使用した臨床試験を図4-3-2-1の通り特定した。それぞれの間接比較におけるネットワーク図と使用した臨床試験の対応をあわせて図4-3-2-2、図4-3-2-3に示す。

表4-3-2-1 IVIg/PLEXとの比較についての製造販売業者の分析結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER(円/QALY)
エフガルチギモド群	1.097	0.074	53,577,272	7,783,513	105,581,383
IVIg/PLEX群	1.024		45,793,759		

表4-3-2-2 エクリズマブとの比較についての製造販売業者の分析結果

	効果 (QALY)	増分効果(QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER(円/QALY)
エフガルチギモド群	1.021	0.055	22,416,486	-46,383,742	Dominant
エクリズマブ群	0.966		68,800,228		



#	First Author	Population	treatment	Sample size	Age (mean ± SD)	MG duration (mean ± SD)	QMG score (baseline) (mean ± SD)	Change in QMG score (mean ± SD)
1	Howard JF Jr	AChR+	efgartigimod	65	44.7±15.0	9.7±8.3	16.0±5.1	-6.2±5.5
1	Howard JF Jr	AChR+	placebo	64	49.2±15.5	8.9±8.2	15.2±4.4	-1.0±2.7
1	Howard JF Jr	Total	efgartigimod	84	45.9±14.4	10.1±9.0	16.2±5.0	-6.2±5.0*
1	Howard JF Jr	Total	placebo	83	48.2±15.0	8.8±7.6	15.5±4.6	-1.7±3.1*
2	Howard JF Jr	AChR+	efgartigimod	12	55.3±13.6	13.3±11.2	11.8±5.4	-1.8±3.5
2	Howard JF Jr	AChR+	placebo	12	43.5±19.3	8.2±9.0	14.5±6.3	0.0±1.7
3	Howard JF Jr	AChR+	eculizumab	62	47.5±15.7	9.9±8.1	17.3±5.1	-3.4±4.0
3	Howard JF Jr	AChR+	placebo	63	46.9±18.0	9.2±8.4	16.9±5.6	-1.5±4.0
5	Barth D	Total	IVIg	41	57.0±18.0	5.9±7.5	14.3±4.0	-2.6±4.0
5	Barth D	Total	PLEX	43	58.0±17.0	5.3±7.4	14.4±3.8	-4.7±5.7
23	Zinman L	Total	IVIg	24	56.0±17.2	4.7±5.9	12.3±4.9	-3.0±5.3
23	Zinman L	Total	placebo	27	55.0±17.1	5.5±7.2	12.5±5.5	-1.2±5.9
1290	日本血液製剤機構	Total	IVIg	23	45.8±15.4	7.35±7.51	18.0±7.3	-3.3±3.4
1290	日本血液製剤機構	Total	PLEX	22	50.5±17.5	7.31±8.35	17.6±7.5	-3.2±4.1

*Efgartigimod Alfaの審査報告書から取得

図4-3-2-1 シナリオ分析検討のための臨床試験情報 (製造販売業者報告書を基に作成)

※赤字はIVIg/PLEX、青字はエクリズマブとの間接比較に使用した臨床試験

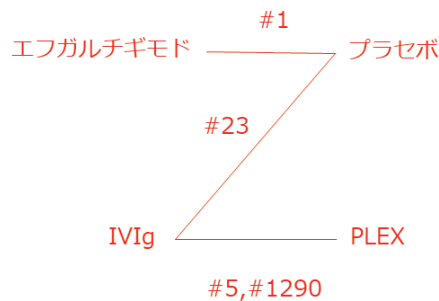


図4-3-2-2 IVIg/PLEXとの間接比較のネットワーク図

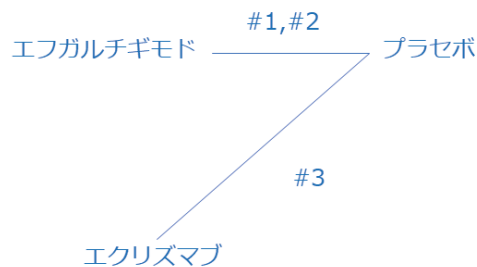


図4-3-2-3 エクリズマブとの間接比較のネットワーク図

4.3.2.2 公的分析によるレビュー結果

公的分析による間接比較のレビューの結果、以下の理由から、これらのシナリオ分析についてはいずれも分析不能と判断した。

IVIg/PLEX との間接比較

(1) IVIg/PLEXの用法用量の違い

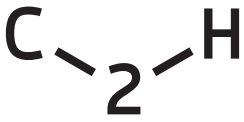
- 試験#23[13]では、18歳以上のMGと診断され、症状が増悪した患者を対象に介入群では2g/kgのIVIg投与、プラセボ群では同量の水中ブドウ糖5%の点滴静注投与が2日間にわたって分割して実施された。
- 試験#5[14]では、18歳以上の中等度から重度のMGと診断され、専門家の判断により治療方法の変更を必要とする症状が増悪した患者を対象として、介入群では1g/kg/dayのIVIgが2日間連続で投与され、IVIgの潜在的な副作用を軽減するため、患者には輸液前にBenadryl 50 mg POとTylenol ES 2錠が投与された。比較対照群では5%アルブミン補充液で1.0回の血漿交換を受けた。血漿交換は2日おきに5回行われ、週末に休止日を設けることを可能とされた。
- 試験#1290[15]では、既存治療で症状のコントロールに難渋しており、日常生活に支障をきたすため血液浄化療法の実施が必要な全身型MG患者を対象に、介入群では400 mg/kgのIVIgを1日1回5日間点滴静注された。比較対照であるPLEX群では血液浄化療法を1週間に2~3回を目処に、初回治療から14日以内に計3回実施し、改善が得られない場合は最大5回まで実施することとされた。

(2) 対象集団の違い

- エフガルチギモドの試験#1[6]では、18歳以上のMG患者で、スクリーニング前および試験期間中、少なくとも1つの重症筋無力症治療薬(アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、コルチコステロイド、非ステロイド免疫抑制剤)を安定的に投与されていることが要求された。これに対して、前述のIVIg/PLEXを対象とした試験#5[14]、#23[13]、#1290[15]では、症状が増悪し治療法の変更が必要なMG患者が組み入れられていることから、試験#1[6]とは異なる集団を対象としている。
- 試験#1[6]では、全身型のMG患者を対象としており、患者全体の約76%がベースラインにおいてステロイドを使用していた。これに対して、試験#23[13]ではベースラインにおいてステロイドを使用している患者は約23.5%にとどまっているなど、これらの試験間には治療歴に差異がある。
- さらに、試験#1[6]は全身型重症筋無力症の患者を対象とする一方で、試験#23[13]では全体の約33.3%が本分析の対象集団ではない眼筋型のMG患者であるため、試験間で対象集団に異質性がある。
- したがって、#1[6]と#5[14]、#23[13]、および#1290[15]の対象患者を比較可能なものとして扱い、統合解析を実施することは課題がある。

(3) 分析枠組みとの乖離

- 専門組織で決定された枠組みでは抗アセチルコリン受容体抗体の陽性集団と陰性集団を分けた評価が求



められているが、IVIg/PLEXを対象とした試験にはこれらの集団に分けたデータは存在しない。

以上から、製造販売業者が統合に用いた試験におけるIVIgおよびPLEXの用法用量や、対象患者が異なるなど研究の異質性が大きいと、ネットワークメタアナリシス等の手法により結果を統合することは不適切である。また、仮に統合したとしても、抗アセチルコリン受容体抗体の陽性集団と陰性集団に分けたデータは存在しない。

エクリズマブとの間接比較

(1) 試験対象集団の違い

- エフガルチギモドについて、試験#1[6]では、18歳以上のMG患者で、スクリーニング前および試験期間中、少なくとも1つの重症筋無力症治療薬(アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、コルチコステロイド、非ステロイド免疫抑制剤)を安定的に投与されていることが要求された。また、試験#2[5]では、18歳以上のMG患者で、無作為化前に標準的なMG治療薬を安定的に投与されていることが必要とされた。
- その一方で、エクリズマブの試験#3[16]では、18歳以上のMG患者で少なくとも2種類の免疫抑制療法による治療歴、または1種類の免疫抑制療法とIVIgまたはPLEXの少なくとも4回の実施による12ヵ月の治療歴があるが、症状コントロールができない患者とされた。
- 試験#3[16]の結果などから、エクリズマブの効能・効果は「全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る)」とされている。その一方で、エフガルチギモドの試験#1[6]では治療歴に関して明確な組み入れ基準は設定しておらず、文献にも対象患者の治療歴についての記載がほとんどないため、これらの試験の患者を比較可能な同一治療ラインの者として扱うことには懸念がある。

(2) 治療内容の違い

- 試験#1[6]では、試験期間中にIVIgやPLEX等のレスキュー治療を受けた患者は介入が中止とされ、試験から脱落することになる。#1試験[6]では評価期間の26週間において、エフガルチギモド群で1/84例、プラセボ群で2/83例のみでレスキュー治療が実施されている。
- 一方で、試験#3[16]ではプロトコルで規定された症状を有する患者に対してIVIgやPLEX等のレスキュー治療の実施が認められた(評価期間の26週間においてエクリズマブ群の10%、プラセボ群の19%で実施された)。したがって、これらの試験では介入以外の治療内容にも差異がある。

上記より、患者の症状等の状態や治療ラインの違い等からエフガルチギモドの臨床試験である#1[6]、#2[5]とエクリズマブの臨床試験である#3[16]では、治療ラインが異なる患者集団と判断することが自然であり、これらを同様の集団として扱い、統合解析を実施することはできない。

4.4 分析結果の解釈

エフガルチギモド(遺伝子組換え)の費用対効果評価に関する分析結果の解釈を、表 4-4-1および4-4-2の通り要約する。

表4-4-1 分析対象集団 (a) 抗アセチルコリン受容体抗体陽性集団の分析結果の解釈

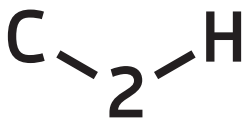
分析対象集団	ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない、抗アセチルコリン受容体抗体陽性の全身型重症筋無力症
比較対照技術	プレドニゾロン±免疫抑制剤±アセチルコリンエステラーゼ阻害薬
ICERの基準値	<input type="checkbox"/> 通常の品目 <input checked="" type="checkbox"/> 配慮が必要な品目
ICERの所属する確率が最も高いと考える区間	<input type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント <input type="checkbox"/> 500万円/QALY以下(750万円/QALY以下) <input type="checkbox"/> 500万円/QALY超(750万円/QALY超)かつ750万円/QALY以下(1125万円/QALY以下) <input type="checkbox"/> 750万円/QALY超(1125万円/QALY超)かつ1000万円/QALY以下(1500万円/QALY以下) <input checked="" type="checkbox"/> 1000万円/QALY超(1500万円/QALY超) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い <input type="checkbox"/> その他()
そのように判断した理由	費用効果分析による再分析の結果、エフガルチギモドは比較対照技術と比較して ICER が 111,660,260円/QALY であった。

表4-4-2 分析対象集団 (b) 抗アセチルコリン受容体抗体陰性集団の分析結果の解釈

分析対象集団	ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない、抗アセチルコリン受容体抗体陰性の全身型重症筋無力症
比較対照技術	プレドニゾロン±免疫抑制剤±アセチルコリンエステラーゼ阻害薬
ICERの基準値	<input type="checkbox"/> 通常の品目 <input checked="" type="checkbox"/> 配慮が必要な品目
ICERの所属する確率が最も高いと考える区間	<input type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント <input type="checkbox"/> 500万円/QALY以下(750万円/QALY以下) <input type="checkbox"/> 500万円/QALY超(750万円/QALY超)かつ750万円/QALY以下(1125万円/QALY以下) <input type="checkbox"/> 750万円/QALY超(1125万円/QALY超)かつ1000万円/QALY以下(1500万円/QALY以下) <input type="checkbox"/> 1000万円/QALY超(1500万円/QALY超) <input checked="" type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い <input type="checkbox"/> その他()
そのように判断した理由	費用最小化分析による再分析の結果、エフガルチギモドは比較対照技術と比較して 1,268,110 円の費用増加であった。仮に費用効果分析を実施したとしてもエフガルチギモドの ICER が 157,465,387 円/QALY (1000万円/QALY超(1500万円/QALY超))となり、結果の頑健性が確かめられている。

4.5 価格調整率の重み

製造販売業者は、最新の診療ガイドラインを引用し、患者割合をそれぞれ 分析対象集団(a)で 80-85%、分析対象集団(b)で15-20%と報告した。さらに、公的分析による照会の結果、製造販売業者は一意な患者割合として先行文献等を基に分析対象集団(a)の患者割合を85%、分析対象集団(b)を15%とすることが妥当であるとした。公的分析は製造販売業者の設定は妥当であると判断し、この設定を受け入れた。



5. 参考文献

- [1] アルジェニクスジャパン株式会社, ウィフガート点滴静注400mg(エフガルチギモド(遺伝子組換え)ウィフガート®)に関する費用対効果評価 [第1.0版]. 2023.
- [2] Haute Autorité de Santé. VYVGART (efgartigimod alfa) - Myasthénie. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3402357/en/vyvgart-efgartigimod-alfa-myasthenie, 2022.
- [3] European Medicines Agency. Assessment report Vyvgart. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyvgart-epar-public-assessment-report_en.pdf, 2022.
- [4] Food and Drug Administration. VYVGART™ (efgartigimod alfa-fcab) injection, for intravenous use https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761195s000lbl.pdf, 2021.
- [5] Howard, J.F., Jr., et al., Randomized phase 2 study of FcRn antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis. *Neurology*, 2019. 92(23): p. e2661-e2673.
- [6] Howard, J.F., Jr., et al., Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2021. 20(7): p. 526-536.
- [7] Sacca, F., et al., Efgartigimod improved health-related quality of life in generalized myasthenia gravis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study (ADAPT). *J Neurol*, 2023. 270(4): p. 2096-2105.
- [8] Institute for Clinical and Economic Review. Eculizumab and Efgartigimod for the Treatment of Myasthenia Gravis: Effectiveness and Value Final Report. https://icer.org/wp-content/uploads/2021/03/ICER_Myasthenia-Gravis_Final-Report_102021-1.pdf, 2022.
- [9] 日本神経学会, 重症筋無力症/ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン. 2022.
- [10] 保健医療経済評価研究センター, 中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン 第3版. 2022.
- [11] Barnett, C., et al., Myasthenia Gravis Impairment Index: Responsiveness, meaningful change, and relative efficiency. *Neurology*, 2017. 89(23): p. 2357-2364.
- [12] Howard, J., et al., Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of Efgartigimod in Patients With Generalized Myasthenia Gravis: Interim Results of the ADAPT+ Study (S25.004). *Neurology*, 2022. 98(18 Supplement): p. 2770.
- [13] Zinman, L., E. Ng, and V. Bril, IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. *Neurology*, 2007. 68(11): p. 837-41.
- [14] Barth, D., et al., Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology*, 2011. 76(23): p. 2017-23.

[15] 医薬食品局審査管理課. 審査報告書：ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン. https://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100157/700158000_22100AMX01046000_A100_1.pdf, 2011.

[16] Howard, J.F., Jr., et al., Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol*, 2017. 16(12): p. 976-986.

6. 参考資料

6.1 NDB 解析

6.1.1 NDBによる統計解析のプロトコル (基本分析)

目的：

本分析は、NDBを用いて、分析モデルにおける2次治療に相当するIVIg/PLEXの治療を受けた患者数および3次治療に相当するエクリズマブの治療を受けた患者数を推計し、再分析モデルの3次治療への遷移確率の設定に使用することを目的とした。

分析方法 (基本分析)

分析対象期間 (2021年7月-2022年6月) の医科、DPCレセプトにおいて以下の条件で抽出を行う。

対象患者

- 1)分析対象期間で重症筋無力症の傷病名(ICD-10: G700)を有する(疑い病名は除く)
- 2)同期間でIVIg/PLEXの治療が行われている
 - 表6-1-1に記載する項目が5日連続で算定されていた場合はIVIgの治療が行われたと判定し、血漿交換療法の診療行為(診療行為コード：140008210)が最初の同項目の算定から2週間以内に3回行われていた場合はPLEXの治療が行われたと判定した。
- 3)同期間で最初にIVIgまたはPLEXの治療が行われた日(以下、index date)の時点で18歳以上

抽出項目

- 1)対象患者数(分析対象期間でIVIg/PLEXの治療を受けた患者数)
- 2)対象患者のうち、index dateから2年以内にエクリズマブの治療を受けた患者数
 - 「ソリリス点滴静注300mg 30mL」(医薬品コード：621984301)の算定が1回以上あった場合にエクリズマブの治療を受けたと判定した

分析方法 (シナリオ分析)

シナリオ分析においては、上述の基本分析の解析方法に準じ、以下の点を変更した分析を行った。

1)対象をIVIg/PLEXが反復して行われている患者に限定した分析

●基本分析で定義したIVIg/PLEXの治療が1年間に3回(クール)以上行われている患者を対象

2)他の疾患でIVIg、PLEX、およびエクリズマブの治療を受けた可能性のある患者を除外するため、表6-1-2に記載した傷病名等をindex dateの同月あるいは前月に有する患者を除外する(疑い病名は除く)

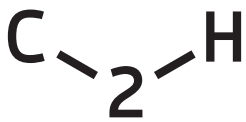
表6-1-1 IVIgの治療判定に用いた医薬品マスタ

名称	医薬品コード
献血ヴェノグロブリンIH5%静注0.5g / 10mL	621159901
献血ヴェノグロブリンIH5%静注1g / 20mL	621160501
献血ヴェノグロブリンIH5%静注2.5g / 50mL	621160201
献血ヴェノグロブリンIH5%静注5g / 100mL	621490001
献血ヴェノグロブリンIH5%静注10g / 200mL	622235601
献血ヴェノグロブリンIH10%静注0.5g / 5mL	622534401
献血ヴェノグロブリンIH10%静注2.5g / 25mL	622534501
献血ヴェノグロブリンIH10%静注5g / 50mL	622534601
献血ヴェノグロブリンIH10%静注10g / 100mL	622534701
献血ヴェノグロブリンIH10%静注20g / 200mL	622534801
献血グロベニン-I静注用500mg	621152901
献血グロベニン-I静注用2500mg	621153301
献血グロベニン-I静注用2500mg	621450001

表6-1-2 シナリオ分析で用いた各治療の適応となる他傷病名等のマスタ

ICD-10コード	ICD-10での名称
B182	慢性C型ウイルス性肝炎
C880	ワルデンシュトレーム<Waldenström>マクログロブリン血症
C900	多発性骨髄腫
D593	溶血性尿毒症症候群
D595	発作性夜間ヘモグロビン尿症
D693	特発性血小板減少性紫斑病
D800	遺伝性低ガンマグロブリン血症
D801	非家族性低ガンマグロブリン血症
E102	1型<インスリン依存性>糖尿病<IDDM>, 腎合併症を伴うもの
E112	2型<インスリン非依存性>糖尿病<NIDDM>, 腎合併症を伴うもの
E132	その他の明示された糖尿病, 腎合併症を伴うもの
E142	詳細不明の糖尿病, 腎合併症を伴うもの
G35	多発性硬化症
G360	視神経脊髄炎, 視神経脊髄炎スペクトラム障害
G610	ギラン・バレー<Guillain-Barré>症候群
K720	急性及び亜急性肝不全

L10	天疱瘡
L12	類天疱瘡
L120	水疱性類天疱瘡
L512	中毒性表皮えく壊>死剥離症 [ライエル<ライル><Lyell>病]
M303	皮膚粘膜リンパ節症候群 [川崎病]
M32	全身性エリテマトーデス<紅斑性狼瘡><SLE>
M33	皮膚(多発性)筋炎
M332	多発性筋炎
傷病コード	傷病名
2720001	家族性高コレステロール血症
2860001	血友病
2860002	血友病 A
2861002	血友病 B
2878001	血管性血友病
4466002	血栓性血小板減少性紫斑病
5700002	劇症肝炎
6562001	血液型不適合
6951003	スティーブンス・ジョンソン症候群
7132002	血友病関節炎
7148003	悪性関節リウマチ
7732002	胎児血液型不適合
8830063	B型劇症肝炎
8831163	角膜移植拒絶反応
8831478	肝移植拒絶反応
8832470	急速進行性糸球体腎炎
8832470	急速進行性糸球体腎炎
8833200	血友病性出血
8833791	骨移植拒絶反応
8833803	骨髄移植拒絶反応
8835083	心臓移植拒絶反応
8835123	心肺移植拒絶反応
8835575	腎移植拒絶反応
8835647	脾移植拒絶反応
8837671	腸移植拒絶反応
8838788	肺移植拒絶反応
8839357	皮膚移植拒絶反応
8839948	閉塞性動脈硬化症
8840722	薬物中毒症
8841670	慢性炎症性脱髄性多発神経炎
8841670	慢性炎症性脱髄性多発神経炎
8843666	下肢閉塞性動脈硬化症
8845523	家族性高コレステロール血症・ヘテロ接合体
8845524	家族性高コレステロール血症・ホモ接合体
8845658	後天性血友病 A
8845659	後天性血友病 B



8845702	第V因子インヒビター陽性先天性血友病
8845703	第IX因子インヒビター陽性先天性血友病
8846073	A型劇症肝炎
8846074	C型劇症肝炎
8846075	E型劇症肝炎
8846233	薬剤性劇症肝炎
8846302	腎移植急性拒絶反応
8846303	腎移植慢性拒絶反応
8847881	先天性血栓性血小板減少性紫斑病
8849063	T細胞関連型拒絶反応
8849084	下肢閉塞性動脈硬化症・壊疽あり
8849106	抗体関連型拒絶反応
8849965	後天性血栓性血小板減少性紫斑病
8850032	巣状分節性糸球体硬化症
8850255	巣状分節性糸球体硬化症ネフローゼ症候群
8851176	閉塞性動脈硬化症・壊疽あり
9779003	急性薬物中毒
9779004	慢性薬物中毒
診療行為コード	診療行為名称
150196310	同種死体腎移植術
150338610	生体腎移植術
150324810	同種死体膵腎移植術
150284810	生体部分肝移植術
150324410	同種死体肝移植術

6.1.2 NDB解析の結果：

上記の分析結果を表6-1-2-1に示す。基本分析では、対象患者が2,520例、そのうちエクリズマブの治療を受けた患者が141例であった。

表6-1-2-1 NDB解析の結果

	基本分析	シナリオ分析1	シナリオ分析2
対象患者	141	121	20
対象患者のうちエクリズマブの治療を受けた患者数	2,520	1,769	89

6.2 モデル上の単純ミス等の修正

表4-1-2-1および表4-1-2-2で言及した通り、製造販売業者の分析モデルには以下のモデル上の単純ミスが認められたため、公的分析において修正した。

<群間でのサイクル数の不一致>

製造販売業者のモデルでは、エフガルチギモド群は26サイクル(1サイクル=4週間として104週間、約2年間)の費用やアウトカム等の推計が行われたのに対して、経口治療群では27サイクル(1サイクル

=4週間として108週間、約2.077年間)と1サイクル分多く推計されていたため、公的分析による再分析では両群とも26サイクルに修正した。

<年齢の計算方法>

製造販売業者の分析では、仮想コホート患者の各サイクルにおける年齢を計算する際に、1年=12サイクルと想定した計算を行っているが、製造販売業者のモデルでは1サイクルは28日間を想定しているため、1年=13サイクル(28日×13サイクル=364日≒1年)とする必要がある。再分析ではこの点について、1年を13サイクルとした修正を行った。

<割引率の設定>

製造販売業者の分析では、上記の年齢の計算と同様に1年=12サイクルと想定した計算が行われていた。したがって、同じく1年を13サイクルとして修正を行った。

