

# Cost-effectiveness evaluation of ropeginterferon $\alpha$ -2b for polycythemia vera patients who have an inadequate response or intolerance to existing treatments.

Nobuyuki Shimohata<sup>1,2)</sup>, Tetsuya Iwamoto<sup>3)</sup>,  
Motoko Tanaka<sup>4)</sup>, Eri Hoshino<sup>4)</sup>, Yoko Akune<sup>5)</sup>,  
Takeru Shirowa<sup>3)</sup>, Rei Goto<sup>5,6)</sup>, Takashi Fukuda<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Graduate School of Health Innovation, Kanagawa University of Human Services

<sup>2)</sup> Health Technology Assessment Unit, Department of Preventive Medicine and Public Health, Keio University School of Medicine

<sup>3)</sup> Center for Outcomes Research and Economic Evaluation for Health, National Institute of Public Health

<sup>4)</sup> Department of Health Policy, Research Institute, National Center for Child Health and Development

<sup>5)</sup> Graduate School of Health Management, Keio University

<sup>6)</sup> Graduate School of Business Administration, Keio University

National Institute of Public Health (NIPH)

Center for Outcomes Research and Economic Evaluation for Health (C2H)

# 既存治療が効果不十分または 不適当な真性多血症患者に対する ロペグインターフェロン $\alpha$ -2bの 費用対効果評価

下畑 宣行<sup>1,2)</sup>、岩本 哲哉<sup>3)</sup>、田中 素子<sup>4)</sup>、星野 絵里<sup>4)</sup>、  
白岩 健<sup>3)</sup>、阿久根 陽子<sup>5)</sup>、後藤 励<sup>5,6)</sup>、福田 敬<sup>3)</sup>

1) 神奈川県立保健福祉大学大学院 ヘルスイノベーション研究科

2) 慶應義塾大学 医学部 衛生学公衆衛生学教室 HTA公的分析研究室

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) 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 政策科学研究部

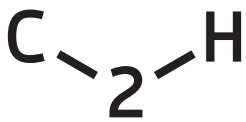
5) 慶應義塾大学大学院 健康マネジメント研究科

6) 慶應義塾大学大学院 経営管理研究科

---

## 目次

Abstract	5
抄録	6
略語表	7
0. 分析枠組み	8
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	10
1.3 公的分析における参考事項	10
2. 追加的有用性の評価	12
2.1 公的分析におけるシステマティックレビュー	12
2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション	12
2.1.2 実施の流れ	12
2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準	12
2.1.4 使用したデータベース	13
2.1.5 使用した検索式	13
2.1.6 検索結果	18
2.1.7 臨床試験の概要	20
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	28
【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】	28
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	29
2.3.1 製造販売業者による追加的有用性評価	29
2.3.2 公的分析におけるレビュー結果	30
2.4 追加的有用性に関する評価	32
【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】	33
3. 費用対効果の評価	34
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	34
3.1.1 分析対象集団(a)におけるヒドロキシカルバミドと比較した費用効果分析の概要	34
3.1.2 分析対象集団(b)におけるルキソリチニブと比較した費用効果分析の概要	36
3.1.3 分析対象集団(a)におけるヒドロキシカルバミドと比較した費用効果分析に対する見解	37
3.1.4 分析対象集団(b)におけるルキソリチニブと比較した費用効果分析に対する見解	39



---

3.2	レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無	39
3.3	実施が必要な再分析の概要	39
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)	39
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)	39
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	39
3.4.1	QOL値について[分析対象集団(a)]	39
	【具体的な再分析の内容】	40
3.4.2	費用最小化分析の実施[分析対象集団(b)]	41
	【具体的な再分析の内容】	41
3.5	3.4以外に検討が必要な点における再分析の内容	42
3.5.1	薬価の変更[分析対象集団(b)]	42
	【具体的な再分析の内容】	42
4.	分析結果	44
4.1	再分析における基本分析の結果	44
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	44
4.1.2	再分析における基本分析の増分費用	45
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	45
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	45
4.2	再分析における感度分析の結果	45
4.3	再分析におけるシナリオ分析の結果	46
4.4	分析結果の解釈	47
4.5	価格調整率の重み	48
4.5.1	製造販売業者の推計	48
4.5.2	公的分析の推計	48
5.	参考文献	49
6.	参考資料	52
6.1	NDB解析	52
6.1.1	入院割合の推計	52
6.1.2	患者割合の推計	53

---

## Abstract

The academic technology assessment group (ATAG) reviewed a report on benefits and cost-effectiveness of ropeginterferon  $\alpha$ -2b in polycythemia vera patients who have an inadequate response or intolerance to existing treatments by the manufacturer (PharmaEssentia Japan KK). This report summarizes the results of the review and the reanalysis by ATAG. The target population was divided into two groups: patients requiring cytoreductive therapy and not previously treated with existing cytoreductive therapies, and patients intolerant or resistant to hydroxycarbamide, each with a comparator, the former being hydroxycarbamide and the latter being ruxolitinib.

To assess the additional benefit for patients not previously treated with existing cytoreductive therapies, the manufacturer referred to data from the ropeginterferon  $\alpha$ -2b clinical trial, CONTINUATION-PV. The manufacturer concluded that ropeginterferon  $\alpha$ -2b had additional benefits over hydroxycarbamide because it was superior to best available therapy (BAT) in several endpoints, including “complete hematologic response and improvement in disease burden” and “molecular response,” and most patients receiving BAT were treated with hydroxycarbamide. In evaluating the additional benefit for patients intolerant or resistant to hydroxycarbamide, the manufacturer asserted that no clinical trials were identified that directly compared ropeginterferon  $\alpha$ -2b with ruxolitinib and that the large heterogeneity in patient backgrounds between clinical trials of the two drugs made indirect comparison difficult. The manufacturer considered that ropeginterferon  $\alpha$ -2b had additional benefits over ruxolitinib because the incidence of non-melanoma skin cancer and herpes zoster, which were reported to be at high risk with ruxolitinib, were not reported in the clinical trials of ropeginterferon  $\alpha$ -2b. The ATAG conducted the systematic review (SR) independently. Because the ATAG’s SR results in patients not previously treated with existing cytoreductive therapies were generally consistent with the manufacturer’s results, the ATAG determined that the manufacturer’s assertion regarding the additional benefit was acceptable. For patients intolerant or resistant to hydroxycarbamide, the ATAG agreed with the manufacturer’s assertion that indirect comparisons were difficult to perform. However, because the manufacturer’s claim regarding the incidence of adverse events was not based on the SR, the ATAG concluded that no additional benefit had been demonstrated in this population. Therefore, the ATAG considered it appropriate to conduct the cost-effectiveness analysis for patients not previously treated with existing cytoreductive therapies and the cost-minimization analysis for patients intolerant or resistant to hydroxycarbamide, and reviewed the analysis provided by the manufacturer.

In the cost-effectiveness analysis, the manufacturer performed Markov cohort simulations with four health states for patients with polycythemia vera: “no molecular response/no hematologic response,” “no molecular response/hematologic response,” “molecular response/hematologic response,” and “death,” with a quality-adjusted life year (QALY) as the outcome. The ATAG considered that the manufacturer overestimated the therapeutic effect of ropeginterferon  $\alpha$ -2b on the health state utilities and therefore determined that it would be appropriate to perform the reanalysis using the EQ-5D-3L index scores obtained from CONTINUATION-PV. The reanalysis showed an incremental cost of JPY 241,985,055 and an incremental effect of 0.287 QALYs in the ropeginterferon  $\alpha$ -2b group compared to the hydroxycarbamide group in patients without existing therapeutic cytoreductive therapies, with an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of JPY 844,272,896/QALY. In patients intolerant or resistant to hydroxycarbamide, the ATAG reanalysis showed an incremental cost of JPY 5,206,479 in the ropeginterferon  $\alpha$ -2b group compared to the ruxolitinib group. In conclusion, these results suggest that the ICER for ropeginterferon  $\alpha$ -2b compared to the comparators is likely to belong to “more than JPY 10 million/QALY” interval for patients with no existing therapeutic cytoreductive therapies, and “equivalent (or inferior) in effectiveness and expensive” interval for patients intolerant or resistant to hydroxycarbamide from the perspective of public healthcare payers in Japan.

**Keywords:** ropeginterferon  $\alpha$ -2b, polycythemia vera, cost-effectiveness analysis, health technology assessment

## 抄録

公的分析は、ロペグインターフェロン $\alpha$ -2bの製造販売業者(ファーマエッセンシアジャパン株式会社)より提出された、既存治療が効果不十分または不適当な真性多血症患者に対するロペグインターフェロン $\alpha$ -2b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。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。分析対象集団は、細胞減少療法を必要とする患者で既存の細胞減少療法の治療歴がない患者集団、ヒドロキシカルバミドに不耐容または抵抗性の患者集団と2つに分けられ、それぞれに比較対照技術が設定され、前者はヒドロキシカルバミド、後者はルキシソリチニブであった。

既存の細胞減少療法の治療歴がない患者集団における追加的有用性評価において、製造販売業者は、ロペグインターフェロン $\alpha$ -2bの臨床試験であるCONTINUATION-PV試験のデータを参照し、「血液学的完全奏効を含めた複合アウトカム」、「分子遺伝学的奏効」といった評価項目において比較対照であるBest available therapy (BAT) に対して優れた有用性を示していたことを確認した。BATを受けた患者の多くがヒドロキシカルバミドによる治療を継続していたことから、製造販売業者はロペグインターフェロン $\alpha$ -2bはヒドロキシカルバミドに対して追加的有用性を有すると判断した。ヒドロキシカルバミド不耐容または抵抗性の患者集団における追加的有用性評価において、製造販売業者は、ロペグインターフェロン $\alpha$ -2bとルキシソリチニブとを直接比較した臨床試験が特定されなかったこと、両剤の臨床試験における患者背景の異質性が大きいことから間接比較の実施が困難と考えられたことを主張した。その上で、ルキシソリチニブにおいてリスクが高いことが報告されている非メラノーマ性皮膚がん、帯状疱疹の発生がロペグインターフェロン $\alpha$ -2bの臨床試験においては報告されていなかったことから、ロペグインターフェロン $\alpha$ -2bはルキシソリチニブに対して追加的有用性を有すると判断した。公的分析においては、独自にシステマティックレビュー(SR)を実施した。既存の細胞減少療法の治療歴がない患者集団においては、公的分析の結果は製造販売業者の結果と概ね一致したため、製造販売業者による追加的有用性の主張は受け入れ可能と判断された。ヒドロキシカルバミド不耐容または抵抗性の患者集団の追加的有用性評価においては、公的分析は、間接比較の実施が困難であるという製造販売業者の主張に同意する一方、製造販売業者の追加的有用性の判断はSRに基づいたものではないことから、追加的有用性は示されていないと判断した。従って、既存の細胞減少療法の治療歴がない患者集団においては費用効果分析、ヒドロキシカルバミド不耐容または抵抗性の患者集団においては費用最小化分析をそれぞれ実施することが妥当であると考え、公的分析は製造販売業者から提出された分析内容を精査した。

製造販売業者は、費用対効果評価において、真性多血症患者の健康状態を「分子遺伝学的奏効なし/血液学的奏効なし」、「分子遺伝学的奏効なし/血液学的奏効あり」、「分子遺伝学的奏効あり/血液学的奏効あり」及び「死亡」の4つの状態に区分したマルコフモデルを用いて、質調整生存年(QALY)をアウトカムとするコホートシミュレーションを実施した。公的分析は、製造販売業者が本分析で用いたQOL値に関して、ロペグインターフェロン $\alpha$ -2bの治療効果が過大に見積もられている可能性を考慮し、CONTINUATION-PVにおいて取得されたEQ-5D-3LによるQOL値を用いることが適切であると判断し再分析を実施した。その結果、既存の細胞減少療法の治療歴のない患者集団では、ヒドロキシカルバミド群に対してロペグインターフェロン $\alpha$ -2b群では、241,985,055円の増分費用と0.287 QALYsの増分効果が生じ、増分費用効果比(ICER)は844,272,896円/QALYとなった。ヒドロキシカルバミド不耐容または抵抗性の患者集団では、ロペグインターフェロン $\alpha$ -2b群がルキシソリチニブ群と比べて、5,206,479円の費用増加となった。以上より、本邦における公的医療の立場において、比較対照技術に対するロペグインターフェロン $\alpha$ -2bのICERは、既存の細胞減少療法の治療的のない患者集団では「1,000万円/QALY以上」の区間、ヒドロキシカルバミド不耐容または抵抗性の患者集団では「効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が増加」の区間にそれぞれ所属する可能性が高いことが示唆された。

**キーワード：**ロペグインターフェロン $\alpha$ -2b, 真性多血症, 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
BAT	Best available therapy/treatment
CDA-AMC	Canada's Drug Agency-L'Agence des médicaments du Canada
CHR	Complete hematological response
CI	Confidence interval
DPC	Diagnosis Procedure Combination
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ELN	European LeukemiaNet
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D-3L	EuroQol 5 dimensions 3-level
EQ-5D-5L	EuroQol 5 dimensions 5-level
HAS	Haute Autorité de Santé
Hct	Hematocrit
HTA	Health Technology Assessment
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
米国ICER	Institute for Clinical and Economic Review
IMiDs	Immunomodulatory Drugs
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JAK2	Janus Kinase 2
JAK2 V617F AD	JAK2 Val617Phe allele burden
MAIC	Matching Adjusted Indirect Comparison
NDB	National Database
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network Meta-analysis
OR	Odds ratio
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PLT	Platelet
PV	Polycythemia vera
QALY	Quality-Adjusted Life Year
RBC	Red Blood Cell
RCT	Randomized Controlled Trial
SD	Standard deviation
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMR	Service Médical Rendu
SR	Systematic review
TTO	time trade-off
WBC	White Blood Cell

## 0. 分析枠組み

対象品目名は「ロペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)(ベスレミ<sup>®</sup>皮下注250 $\mu$ gシリンジ/ベスレミ<sup>®</sup>皮下注500 $\mu$ gシリンジ)」で、製造販売業者名はファーマエッセンシアジャパン株式会社である。ベスレミは、既存治療が効果不十分または不適当な真性多血症患者(PV)を対象とした治療薬であり、2023年5月17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。市場規模予測(ピーク時)は163億円で、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。分析枠組みは、2023年8月25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)	以下の真性多血症患者をそれぞれ分析対象集団とする。 (a)細胞減少療法を必要とする患者で既存の細胞減少療法の治療歴がない患者 (b)ヒドロキシカルバミドが不耐容または抵抗性の患者
分析対象集団を設定した理由(適宜記載)	<ul style="list-style-type: none"> <li>「造血器腫瘍診療ガイドライン 2018年版補訂版」では、細胞減少療法の第一選択薬はヒドロキシカルバミド*であり、ヒドロキシカルバミド不耐容あるいは抵抗性の場合は、ルキソリチニブを使用することとされている。 (*ガイドライン上の表記はヒドロキシウレア)</li> <li>ロペグインターフェロン アルファ-2bは瀉血及び低用量アスピリンの投与を行った真性多血症患者に使用されるが、使用実態は明確ではない。</li> <li>幅広に分析対象集団(a)(b)を設定した上で、レセプトデータなどを活用し、最新の臨床実態に基づいて集団割合の推計を行う。</li> </ul>
比較対照技術名	(a)ヒドロキシカルバミド (b)ルキソリチニブ
比較対照技術を選定した理由	分析対象集団(a) : <ul style="list-style-type: none"> <li>「造血器腫瘍診療ガイドライン 2018年版補訂版」では、細胞減少療法の第一選択薬はヒドロキシカルバミドとされている。</li> </ul> 分析対象集団(b) : <ul style="list-style-type: none"> <li>ヒドロキシカルバミド不耐容または抵抗性の場合はルキソリチニブが使用される。</li> </ul>
「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 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	(該当せず)



## 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

製造販売業者は、イギリス、フランス、ドイツの医療技術評価機関におけるロペグインターフェロンアルファ-2bの評価結果を報告した[1]。公的分析では、これらの医療技術評価機関における当該医療技術の評価結果についての調査を行い、製造販売業者の報告内容との比較を行った。諸外国の評価の概要と費用対効果評価の結果の有無は、表1-1-1、1-1-2に要約する。

次に公的分析は、諸外国の医療技術評価機関における当該医療技術の費用対効果評価の詳細を表1-1-3に要約し、製造販売業者の報告内容との比較を行った。

表1-1-1 主要国における評価の一覧表

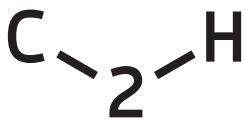
国名	機関名	評価結果	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	・評価中(ID1596)	・左記に同じ
	SMC	・非推奨	・左記に同じ
フランス	HAS	・SMR：Insufficient ・ASMR：Not applicable ・効率性評価：未実施	・左記に同じ
ドイツ	IQWiG	・No additional benefit	・左記に同じ
カナダ	CDA-AMC	・未評価	・左記に同じ
オーストラリア	PBAC	・未評価	・左記に同じ
米国	ICER	・未記載	・未評価

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	評価中(ドラフトなし)
	SMC	あり	左記に同じ
フランス	HAS	あり	なし
カナダ	CDA-AMC	なし	左記に同じ
オーストラリア	PBAC	なし	左記に同じ
米国	ICER	未記載	なし

表1-1-3 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	<a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ropeginterferon-alfa-2b-besremi-resubmission-smc2563/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ropeginterferon-alfa-2b-besremi-resubmission-smc2563/</a>	
評価対象技術	ロペグインターフェロン アルファ-2b	左記に同じ
評価結果	非推奨	左記に同じ



条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	NA	左記に同じ
評価対象疾患	脾臓の症候性腫大を伴わない成人PV患者	左記に同じ
使用方法(※)	1回100 $\mu$ g(他の細胞減少療法薬を投与中の場合は50 $\mu$ g)を開始用量とし、2週に1回皮下投与する 増量2週間ごとに50 $\mu$ gずつ行い、1回500 $\mu$ gを超えない	左記に同じ
比較対照	ルキシリチニブ	左記に同じ
主要な増分費用効果比の値	費用最小化分析が実施されたため、報告されていない	費用最小化分析(vs ルキシリチニブ) ・ 漸増期間(62週)の増分コスト：£9,051 ・ 安定投与が達成された時点の年間増分コスト：£9,146 ・ 5年間の累積増分コスト：£37,801

## 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における分析対象技術の評価についてのレビューの結果、製造販売業者の報告内容は概ね妥当なものであった。

## 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における指摘事項等を検討し、公的分析の参考となりうるものを以下に整理した。

### <SMC> [2]

- 本評価(SMC2563)は再提出されたものに基づくものであった。
- ロペグインターフェロン アルファ-2bの臨床試験であるPROUD-PVにおいて、主要評価項目は脾臓サイズの正常性を伴う血液学的完全奏効であった。これに関して、比較対照のヒドロキシカルバミドに対する非劣性が達成されなかったことが指摘された。
- 加えて、PROUD-PVやその後継試験であるCONTINUATION-PVの複数の方法論的課題も指摘されており、PROUD-PVが優越性試験から根拠のないマージンを用いた非劣性試験へ変更されたこと、CONTINUATION-PVに登録されるまでの時間が両群において異なっていたこと、CONTINUATION-PVが選択バイアスの影響を受けることなどが指摘された。
- 経済分析の実施を補助するために、CONTINUATION-PVの試験データ(ロペグインターフェロン アルファ-2b)とRESPONSEの試験データ(ルキシリチニブ)のnaïveな間接比較が実施されたが、用いられた手法や潜在的な選択バイアスを含む多くの限界が存在した。両試験間の手法には大きな異質性があり、また対象集団間にも臨床的な異質性(罹病期間、重症度、前治療歴など)が数多くあると指摘された。製造販売業者は、異なるアウトカムを比較し議論していたが、明確な考察や結論は示されなかった。

- 
- 費用最小化分析が実施されたが、臨床データの代表性に問題があり、その結果の不確実性は高いと言及された。
  - ロペグインターフェロン アルファ-2bは希少疾患薬に相当すると考えられることから経済分析の大きな不確実性も受け入れられるとの意見であったが、最終的に非推奨となった。
  - 本評価に先立つ評価(SMC2421)においては、製造販売業者によるルキソリチニブを比較対照とした費用効果分析が実施されていた[3]。この分析においては、マルコフモデルが採用されJAK2 AD値が低値(50%未満)と高値(50%以上)と層別化されておりQOL値、血栓症などのイベントの遷移確率に異なる値がそれぞれ適用された。その結果はロペグインターフェロン アルファ-2bがルキソリチニブに対してdominantとなるというものであったが、数多くの不確実性(間接比較の大きな不確実性、エビデンス不足、分析におけるロペグインターフェロン アルファ-2bの優位性など)が指摘された

#### <HAS> [4]

- 本剤の有効性・安全性を評価したPROUD-PVでは方法論的課題(試験中になされた目的の変更など)があった上、主要評価項目においてヒドロキシカルバミドに対して劣らないことを証明できなかった。
- CONTINUATION-PVでは事前に統計的仮説が設定されずロペグインターフェロン アルファ-2bの効果量や治療経路における役割を結論づけることが出来なかった。

#### <IQWiG> [5]

- リサーチクエスチョン1として、ヒドロキシカルバミド未治療・既治療含むヒドロキシカルバミドに抵抗性のない、もしくは不耐容でない患者を対象としており、比較対照はヒドロキシカルバミドであった。PROUD-PVにおいて患者の健康状態に関するデータ不足やサブグループ解析の欠落からロペグインターフェロン アルファ-2bの有効性、安全性を評価できなかったとされた。PROUD-PVにおける利用可能なデータからは、ロペグインターフェロン アルファ-2bが比較対照であるヒドロキシカルバミドに対して劣る可能性が示唆されており、従って、リサーチクエスチョン1における追加的有用性は示されていないと判断された。
- リサーチクエスチョン2として、ヒドロキシカルバミド既治療でヒドロキシカルバミド抵抗性もしくはヒドロキシカルバミド不耐容の患者を対象とし、比較対照をルキソリチニブとしていたが、評価すべきデータがなく追加的有用性は証明されなかったと判断された。

## 2. 追加的有用性の評価

### 2.1 公的分析におけるシステマティックレビュー

PVにおけるベスレミの追加的有用性を検討するために、分析対象集団(a)「細胞減少療法を必要とする患者で既存の細胞減少療法の治療歴がない患者」についてはRCTを、分析対象集団(b)「ヒドロキシカルバミドが不耐容または抵抗性の患者」についてはヒト対象の臨床試験を、それぞれ対象とした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に示す。

表2-1-1 公的分析によるシステマティックレビューのリサーチクエスション

項目	内容
患者	真性多血症患者
介入	ロペグインターフェロン アルファ-2b
比較対照	ヒドロキシカルバミド ルキソリチニブ
アウトカム	有効性・安全性
研究デザイン	対象集団(a)：RCT 対象集団(b)：ヒト対象の臨床試験
言語	日本語、英語
文献検索期間	2015年1月1日から2024年3月15日まで

#### 2.1.2 実施の流れ

文献検索では、医学情報サービス・文献検索の専門家が、疾患名、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て検索式を構築した。検索時点では分析対象集団を分けずに介入と比較対照を使用している試験について幅広く検索を実施し、アブストラクトのスクリーニング時に分析対象集団(a)及び(b)に対して該当する臨床試験の特定を行った。論文のアブストラクトに基づくスクリーニング、追加的有用性評価に用いる論文を特定する作業は、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した。レビューアー間の不一致等は、両者の協議により解消した。最終的に特定された試験の概要を要約し整理し、最後に特定された文献の批判的吟味を行った。

#### 2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準

分析対象集団(a)及び(b)に対してのSRの主な組み入れ基準と除外基準を表2-1-3-1及び表2-1-3-2に示す。

表2-1-3-1 分析対象集団(a)の適格基準

	組み入れ基準	除外基準
患者	細胞減少療法を必要とする患者で既存の細胞減少療法の治療歴がないPV患者	左記の患者以外
介入	ロペグインターフェロン アルファ-2b	左記の介入以外
比較対照	ヒドロキシカルバミド	左記の比較対照以外
アウトカム	有効性(血液学的奏効、分子遺伝学的奏効)・安全性	左記のアウトカムが報告されていない
研究デザイン	RCT	左記の研究デザイン以外
文献の種類	原著論文	左記の文献以外
言語	日本語、英語	左記の言語以外

表2-1-3-2 分析対象集団(b)の適格基準

	組み入れ基準	除外基準
患者	ヒドロキシカルバミドが不耐容または抵抗性のPV患者	左記の患者以外
介入	ロペグインターフェロン アルファ-2b、もしくはルキノリチニブ	左記の介入以外
比較対照	—	—
アウトカム	有効性(血液学的奏効、分子遺伝学的奏効)・安全性	左記のアウトカムが報告されていない
研究デザイン	ヒト対象の臨床試験	左記の研究デザイン以外
文献の種類	原著論文	左記の文献以外
言語	日本語、英語	左記の言語以外

#### 2.1.4 使用したデータベース

SRには、PubMed(Ovid MEDLINE)、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の検索式を表2-1-5-1～表2-1-5-4に示す。

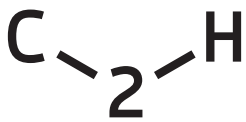


表2-1-5-1 PubMedに対して用いた検索式

検索日2024年3月15日

通番	検索式	結果数
#1	Polycythemia Vera.mp. or exp Polycythemia Vera/	8,782
#2	((osler adj2 vaquez) or (erythremia adj2 erythremias) or (polycythemia* adj2 primary) or (polycythemia adj2 vera*) or (ruba adj2 polycythemia*)).ti,ab,hw,kf.	8,889
#3	#1 or #2	8,890
#4	ropeginterferon*.ti,ab,hw,kf.	70
#5	((aop adj2 "2014") or aop2014 or besremi or (p adj "1101") or p1101 or (peg adj4 IFN adj4 alpha adj4 2b) or (pegylated adj3 interferon adj3 alpha adj3 2b) or ropeg).ti,ab,hw,kf.	594
#6	exp Interferon alpha-2/ or exp Interferon-alpha/ or exp Recombinant Proteins/	363,130
#7	#4 or #5	647
#8	#3 and #7	62
#9	limit 8 to (adaptive clinical trial or clinical trial, all or clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or clinical trial protocol or clinical trial or controlled clinical trial or equivalence trial or multicenter study or pragmatic clinical trial or randomized controlled trial)	16
#10	#8 and (randomized or placebo or randomly or trial).ti,ab,hw,kf.	31
#11	#9 or #10	31
#12	exp Hydroxyurea/ or ruxolitinib.mp.	11,799
#13	#11 and v12	8
#14	#11 not #13	23
#15	#3 and #6	300
#16	limit 15 to (adaptive clinical trial or clinical trial, all or clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or clinical trial protocol or clinical trial or controlled clinical trial or equivalence trial or multicenter study or pragmatic clinical trial or randomized controlled trial)	42
#17	#15 and (randomized or placebo or randomly or trial).ti,ab,hw,kf.	72
#18	#16 or #17	72
#19	#18 not #11	53
#20	#13 or #14 or #19	84
#21	Polycythemia Vera.mp. or exp Polycythemia Vera/	8,782
#22	((osler adj2 vaquez) or (erythremia adj2 erythremias) or (polycythemia* adj2 primary) or (polycythemia adj2 vera*) or (ruba adj2 polycythemia*)).ti,ab,hw,kf.	8,889
#23	#21 or #22	8,890
#24	hydroxyurea.mp. or exp Hydroxyurea/	13,507
#25	(hydrea or hydroxycarbamid or hydroxyurea or oncocarbide or x6q56qn5qc).ti,ab,hw,kf.	13,523
#26	#24 or #25	13,524
#27	ruxolitinib.mp.	2,905
#28	((inc adj2 "424") or inc424 or (incb adj3 "018424") or (incb adj3 "18424") or (incb adj3 "424") or incb018424 or incb18424 or incb424 or jakafi or jakavi or (kks adj3 "278") or kks278 or opzelura or (ruxolitinib adj3 maleate) or ruxolitinib).ti,ab,hw,kf.	2,757
#29	#27 or #28	2,925
#30	#3 and #26	769
#31	#3 and #29	407
#32	limit 30 to (yr="2015 - 2024" and (adaptive clinical trial or clinical trial, all or clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or clinical trial protocol or clinical trial or controlled clinical trial or equivalence trial or multicenter study or pragmatic clinical trial or randomized controlled trial))	41
#33	limit 30 to yr="2015 - 2024" and (randomized or placebo or randomly or trial).ti,ab,hw,kf.	70

#34	32 or 33	80
#35	limit 31 to (yr="2015 - 2024" and (adaptive clinical trial or clinical trial, all or clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or clinical trial protocol or clinical trial or controlled clinical trial or equivalence trial or multicenter study or pragmatic clinical trial or randomized controlled trial))	45
#36	limit 31 to yr="2015 - 2024" and (randomized or placebo or randomly or trial).ti,ab,hw,kf.	79
#37	#35 or #36	88
#38	#20 or #34 or #37	179

表2-1-5-2 Embaseに対して用いた検索式

検索日2024年3月15日

通番	検索式	結果数
#1	'polycythemia vera'/exp	14,143
#2	'polycythemia vera'/syn	16,543
#3	erythremi* OR erythrocyt*emia OR erythraemi*:ti,ab,de,kw OR (osler* NEAR/2 disease) OR (polycyt*emia NEAR/2 vera) OR (polycyt*emia NEAR/2 cryptogenic) OR (primary NEAR/2 polycyt*emia) OR (vaquez NEAR/2 disease)	22,725
#4	#1 OR #2 OR #3	22,725
#5	'ropeginterferon alpha2b'/exp	241
#6	'ropeginterferon alpha2b'/syn	590
#7	(2b NEAR/2 ropeginterferon) OR (al*a2b NEAR/2 ropeginterferon) OR (aop NEAR/2 2014) OR aop2014 OR besremi OR (p NEAR/2 1101) OR p1101 OR (peg NEAR/2 2b) OR (pegylated NEAR/2 2b) OR ropeg OR (ropeginterferon NEAR/2 2b) OR (ropeginterferon NEAR/2 al*a2b)	1,042
#8	#5 OR #6 OR #7	1,149
#9	#4 AND #8	165
#10	#9 AND (2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py OR 2023:py)	145
#11	#10 AND ('clinical trial'/de OR 'clinical trial topic'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'multicenter study'/de OR 'open study'/de OR 'phase 1 clinical trial'/de OR 'phase 1 clinical trial topic'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 2 clinical trial topic'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial topic'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de)	89
#12	#10 AND (crossover:ab,kw,ti,de OR randomi*:ab,kw,ti,de OR ((random* NEXT/5 assign*):ab,kw,ti,de) OR ((random* NEXT/5 allocat*):ab,kw,ti,de) OR (((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*)NEAR/1 (blind* OR mask*)):kw,ti,de,ab) OR ((clin* NEXT/2 trial):ab,kw,ti,de) OR 'placebo':ti,ab,de,kw)	84
#13	#11 OR #12	96
#14	'hydroxyurea'/exp	32,370
#15	'hydroxyurea'/syn	35,054
#16	'biosuppressin' OR 'droxia' OR 'hydab' OR 'hydrea' OR 'hydreasyn' OR 'hydrine' OR ((hydroxy NEAR/2 carbamide):ti,ab,kw,de) OR ((hydroxy NEAR/2 urea):ti,ab,de,kw) OR 'hydroxycarbamide' OR 'litalir' OR 'mylocel' OR ((n NEAR/2 hydroxyurea):ti,ab,de,kw) OR 'neodrea' OR 'nsc 32065' OR 'onco-carbide' OR 'onco-carbide' OR 'oribamide' OR 'oxycarbamide' OR 'oxyurea' OR 'siklos' OR 'sq 1089' OR 'sq1089' OR 'syrea' OR 'wr 83799' OR 'wr83799' OR 'xromi' OR 'xybaid' OR 'hydroxyurea'	35,070
#17	#14 OR #15 OR #16	35,070
#18	'ruxolitinib'/exp	10,777
#19	'ruxolitinib'/syn	11,137
#20	'inc 424' OR 'inc424' OR 'incb 018424' OR 'incb 18424' OR 'incb 424' OR 'incb018424' OR 'incb18424' OR 'incb424' OR 'incb424' OR 'jakafi' OR 'jakavi' OR 'kks 278' OR 'kks278' OR 'opzelura' OR 'ruxolitinib maleate' OR 'ruxolitinib phosphate' OR 'ruxolitinib'	11,136

#21	#18 OR #19 OR #20	11,137
#22	#4 AND #17	2,937
#23	#4 AND #21	1,788
#24	#22 AND (2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py OR 2023:py OR 2024:py)	1,579
#25	#23 AND (2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py OR 2023:py OR 2024:py)	1,440
#26	#24 AND ('Article'/it OR 'Article in Press'/it OR 'Chapter'/it OR 'Conference Paper'/it OR 'Editorial'/it OR 'Erratum'/it OR 'Letter'/it OR 'Note'/it OR 'Review'/it OR 'Short Survey'/it)	943
#27	#25 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'chapter'/it OR 'conference paper'/it OR 'editorial'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it)	853
#28	#26 AND ('clinical trial'/de OR 'clinical trial topic'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'intervention study'/de OR 'markov chain'/de OR 'multicenter study'/de OR 'multicenter study topic'/de OR 'open study'/de OR 'phase 1 clinical trial'/de OR 'phase 1 clinical trial topic'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 2 clinical trial topic'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial topic'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial topic'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de OR 'single blind procedure'/de)	333
#29	#26 AND (crossover:ab,kw,ti,de OR randomi*:ab,kw,ti,de OR ((random* NEXT/5 assign*):ab,kw,ti,de) OR ((random* NEXT/5 allocat*):ab,kw,ti,de) OR (((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*)NEAR/1 (blind* OR mask*)):kw,ti,de,ab) OR ((clin* NEXT/2 trial):ab,kw,ti,de) OR 'placebo':ti,ab,de,kw)	183
#30	#28 OR #29	363
#31	#27 AND ('clinical trial'/de OR 'clinical trial protocol'/de OR 'clinical trial topic'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled clinical trial topic'/de OR 'controlled study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'markov chain'/de OR 'multicenter study'/de OR 'multicenter study topic'/de OR 'open study'/de OR 'phase 1 clinical trial'/de OR 'phase 1 clinical trial topic'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 2 clinical trial topic'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial topic'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial topic'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de OR 'single blind procedure'/de)	358
#32	#27 AND (crossover:ab,kw,ti,de OR randomi*:ab,kw,ti,de OR ((random* NEXT/5 assign*):ab,kw,ti,de) OR ((random* NEXT/5 allocat*):ab,kw,ti,de) OR (((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*)NEAR/1 (blind* OR mask*)):kw,ti,de,ab) OR ((clin* NEXT/2 trial):ab,kw,ti,de) OR 'placebo':ti,ab,de,kw)	253
#33	#31 OR #32	399
#34	#13 OR #33	478



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

検索日2024年3月15日

通番	検索式	結果数
#1	ropeginterferon*:ti,ab,kw	55
#2	((aop near/2 "2014") or aop2014 or besremi or (p near/2 "1101") or p1101 or (peg near/4 IFN near/4 alpha near/4 2b) or (pegylated near/3 interferon near/3 alpha near/3 2b) or (interferon* near/3 alpha near/3 2b) or ropeg):ti,ab,kw	1,002
#3	#1 or #2	1,027
#4	MeSH descriptor: [Interferon alpha-2] explode all trees	1,977
#5	(Viferon or (LeIF near/2 A) or (IFN near/2 alpha) or Reaferon or (Interferon near/2 alpha) or (IFNalpha near/2 2b) or (Interferon near/2 2b)):ti,ab,kw	6,917
#6	MeSH descriptor: [Interferon-alpha] explode all trees	3,977
#7	((Interferon near/2 alpha*) or (LeIF near/2 J) or (Leukocyte near/2 Interferon) or (Lymphoblast* near/2 Interferon)):ti,ab,kw	6,372
#8	MeSH descriptor: [Recombinant Proteins] explode all trees	11,032
#9	((Protein* near/2 Recombinant) or (Biosynthetic near/2 Protein*)):ti,ab,kw	10,219
#10		16,126
#11	MeSH descriptor: [Polycythemia Vera] explode all trees	155
#12	((osler near/2 vaquez) or (erythremia near/2 erythremias) or (polycythemia* near/2 primary) or (polycythemia near/2 vera*) or (ruba near/2 polycythemia*)):ti,ab,kw	483
#13	#11 or #12 in Trials	482
#14	#3 and #13	42
#15	#10 and #13	55
#16	#14 or #15	82
#17	MeSH descriptor: [Hydroxyurea] explode all trees	609
#18	(hydrea or hydroxycarbamid or hydroxyurea or oncocarbide or x6q56qn5qc):ti,ab,kw	1,524
#19	#17 or #18	1,524
#20	((inc near/2 424) or inc424 or (incb near/3 "018424") or (incb near/3 "18424") or (incb near/3 "424") or incb018424 or incb18424 or incb424 or jakafi or jakavi or (kks near/3 "278") or kks278 or opzelura or (ruxolitinib near/3 maleate) or ruxolitinib):ti,ab,kw	801
#21	#13 and #19	182
#22	#13 and #20	201
#23	#16 or #21 or #22 with Publication Year from 2015 to 2024, in Trials	233

表2-1-5-2 医中誌webに対して用いた検索式

検索日2024年3月13日

通番	検索式	結果数
#1	Ropeginterferon Alfa-2b/TH	11
#2	Ropeginterferon/AL	13
#3	aop 2014/AL or "aop2014"/AL or "besremi"/AL or "p 1101"/AL or p1101/AL or "peg-IFN-alpha-2b"/AL or "pegylated proline interferon alpha 2b"/AL or ropeg/AL	14
#4	("Ropeginterferon Alfa-2b"/TH or ベスレミ/AL) or ロペグインターフェロン/AL	12
#5	#1 or #2 or #3 or #4	15

### 2.1.6 検索結果

SRの結果、図2-1-6に示すように、対象集団(a)については2つのRCTに関する原著論文を1件、対象集団(b)については、5つのヒト対象臨床試験に関する12件の原著論文を特定した。

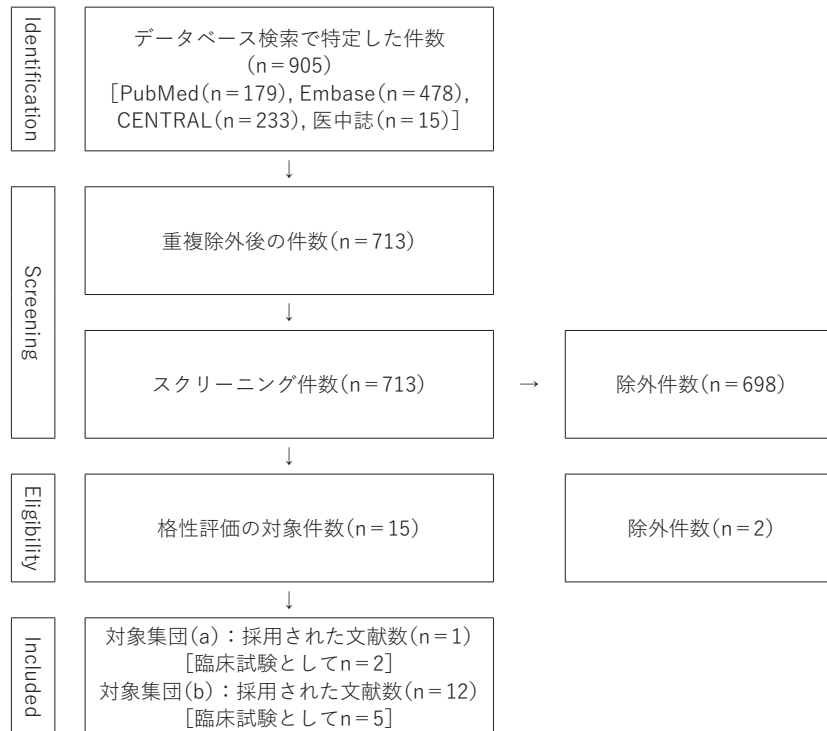


図2-1-6 フローチャート

各文献の書誌情報を表2-1-6に記した。

表2-1-6 採用された文献の書誌情報

対象 集団	No	書誌情報	引用
a	1	Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, Krochmalczyk D, Gercheva-Kyuchukova L, Egyed M, Rossiev V, Dulicek P, Illes A, Pylypenko H, Sivcheva L, Mayer J, Yablokova V, Krejcy K, Grohmann-Izay B, Hasselbalch HC, Kralovics R, Kiladjian JJ; PROUD-PV Study Group. Rpeginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study. <i>The Lancet Haematology</i> , 7(3): e196-e208, 2020.	[6]
b	2	Edahiro Y, Ohishi K, Gotoh A, Takenaka K, Shibayama S, Shimizu T, Usuki K, Shimoda K, Ito M, VanWart SA, Zagrijtschuk O, Qin A, Kawase H, Miyachi N, Sato T, Komatsu N & Kirito K. Efficacy and safety of ropeginterferon alfa-2b in Japanese patients with polycythemia vera: an open-label, single-arm, phase 2 study. <i>International Journal of Hematology</i> , 116(2): 215-227, 2022.	[7]
	3	Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, Harrison CN, Pane F, Zachee P, Mesa R, He S, Jones MM, Garrett W, Li J, Pirron U, Habr D, Verstovsek S. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. <i>New England Journal of Medicine</i> , 372(5): 426-435, 2015.	[8]
	4	Verstovsek S, Vannucchi AM, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, Harrison CN, Pane F, Zachee P, Kirito K, Besses C, Hino M, Moiraghi B, Miller CB, Cazzola M, Rosti V, Blau I, Mesa R, Jones MM, Zhen H, Li J, Francillard N, Habr D, Kiladjian JJ. Ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera: 80-week follow-up from the RESPONSE trial. <i>Haematologica</i> , 101(7): 821-829, 2016.	[9]
	5	Kiladjian JJ, Zachee P, Hino M, Pane F, Masszi T, Harrison CN, Mesa R, Miller CB, Passamonti F, Durrant S, Griesshammer M, Kirito K, Besses C, Moiraghi B, Rumi E, Rosti V, Wolfgang Blau I, Francillard N, Dong T, Wroclawska M, Vannucchi AM, Verstovsek S. Long-term efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in polycythaemia vera (RESPONSE): 5-year follow up of a phase 3 study. <i>The Lancet Haematology</i> , 7(3): e226-e237, 2020.	[10]
	6	Mesa R, Verstovsek S, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, N Harrison C, Pane F, Zachee P, Zhen H, Jones MM, Parasuraman S, Li J, Côté I, Habr D, Vannucchi AM. Changes in quality of life and disease-related symptoms in patients with polycythemia vera receiving ruxolitinib or standard therapy. <i>European Journal of Haematology</i> , 97(2): 192-200, 2016.	[11]
	7	Vannucchi AM, Verstovsek S, Guglielmelli P, Griesshammer M, Burn TC, Naim A, Paranagama D, Marker M, Gadbow B, Kiladjian JJ. Ruxolitinib reduces JAK2 p.V617F allele burden in patients with polycythemia vera enrolled in the RESPONSE study. <i>Annals of Hematology</i> , 96(7): 1113-1120, 2017.	[12]
	8	Kirito K, Suzuki K, Miyamura K, Takeuchi M, Handa H, Okamoto S, Gadbow B, Yamauchi K, Amagasaki T, Ito K, Hino M. Ruxolitinib is effective and safe in Japanese patients with hydroxyurea-resistant or hydroxyurea-intolerant polycythemia vera with splenomegaly. <i>International Journal of Hematology</i> , 107(2): 173-184, 2018.	[13]
	9	Passamonti F, Griesshammer M, Palandri F, Egyed M, Benevolo G, Devos T, Callum J, Vannucchi AM, Sivgin S, Bensasson C, Khan M, Mounedji N, Saydam G. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study. <i>The Lancet Oncology</i> , 18(1): 88-99, 2017.	[14]
	10	Griesshammer M, Saydam G, Palandri F, Benevolo G, Egyed M, Callum J, Devos T, Sivgin S, Guglielmelli P, Bensasson C, Khan M, Ronco JP, Francesco Passamonti F. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythemia vera without splenomegaly: 80-week follow-up from the RESPONSE-2 trial. <i>Annals of Hematology</i> , 97(9): 1591-1600, 2018.	[15]
	11	Passamonti F, Palandri F, Saydam G, Callum J, Devos T, Guglielmelli P, Vannucchi AM, Zor E, Zuurman M, Giotto G, Zhang Y, Griesshammer M. Ruxolitinib versus best available therapy in inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): 5-year follow up of a randomised, phase 3b study. <i>The Lancet Haematology</i> , 9(7): e480-e492, 2022.	[16]
	12	Foltz L, Pica GM, Zerazhi H, Droogenbroeck JV, Visanica S, Báez de la Fuente E, Leber B, de Almeida AM, Ranta D, Kiladjian JJ, Chrit L, Kandra A, Morando J, Devos T. Safety and efficacy findings from the open-label, multicenter, phase 3b, expanded treatment protocol study of ruxolitinib for treatment of patients with polycythemia vera who are resistant/intolerant to hydroxyurea and for whom no alternative treatments are available. <i>Leukemia and Lymphoma</i> , 60(14): 3493-3502, 2019.	[17]
	13	Harrison CN, Nangalia J, Boucher R, Jackson A, Yap C, O'Sullivan J, Fox S, Ailts I, Dueck AC, Geyer HL, Mesa RA, Dunn WG, Nadezhdin E, Curto-Garcia N, Green A, Wilkins B, Coppell J, Laurie J, Garg M, Ewing J, Knapper S, Crowe J, Chen F, Koutsavlis I, Godfrey A, Arami S, Drummond M, Byrne J, Clark F, Mead-Harvey C, Baxter EJ, McMullin MF, Mead AJ. Ruxolitinib Versus Best Available Therapy for Polycythemia Vera Intolerant or Resistant to Hydroxycarbamide in a Randomized Trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 41(19): 3534-3544, 2023.	[18]

### 2.1.7 臨床試験の概要

特定された臨床試験の概要を、表 2-1-7-1～表 2-1-7-6 に示す。

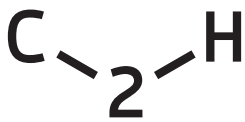
表2-1-7-1 臨床試験の概要 (PROUD-PV) [6, 19]

試験名	PROUD-PV
書誌情報	Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, Krochmalczyk D, Gercheva-Kyuchukova L, Egyed M, et al. Ropeninterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study. Lancet Haematol. 7(3): e196-e208, 2020
臨床試験登録情報	EudraCT, 2012-005259-18, NCT01949805
試験を実施した場所	オーストリア、ベルギー、ブルガリア、チェコ、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、ポーランド、ルーマニア、ロシア、スロバキア、スペイン、ウクライナ
試験の登録期間	2013年9月～2016年4月
対象集団	18歳以上のJAK2 V617F変異を有するヒドロキシカルバミド未治療、治療中または治療歴のあるPV患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 主要な疾患基準として、JAK2 V617F変異陽性を必須とし、WHO分類2008に基づきPVと診断された患者</li> <li>• 細胞減少治療歴のない患者では、細胞減少治療を要することが記録で確認でき、以下の1つ以上の基準を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 初回投与予定日に60歳超</li> <li>➢ 主要な心血管系のPV関連イベント(腹部の出血、PV関連血栓塞栓性合併症を除く)を過去に少なくとも1回発現したことが記録されている患者</li> <li>➢ 忍容性が低い患者、又は頻回の瀉血を要する患者(試験参加前3か月以内に複数回の瀉血)</li> <li>➢ 進行性脾腫(触診可能な脾臓出現又はサイズ増加が確認できる脾腫に関連する症状発現[例: 疼痛、早期満腹感など])を有する患者</li> <li>➢ (1週以内に2回の測定で)PLT &gt; 1000 × 10<sup>9</sup>/Lの患者</li> <li>➢ 白血球増多症(1週以内に2回の測定でWBC &gt; 10 × 10<sup>9</sup>/L)を有する患者</li> </ul> </li> <li>• ヒドロキシカルバミドで現在治療中又は治療歴のある患者で、以下の基準を全て満たす患者: <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ ノンレスポnder(主要評価項目の奏効条件で定義)</li> <li>➢ ヒドロキシカルバミドの治療期間が3年未満</li> <li>➢ 改訂された基準で定義された抵抗性又は不耐容なPVであることが記録で確認できない患者</li> </ul> </li> <li>• 不安・抑うつ尺度(HADS)の両サブスケールでスコア0～7の患者、一方又は両方のサブスケールスコアが8～10の患者は、インターフェロン アルファの潜在的治療で発現した事象の臨床的重大性を除外した精神的評価で「適格」となる可能性がある患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3年未満のヒドロキシカルバミド治療を除き、本試験組み入れ前に全身性の細胞減少治療を受けた者</li> <li>• 治療薬(ベグインターフェロンまたはヒドロキシカルバミド)またはその賦形剤のいずれかに禁忌を有する者</li> <li>• 過去に非ベグ化インターフェロン アルファまたはベグ化インターフェロン アルファを全身投与された者</li> </ul>
介入方法の詳細	ロベグインターフェロン アルファ-2b開始用x100μg(ヒドロキシカルバミドから切り替えた患者は50μg)を2週ごとに1回皮下投与、漸増し12か月間継続、最大耐量500μg以下
比較対照の詳細	ヒドロキシカルバミド開始用量500mgを連日経口投与、漸増し12か月間継続
試験デザイン	第III相、多施設共同、ランダム化試験、並行群間比較
盲検化法	非盲検
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12か月時点における疾患奏効率: 過去3か月に瀉血なしでのHct &lt; 45%、PLT数 &lt; 400 × 10<sup>9</sup>/L、WBC数 &lt; 10 × 10<sup>9</sup>/L、脾臓サイズ正常の全てを満たす患者の割合</li> </ul>
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 持続CHR率</li> <li>• JAK2 V617F AD値、血液学的パラメータ、脾臓サイズのベースラインからの変動</li> <li>• CHR達成までの時間</li> <li>• CHR持続期間</li> <li>• 瀉血回数</li> <li>• 疾患関連の症状の変化</li> <li>• QOL値(EQ-5D-3L)のベースラインからの変動</li> <li>• 安全性</li> </ul> <p>*CHR: 3か月以上瀉血なしでHct &lt; 45%、PLT数 &lt; 400 × 10<sup>9</sup>/L、WBC数 &lt; 10 × 10<sup>9</sup>/L</p>

有効性	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 主要評価項目である12か月時点でのCHRと正常脾臓サイズで構成される疾患奏効率において、ロペグインターフェロン アルファ2b群とヒドロキシカルバミド群の群間差は-6.57(95%CI, -17.23 to 4.09, p=0.23)</li> <li>• 12か月時点でのCHRにおける、ロペグインターフェロン アルファ2b群とヒドロキシカルバミド群の群間差は-3.02(95%CI, -15.55 to 9.52, p=0.63)</li> <li>• 12か月時点での分子遺伝学的奏効(JAK2 V617F AD減少達成患者率)における、ロペグインターフェロン アルファ2b群とヒドロキシカルバミド群の群間差は-8.07(95%CI -19.99 to 3.84, p=0.19)</li> </ul>
安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 重篤な副作用は本剤群及びヒドロキシカルバミド群でいずれも2例(1.6%)2件に発現し、内訳はロペグインターフェロン アルファ2b群では心房細動及び関節リウマチが各1例(0.8%)1件、ヒドロキシカルバミド群では基底細胞癌2例(1.6%)2件</li> <li>• 試験中止に至った副作用は、本剤群3例(2.4%)4件(関節リウマチ、不安、呼吸困難、肺炎)、ヒドロキシカルバミド群1例(0.8%)1件(基底細胞癌)</li> <li>• 特に注目すべき有害事象は、本剤群11例(8.7%)14件、ヒドロキシカルバミド群4例(3.1%)7件に認められ、このうち治験薬と因果関係ありと判定された有害事象は、本剤群7例(5.5%)8件であり、ヒドロキシカルバミド群では認められず</li> <li>• 死亡に至った副作用はなし</li> </ul>
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

表2-1-7-2 臨床試験の概要(CONTINUATION-PV)[6, 19]

試験名	CONTINUATION-PV
書誌情報	Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, Krochmalczyk D, Gercheva-Kyuchukova L, Egyed M, et al. Ropeginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study. Lancet Haematol. 7(3): e196-e208, 2020
臨床試験登録情報	EudraCT, 2014-001357-17, NCT02218047
試験を実施した場所	オーストリア、ブルガリア、チェコ、フランス、ドイツ、ハンガリー、ポーランド、ルーマニア、ロシア、スロバキア、スペイン、ウクライナ
試験の登録期間	2014年11月～2021年4月
対象集団	PROUD-PV試験に組み入れられ、試験を完了したPV患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PROUD-PV試験のベースライン時に、主要な血液学的パラメータ3つが中等度増加(Hct&lt;50%、WBC&lt;20×10<sup>9</sup>/L、PLT&lt;600×10<sup>9</sup>/L)を呈していた場合、少なくとも2つが正常化</li> <li>• PROUD-PV試験のベースライン時に、主要な血液学的パラメータ3つが著明増加(HCT&gt;50%、WBC&gt;20×10<sup>9</sup>/L、PLT&gt;600×10<sup>9</sup>/L)を呈していた場合、少なくとも2つが35%超の減少</li> <li>• PROUD-PV試験のベースライン時に脾腫を有した場合、脾臓サイズ正常</li> <li>• その他、ロペグインターフェロン アルファ-2b投与の医学的ベネフィットを示す明確な証拠がある場合(例：疾患に関連する微小血管症状の正常化、JAK2 V617F AD値の著明減少)</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 治験薬に関連する毒性が、継続投与を許容する重症度(通常、グレード1)へ回復しない場合</li> <li>• (ロペグインターフェロン アルファ-2b群のみ)効果不十分、又は「継続投与のさらなるベネフィットが期待できない」と治験責任医師が判断すると同程度の状況</li> </ul>
介入方法の詳細	PROUD-PVにおいてロペグインターフェロン アルファ-2bを投与された群は、本試験においても本剤の投与を継続
比較対照の詳細	標準的一次治療(ヒドロキシカルバミドや従来型インターフェロン アルファなどの利用可能な最良の治療[BAT])
試験デザイン	多施設共同、非盲検第III相試験(PROUD-PV試験の延長試験)
盲検化法	非盲検



主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>3か月ごとの疾患奏効率を主要評価項目とし、疾患奏効の定義は以下の通り <ul style="list-style-type: none"> <li>定義1：CHR及び脾臓サイズ正常(脾臓サイズ長径が女性<math>\leq 12</math> cm、男性<math>\leq 13</math> cm)</li> <li>定義2：CHR及び疾患負荷の改善(疾患に関連する徴候[臨床的に重大な脾腫]・症状の回復か臨床的改善[又は両方])</li> </ul> </li> <li>感度分析として以下の2つの定義 <ul style="list-style-type: none"> <li>定義3：CHR</li> <li>定義4：CHR及び疾患負荷の改善(疾患に関連する徴候[脾臓サイズ長径<math>&gt; 17</math> cm]・症状の回復もしくは臨床的改善[又は療法])</li> </ul> </li> </ul> <p>*CHR：3か月以上瀉血なしでHct<math>&lt; 45\%</math>、PLT数<math>&lt; 400 \times 10^9/L</math>、WBC数<math>&lt; 10 \times 10^9/L</math>  症状：微小血管障害、そう痒、頭痛</p>
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>分子遺伝学的奏効率</li> <li>血液学的パラメータ(Hct、WBC数、PLT数、RBC数)のベースライン(PROUD-PV試験の投与終了時)からの変化量</li> <li>脾臓サイズのベースライン(PROUD-PV試験の投与終了時)からの変化量(無症候性から症候性/進行性の脾腫への臨床評価の変動を含む)</li> <li>各評価時の疾患奏効持続率</li> <li>CHR持続時間(脾臓サイズ条件なし)</li> <li>奏効達成までの期間</li> <li>QOL(EQ-5D-3L)のベースライン(PROUD-PV試験の投与終了時)からの変化量(参考情報)</li> </ul> <p>*分子遺伝学的奏効：検出限界未満への分子遺伝学的変異の減少(分子遺伝学的完全奏効)、ベースライン時にJAK2 V617F AD<math>&lt; 50\%</math>の患者のベースラインから50%以上減少、もしくはベースライン時にJAK2 V617F AD<math>\geq 50\%</math>の患者のベースラインから25%以上減少(分子遺伝学的部分奏効)(ベースラインのJAK2 V617F ADが10%以上の患者のみに適用)</p>
有効性	<ul style="list-style-type: none"> <li>主要評価項目(定義2)における36か月時点のロペグインターフェロン アルファ-2b群の奏効率は52.6%(50/95)、BAT群の奏効率は37.8%(28/74)、rate ratioは1.42(95%CI, 1.01 to 2.00, p=0.044)</li> <li>感度分析(定義3)における36か月時点のロペグインターフェロン アルファ2b群のCHRは70.5%(67/95)、BAT群のCHRは51.4%(38/74)、rate ratioは1.38(95%CI, 1.07 to 1.79, p=0.012)</li> <li>36か月時点のロペグインターフェロン アルファ2b群の分子遺伝学的奏効率は66%(62/94)、BAT群の奏効率は27%(20/74)、rate ratioは2.31(95%CI, 1.56 to 3.42, p<math>&lt; 0.0001</math>)</li> </ul>
安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>重篤な副作用は、ロペグインターフェロン アルファ2b群で1例(1.1%)2件(貧血、小球性貧血)、BAT群で3例(3.9%)5件(急性白血病、悪性黒色腫、貧血、顆粒球減少症、白血球減少症)</li> <li>試験中止に至った有害事象は、ロペグインターフェロン アルファ2b群7例(7.4%)に10件(貧血、血小板減少症、小球性貧血、胆管癌、結核、ALT増加、AST増加、シェーグレン症候群、うつ病、神経過敏)、BAT群5例(6.6%)に6件(貧血、血小板減少症、急性白血病、骨髄線維症、発熱、皮膚潰瘍)</li> <li>死亡に至った副作用はBAT群で1例(急性白血病)</li> </ul>
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

表2-1-7-3 臨床試験の概要(A19-201)[7, 19]

試験名	A19-201
書誌情報	Edahiro Y, Ohishi K, Gotoh A, Takenaka K, Shibayama S, Shimizu T, Usuki K, Shimoda K, Ito M, VanWart SA, Zagrijtschuk O, Qin A, Kawase H, Miyachi N, Sato T, Komatsu N & Kirito K. Efficacy and safety of ropeginterferon alfa-2b in Japanese patients with polycythemia vera: an open-label, single-arm, phase 2 study. Int J Hematol. 116(2): 215-227, 2022.
臨床試験登録情報	NCT04182100
試験を実施した場所	日本
試験の登録期間	2019年12月～2021年3月
対象集団	現在の標準治療の適用が困難なPV患者

適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>現在の標準治療の適用が困難なPV患者(ヒドロキシカルバミド治療歴のある患者は、ヒドロキシカルバミド治療に抵抗性の記録がある患者を除く) <ul style="list-style-type: none"> <li>➢若年層の患者(長期間の治療が想定される患者)</li> <li>➢低リスクに分類され、疾患に関連する症状、徴候により、細胞減少療法が推奨される患者</li> <li>➢ヒドロキシカルバミド治療歴のある患者でヒドロキシカルバミド治療に不耐容であることが確認されている患者</li> </ul> </li> <li>ヒドロキシカルバミド治療歴がある場合は、ヒドロキシカルバミド治療期間が累積3年未満の患者</li> <li>細胞減少療法による治療歴のない患者は、細胞減少治療を要するPVで、ベースライン時に以下の基準を1つ以上満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢1回以上の主要な心血管PV関連事象の既往の記録がある</li> <li>➢瀉血に対する忍容性が不良(瀉血又はその処置に関連した有害事象が重大な悪影響を及ぼし、HCTが45%未満の維持を目的とした瀉血が制限される)</li> <li>➢頻回の瀉血(治験組み入れ前1か月に2回以上の瀉血)を要する</li> <li>➢投与開始前1か月以内の2回の測定でPLTが<math>1000 \times 10^9/L</math>超</li> <li>➢白血球増加症(WBCが投与開始前1か月以内の2回の測定で<math>10 \times 10^9/L</math>超)が認められる</li> <li>➢疾患に関連する症状、徴候が認められる</li> </ul> </li> <li>スクリーニング時に十分な[肝機能総ビリルビン値<math>\leq 1.5 \times</math>基準範囲上限(ULN)、プロトロンビン時間の国際標準比<math>\leq 1.5 \times</math>ULN、アルブミン<math>&gt; 3.5g/dL</math>、ALT値<math>\leq 2.0 \times</math>ULN、AST値<math>\leq 2.0 \times</math>ULNと定義]を有する患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>症候性脾腫を有する者</li> <li>いずれかの適応症に対しインターフェロン アルファ使用歴のある患者</li> <li>インターフェロン アルファに対し禁忌又はインターフェロン アルファに対する過敏症を有する患者</li> </ul>
介入方法の詳細	ロベグインターフェロン アルファ-2b開始用量 $100\mu g$ (他の細胞減少療法下の場合は $50\mu g$ )を2週ごとに1回皮下投与、 $50\mu g$ ずつ漸増し(他の細胞減少療法は漸減)12か月間継続、最大耐量 $500\mu g$ 以下
比較対照の詳細	該当なし
試験デザイン	第II相、多施設共同、単群試験
盲検化法	非盲検
主要評価項目	36、52週時に瀉血を要しないCHR達成率 *CHR：過去3か月以内に瀉血を必要とせず、Hct $< 45\%$ 、PLT数 $\leq 400 \times 10^9/L$ 、WBC数 $\leq 10 \times 10^9/L$ の全てを満たすと定義
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>経時的な疾患奏効率</li> <li>ヒドロキシカルバミド前治療の有無別のCHR達成率</li> <li>CHR持続率</li> <li>CHR達成までの期間</li> <li>最初の瀉血までの期間</li> <li>JAK2 V617F AD及びベースラインからの変化量</li> <li>Hct、WBC数、PLT数及び脾臓サイズのベースラインからの変化量</li> <li>瀉血回数</li> <li>血栓性又は出血性イベントを起こさなかった被験者の割合</li> </ul>
有効性	<ul style="list-style-type: none"> <li>主要評価項目である36、52週時ともに瀉血なしでのCHR達成率は27.6%(8/29)(95%CI, 12.7 to 47.2)</li> <li>経時的な疾患奏効率では、12、24、36及び52週時に瀉血なしでのCHR奏効率は、それぞれ3.4%(1/29)(95%CI, 0.1 to 17.8)、34.5%(10/29)(95%CI, 17.9 to 54.3)、31.0%(9/29)(95%CI, 15.3 to 50.8)、51.7%(15/29)(95%CI, 32.5 to 70.6)</li> <li>52週時における分子遺伝学的奏効は42.3%(95%CI, 23.4 to 63.1)、JAK2 V617F ADの中央値は52.5%でベースラインからの変化量は-11.6%(中央値)</li> </ul> <p>*分子遺伝学的奏効：表2-1-7-2の定義と同義</p>
安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>注目すべき有害事象は9例(31.0%)10件に発現し、甲状腺機能低下症及び胃腸炎が各2例(6.9%)2件、無痛性甲状腺炎、不安、自殺念慮、出血性素因、網膜出血及び虚血性大腸炎が各1例1件</li> <li>試験中止に至った副作用は1例(3.4%)1件</li> <li>重篤な副作用及び死亡に至った副作用はなし</li> </ul>
日本人集団における有効性	上記の通り
日本人集団における安全性	上記の通り

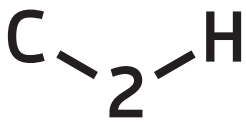


表2-1-7-4 臨床試験の概要 (RESPONSE) [8, 13, 20]

試験名	RESPONSE
書誌情報	Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, et al. Ruxolitinib versus Standard Therapy for the Treatment of Polycythemia Vera. N Engl J Med. 372(5): 426-35, 2015.
臨床試験登録情報	NCT01243944
試験を実施した場所	米国、アルゼンチン、オーストラリア、ベルギー、カナダ、中国、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、日本、韓国、オランダ、ロシア、スペイン、タイ、トルコ、イギリス
試験の登録期間	2010年10月～2018年2月
対象集団	ヒドロキシカルバミド抵抗性または不耐容のPV患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>•18歳以上</li> <li>•WHO 2008基準に基づきPVと診断された者</li> <li>•ECOGパフォーマンスのステータス2以下の者</li> <li>•ヒドロキシカルバミド抵抗性または不耐容の者</li> <li>•脾腫(脾臓容積<math>\geq 450\text{cm}^3</math>)を有する者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>•妊娠中または授乳中の女性</li> <li>•不十分な肝機能または腎機能</li> <li>•胃腸機能障害</li> <li>•治療が必要な感染症患者(細菌、真菌、寄生虫、ウイルス)</li> <li>•ベグ化インターフェロン アルファ-2aの投与</li> <li>•<math>^{32}\text{P}</math>療法またはJAK阻害剤治療</li> <li>•スクリーニング時に強力な全身性CYP3A4阻害剤を使用された場合</li> </ul>
介入方法の詳細	ルキシリチニブを、1日2回10mg経口投与を開始用量とし、用量調節基準に従って1日1回5mgから1日2回25mgの範囲で患者ごとの至適用量を選択
比較対照の詳細	BAT(ヒドロキシカルバミド58.9%、インターフェロン11.6%、アナグレリド7.1%、IMiDs 4.5%、ピポプロマン1.8%、無治療15.2%)を48週間継続し、32週時点で主要評価項目を満たさなかった、または疾患が進行した場合には32週目以降をルキシリチニブに切り替え可能
試験デザイン	第III相試験、多施設共同、ランダム化試験
盲検化法	非盲検
主要評価項目	<p>32週時点での奏効率：以下の両方を認めた患者の割合</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hctコントロール</li> <li>• 脾臓容積がベースラインから35%以上の減少</li> </ul> <p>*Hctコントロール：瀉血の実施基準を「連続2回の検査で、Hctが45%超かつベースラインのHctより3%以上高い、又はHctが48%超のいずれかの基準に該当する場合」とし、「無作為化から8週時まで瀉血実施1回以下、かつ8週時から32週時まで瀉血実施不要」の場合をHctコントロールと定義</p>
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 48週時の持続奏効率(32週時に奏効、かつ48週時に奏効を終了していない場合)</li> <li>• 32週時の血液学的完全寛解(Hctコントロール、<math>\text{PLT} \leq 400 \times 10^9/\text{L}</math>以下、<math>\text{WBC} \leq 10 \times 10^9/\text{L}</math>)</li> <li>• QOL値</li> </ul>
有効性	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 主要評価項目において、ルキシリチニブ群の32週時の奏効率は22.7% (25/110)、BAT群は0.9% (1/112) (<math>p &lt; 0.0001</math>)</li> <li>• ルキシリチニブ群の48週時の血液学的完全寛解率は23.6% (26/110)、BAT群は8.9% (10/112) (<math>p = 0.0028</math>)</li> <li>• 32週時のJAK2 V617F ADのベースラインからの変化量はルキシリチニブ群で-12.2%、BAT群で1.2%</li> </ul>
安全性	ルキシリチニブ群の主な副作用(5%以上)は、貧血24例(21.8%)、血小板減少症12例(10.9%)、体重増加9例(8.2%)、浮動性めまい8例(7.3%)、頭痛8例(7.3%)、無力症6例(5.5%)、疲労6例(5.5%)
日本人集団における有効性	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 主要評価項目において、ルキシリチニブ群の32週時の奏効率は50.0% (3/6;95%CI, 11.8% to 88.2%)、BAT群は8.3% (1/12;95%CI, 0.2% to 38.5%)</li> <li>• ルキシリチニブ群の32週時の血液学的完全寛解率は33.3% (2/6;95%CI, 4.3% to 77.7%)、BAT群は16.7% (2/12;95%CI, 2.1% to 48.4%)</li> </ul>
日本人集団における安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ルキシリチニブ群では、重大な有害事象、死亡に至った有害事象、投与中止に至った有害事象は何れも無し</li> <li>• BAT群では、重篤な有害事象3例(25%)</li> </ul>



表2-1-7-5 臨床試験の概要 (RESPONSE-2) [14]

試験名	RESPONSE-2
書誌情報	Passamonti F, Griesshammer M, Palandri F, Egyed M, Benevolo G, Devos T, et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study. Lancet Oncol. 18(1): 88-99, 2017
臨床試験登録情報	NCT02038036
試験を実施した場所	オーストラリア、ベルギー、カナダ、フランス、ドイツ、ハンガリー、インド、イスラエル、イタリア、韓国、スペイン、トルコ
試験の登録期間	2014年3月～2015年9月
対象集団	ヒドロキシカルバミド抵抗性または不耐容のPV患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18歳以上</li> <li>• WHO 2008基準に基づきPVと診断された者</li> <li>• ECOGパフォーマンスのステータス2以下の者</li> <li>• ヒドロキシカルバミド抵抗性または不耐容の者</li> <li>• 瀉血依存性</li> <li>• 触知可能な脾腫ではない</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 不十分な肝機能または腎機能</li> <li>• 治療を必要とする重大な感染症</li> <li>• 過去5年以内に活動性の悪性腫瘍(特定の皮膚がんを除く)</li> <li>• 過去にJAK阻害剤による治療を受けたことがある</li> </ul>
介入方法の詳細	ルキシソリチニブは、10mgを開始用量として1日2回経口投与し、用量は有効性と安全性のパラメータに基づいて25mg/日(2回/日)まで最大用量として投与
比較対照の詳細	BAT(ヒドロキシカルバミド49%、インターフェロンまたはペグ化インターフェロン13%、ピポプロマン7%、アナグレリド7.1%、レナリドマイド1%、無治療28%) BAT群は主要評価項目を満たさなかった場合、治療が無効であった場合、あるいは安全性の問題などにより、28週目以降ルキシソリチニブ群にクロスオーバーすることができた
試験デザイン	第IIIb相試験、多施設共同、ランダム化試験
盲検化法	非盲検
主要評価項目	28週時点でのHctコントロールの奏効率(達成した患者の割合) *Hctコントロール：表2-1-7-4の定義と同義
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 血液学的完全寛解(Hctコントロール、<math>WBC &lt; 10 \times 10^9/L</math>、<math>PLT \leq 400 \times 10^9/L</math>)を達成した患者の割合</li> <li>• Hctコントロールと完全血液学的寛解の持続性(52週目と80週目にHctコントロールと完全血液学的寛解を達成した患者の割合)</li> <li>• QOL</li> </ul>
有効性	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 主要評価項目である28週時点でのHctコントロールの達成率は、ルキシソリチニブ群62.2%(46/74)、BAT群18.7%(14/75)(OR 7.28[95%CI, 3.43 to 15.45])</li> <li>• 28週時点で血液学的完全寛解を達成した患者の割合は、ルキシソリチニブ群23.0%(17/74)、BAT群5.3%(4/75)(OR 5.58[95% CI, 1.37 to 17.99])</li> </ul>
安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 重大な有害事象は、ルキシソリチニブ群で45.95%(34/74)、BAT群で12.00%(9/75)、このうちルキシソリチニブ群の5%以上の副作用としては基底細胞癌が見られた(6.76%[5/74])</li> <li>• 全死因死亡率は、ルキシソリチニブ群において1.35%(1/74)、BAT群において1.33%(1/75)</li> </ul>
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

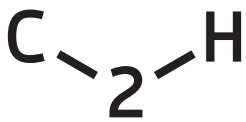
表2-1-7-6 臨床試験の概要(MAJIC-PV) [18]

試験名	MAJIC-PV
書誌情報	Harrison CN, Nangalia J, Boucher R, Jackson A, Yap C, O'Sullivan J, et al. Ruxolitinib Versus Best Available Therapy for Polycythemia Vera Intolerant or Resistant to Hydroxycarbamide in a Randomized Trial. J Clin Oncol. 41(19): 3534-3544, 2023.
臨床試験登録情報	ISRCTN61925716, 2011-005279-18
試験を実施した場所	イギリス
試験の登録期間	2012年8月～2016年8月
対象集団	ヒドロキシカルバミド抵抗性または不耐容のPV患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>•18歳以上</li> <li>•ヒドロキシカルバミド抵抗性または不耐容</li> <li>•高リスクPV(高リスクとは以下の何れかに該当と定義) <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt;60歳以上</li> <li>&gt;血栓症の既往</li> <li>&gt;診断後または診断前10年以内に赤芽球痛または片頭痛があり、疾患に関連していると考えられる</li> <li>&gt;著明な脾腫または症候性(脾梗塞または鎮痛を必要とする)</li> <li>&gt;PLT数 &gt;1000×10<sup>9</sup>/L</li> <li>&gt;糖尿病または高血圧で6か月以上薬物療法を必要とする</li> </ul> </li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>•妊娠中および授乳中の患者</li> <li>•ECOG≧3</li> <li>•急速または発作性心房細動のある患者。</li> <li>•コントロール不能または不安定狭心症</li> <li>•直近6か月内の心筋梗塞、急性冠症候群などの臨床的に重要な心疾患</li> <li>•JAK2阻害剤による治療歴</li> <li>•最近のPLT数 &lt;100×10<sup>9</sup>/L、または好中球数 &lt;1×10<sup>9</sup>/Lの治療歴または現在のPLT数 &lt;100×10<sup>9</sup>/L</li> <li>•肝機能障害、腎機能障害</li> </ul>
介入方法の詳細	ルキンソリチニブを10mg 1日2回投与
比較対照の詳細	BAT(ヒドロキシカルバミド32%、インターフェロン15%、ヒドロキシカルバミドとインターフェロンの併用12%)
試験デザイン	第II相、ランダム化比較試験
盲検化法	非盲検
主要評価項目	12か月内のELN基準における完全奏効(complete response, CR)率 *完全奏効: 3か月間の瀉血なしでHct <45%、PLT数 ≤400×10 <sup>9</sup> /L、WBC数 ≤10×10 <sup>9</sup> /L、脾臓の大きさが正常
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>•12か月内のELN基準における部分奏効(Partial response, PR)率</li> <li>•奏効の期間</li> <li>•安全性プロファイル</li> <li>•組織学的奏効: 骨髄生検</li> <li>•分子学的奏効: JAK2 V617Fステータスの定量化</li> <li>•出血性および血栓塞栓性イベントの発生率</li> <li>•QOL(EQ-5D-5Lなど)</li> <li>•Progression-free survival (PFS): 骨髄線維症、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病への転化、または何らかの原因による死亡)</li> <li>•Overall survival(OS)</li> </ul> *部分奏効: CRの基準を満たさない患者の場合、3か月間瀉血なしでHct <45%、もしくはCRの他の基準のうち3項目以上が奏効
有効性	<ul style="list-style-type: none"> <li>•12か月時点でのCR達成率: ルキンソリチニブ群43%(40/93)、BAT群26%(23/87)(OR 2.12[95%CI: 1.25 to 3.60, p=0.02])</li> <li>•12か月時点でのPR達成率: ルキンソリチニブ群54%、BAT群67%</li> <li>•12か月時点でのVAF(variant allele fraction) &gt;25%の減少: ルキンソリチニブ群32%、BAT群30%</li> <li>•12か月時点でのVAF &gt;50%の減少: ルキンソリチニブ群14%、BAT群18%</li> <li>•長期間フォローアップでのVAF &gt;50%の減少: ルキンソリチニブ群56%(中央値48か月)、BAT群25%(中央値36か月)</li> </ul>

安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>• グレード3/4の有害事象：ルキソリチニブ群27例、BAT群12例</li> <li>• 皮膚扁平上皮癌：ルキソリチニブ群11例、BAT群0例</li> </ul>
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

表2-1-7-7 臨床試験の概要 (Foltz 2019) [17]

試験名	Foltz 2019
書誌情報	Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, Krochmalczyk D, Gercheva-Kyuchukova L, Egyed M, et al. Safety and efficacy findings from the open-label, multicenter, phase 3b, expanded treatment protocol study of ruxolitinib for treatment of patients with polycythemia vera who are resistant/intolerant to hydroxyurea and for whom no alternative treatments are available. Leuk Lymphoma. 60(14): 3493-3502, 2019.
臨床試験登録情報	NCT02292446
試験を実施した場所	オーストリア、ベルギー、ブルガリア、カナダ、チリ、フランス、ドイツ、メキシコ、ノルウェー、ポルトガル、タイ
試験の登録期間	2014年11月～2017年12月
対象集団	ヒドロキシカルバミド抵抗性または不耐容の真性多血症患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2008年WHO基準によるPVの確定診断</li> <li>• 触知可能な脾臓</li> <li>• ヒドロキシカルバミドに抵抗性または不耐容</li> <li>• ECOGパフォーマンスステータスが0、1または2であり、同等または満足のいく代替治療が受けられない</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 不十分な肝機能または腎機能</li> <li>• 治療を必要とする重大な細菌、真菌、寄生虫、またはウイルス感染</li> <li>• 過去5年以内の活動性悪性腫瘍(治療歴のある子宮頸部上皮内新生物、皮膚の基底細胞癌、皮膚の扁平上皮癌を除き、過去3年間に再発の証拠がないもの)</li> <li>• 妊娠中または授乳中の女性</li> <li>• ルキソリチニブ過敏症</li> <li>• スクリーニング時のPLT数<math>&lt;50 \times 10^9/L</math>または絶対好中球数<math>&lt;1 \times 10^9/L</math></li> <li>• 初回投与から5週間以内のベグインターフェロンアルファ投与</li> </ul>
介入方法の詳細	ルキソリチニブは、10mgを開始用量として1日2回経口投与し(1日1回5mg以下)、用量は25mg/日(2回/日)までを最大用量として投与
比較対照の詳細	該当なし
試験デザイン	第III相b、多施設共同、用量拡大プロトコル、単群試験
盲検化法	非盲検
主要評価項目	安全性(有害事象および重篤な有害事象の重症度と試験薬との関係)
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hct値の変化</li> <li>• 脾臓の長さの変化</li> <li>• 患者報告アウトカム(骨髄増殖性新生物-症状評価フォーム総合症状スコアの変化)</li> <li>• 24週目のHctコントロール</li> <li>• 血液学的寛解(Hctコントロール、PLT数<math>\leq 400 \times 10^9/L</math>、WBC数<math>&lt; 10 \times 10^9/L</math>)</li> </ul> <p>*Hctコントロール：表2-1-7-4の定義と同義</p>
有効性	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 24週時点でのHctコントロールは、45.3%(73/161)(95%CI, 37.5 to 53.4)</li> <li>• 24週時点での血液学的寛解は、18.0%(29/161)(95%CI, 12.4 to 24.8)</li> </ul>
安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 試験中止につながる有害事象(試験薬との関連性不明)は全グレードで8.7%(14/161)</li> <li>• 用量調整/中断を必要とする有害事象(試験薬との関連性不明)は全グレードで37.9%(61/161)</li> </ul>
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

製造販売業者は、ロペグインターフェロン アルファ-2bの追加的有用性を検討するため、対象集団をPV患者とし、比較対照技術を分析対象集団(a)ではヒドロキシカルバミド、分析対象集団(b)ではルキシソリチニブとしたSRを実施した。その結果、製造販売業者は対象集団(a)に関して13報の文献、及び臨床試験を2件(PROUD-PV、およびCONTINUATION-PV)特定したが、対象集団(b)においてはロペグインターフェロン アルファ-2bと比較対照技術を直接比較した臨床試験を特定することができなかったと報告した。

PROUD-PVおよびCONTINUATION-PVは、公的分析が対象集団(a)において実施したSRによって特定したものと同一であった。特定された文献数の違いに関しては、製造販売業者の特定した文献の多くが学会抄録、及びレター(to Editor)であり、公的分析のSRでは原著論文のみを包含基準としていたため、同定されなかったものと思われる。また、低リスクPV患者を対象としたLow-PVに関する文献も企業SRによって同定されていたが[21]、低リスクPV患者において細胞減少療法は推奨されないため[22]、公的分析のSRでは採用しなかった。

対象集団(b)に関しては、製造販売業者はロペグインターフェロン アルファ-2bと比較対照技術であるルキシソリチニブとを直接比較した臨床試験は確認されなかったとして、SRによる採用文献を0件と報告した。一方、費用対効果評価の分析ガイドラインにおいては、比較対照技術とのRCTが存在しない場合は、SRの結果を用いて間接比較によって追加的有用性を評価してもよいとされており[23]、製造販売業者のSRには課題があると考えられた。公的分析のSRでは、予備調査の結果ロペグインターフェロン アルファ-2bとルキシソリチニブを直接比較した試験は無いと予想され間接比較の可能性を考えたため、介入にルキシソリチニブを含む、ヒト対象の臨床試験を同定するためのSRを実施し、その結果ロペグインターフェロン アルファ-2bの臨床試験を1件、ルキシソリチニブの臨床試験を4件同定した。

以上により、製造販売業者のSRの手法には妥当でない部分があり、ロペグインターフェロン アルファ-2bの追加的有用性を評価する上で重要な文献が欠けていると判断した。

### 【製造販売業者の提出資料(システマティックレビュー)に対するレビュー結果】

システマティックレビューの結果は、製造販売業者の提出したものと

- 完全に一致している。
- おおむね一致し、追加的有用性の評価に重要な論文はすべて含まれている。
- 結果に解離があり、追加的有用性評価に重要な文献が欠けている。
- その他( )

## 2.3 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要

### 2.3.1 製造販売業者による追加的有用性評価

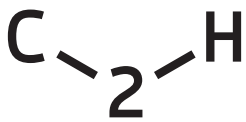
製造販売業者は、下記を根拠として、分析対象集団(a)及び(b)におけるロペグインターフェロン アルファ-2bの比較対照技術に対する追加的有用性を主張した。

#### <分析対象集団(a)>

- PROUD-PVにおいて、ロペグインターフェロン アルファ-2bのヒドロキシカルバミに対する非劣性は、12か月時点における「血液学的完全奏効と脾臓サイズ評価の複合アウトカム」の差(-6.57% [95%CI, -17.23% to 4.09%, p=0.23])、「血液学的完全奏効」の差(-3.02% [95%CI, -15.55% to 9.52%, p=0.63])、及び12か月時点における「分子遺伝学的奏効」の差(-8.07% [95%CI -19.99% to 3.84%, p=0.19])のいずれにおいても証明されなかった。
- 一方、PROUD-PVの延長試験であるCONTINUATION-PVにおいて、ロペグインターフェロン アルファ-2bは、「血液学的完全奏効を含めた複合アウトカム」のRate ratio(1.42 [95%CI, 1.01 to 2.00, p=0.044])、「血液学的完全奏効」のRate ratio(1.38 [95%CI 1.07 to 1.79, p=0.012])、及び12か月時点における「分子遺伝学的奏効」のRate ratio(2.31 [95%CI 1.56 to 3.42, p<0.0001])のいずれの評価項目においても比較対照であるBATに対して優れた有用性を示していた。この試験で比較対照として設定されたBATのうち、97%がヒドロキシカルバミドによる治療を継続していた。

#### <分析対象集団(b)>

- SRによってロペグインターフェロン アルファ-2bとルキシリチニブを直接比較した臨床試験が確認されなかったため、ルキシリチニブとBATの有効性を比較した3つの臨床試験(RESPONSE、RESPONSE-2、MAJIC-PV)の結果を用いて、有効性、安全性に対する本剤との間接比較の実施を検討した。しかしながら、CONTINUATION-PVでBATを受けた患者の97%がヒドロキシカルバミドによる治療を受けていたのに対し、RESPONSEでは59%の患者、RESPONSE-2では49%、MAJIC-PVでは32%の患者に対してのみヒドロキシカルバミドによる治療が行われていた。CONTINUATION-PVと各試験における患者背景情報に無視できない差があると考えられたため、MAICやNMAによる間接比較の実施は困難と考えられた。
- ルキシリチニブは、ルキシリチニブ非投与群に対しての、非メラノーマ性皮膚がん発症率のハザード比(2.69 [95%CI, 1.03 to 7.02])、及び帯状疱疹のOR(7.39 [95%CI, 1.33 to 41.07])のリスクが統計学的に有意に高いことが報告されている。
- 一方、比較対照をヒドロキシカルバミドとした場合におけるSRで同定したPROUD-PV、及びCONTINUATION-PVにおいて、ロペグインターフェロン アルファ-2b群に関連する有害事象とし



て非メラノーマ性皮膚がん、帯状疱疹の発生は報告されていなかったため、ロペグインターフェロン アルファ-2bはルキソリチニブに存在する非メラノーマ性皮膚がん、帯状疱疹リスクがないと判断された。

### 2.3.2 公的分析におけるレビュー結果

#### <分析対象集団(a)>

公的分析が実施したSRによって同定した臨床試験は、PROUD-PV、及びCONTINUATION-PVの2件であり、この結果は製造販売業者が示した結果と一致していた。PROUD-PV、及びその後継試験であるCONTINUATION-PVにおいては、細胞減少療法を必要とするが、既存の細胞減少療法の治療歴のない患者を一定数含み(65%)、比較対照群がそれぞれヒドロキシカルバミドもしくはヒドロキシカルバミド治療を受ける患者を97%含むBATであったため、分析対象集団(a)の追加的有用性を評価する試験として適切であると考えられた。

製造販売業者が指摘する通り、PROUD-PVにおいては、主要なアウトカムである「血液学的完全奏効と脾臓サイズ評価の複合アウトカム」の差、「血液学的完全奏効」の差、及び12か月時点における「分子遺伝学的奏効」の差において何れも非劣性を証明することはできなかった。加えて、PROUD-PVにおいては、当初比較対照(ヒドロキシカルバミド)に対するロペグインターフェロン アルファ-2bの優越性を主要解析について検証する試験として計画されていたが、試験の途中で非劣性を証明する試験に変更されたという経緯があった。この点は、試験の重要な課題として、国内外の規制当局、HTA機関において指摘されていた[2, 4, 24-26]。また、CONTINUATION-PVがPROUD-PVの後継試験であり、ロペグインターフェロン アルファ-2bの一定の有効性が認められた患者が組み入れられたことを考えると、CONTINUATION-PVにも方法論的課題があることに留意する必要がある。

EMAはPROUD-PVにおいて非劣性が証明されなかったことに対して、用量漸増期間にロペグインターフェロン アルファ-2bと比較対照であるヒドロキシカルバミドとの間に差があったと言及しており、最大用量に到達するまでの期間がロペグインターフェロン アルファ-2bにおいて20週間遅れた(本剤においては28週目、ヒドロキシカルバミドにおいては8週目)ため、比較対照に有利な結果であったと指摘した[25]。実際、PROUD-PV(12か月)より長期にアウトカムを観察したCONTINUATION-PV(36か月)においては、「血液学的完全奏効を含めた複合アウトカム」のRate ratio、「血液学的完全奏効」のRate ratio、及び12か月時点における「分子遺伝学的奏効」のRate ratioのいずれの評価項目においても比較対照であるBAT対して明らかな有用性を示していた。

以上により、CONTINUATION-PVにおいて事前に設定された統計的仮説がないことや選択バイアスの影響などの諸問題が試験の限界として認められつつも、製造販売業者の主張するCONTINUATION-PVの結果を根拠としたロペグインターフェロン アルファ-2bの追加的有用性は認められると判

---

断した。

#### <分析対象集団(b)>

公的分析班が実施したSRによって同定した臨床試験は、ロペグインターフェロン アルファ-2bに関して1件(A19-201)、比較対照技術であるルキソリチニブに関する試験として4件(ESPONSE、RESPONSE-2、MAJIC-PV、Foltz 2019)であった。一方、製造販売業者は、SRの結果ロペグインターフェロン アルファ-2bとルキソリチニブを直接比較した臨床試験については確認されなかったとした。

A19-201は、国内のPV患者を対象者とした単群試験であり、分析対象集団の一部であるヒドロキシカルバミド不耐容の患者を含んでいた。一方、この試験においては、ヒドロキシカルバミド抵抗性の患者は含まれず、ヒドロキシカルバミド不耐容の患者の割合も詳細は不明であり、また年齢60歳未満を含む低リスク患者が含まれていた。ルキソリチニブの試験である、RESPONSE、RESPONSE-2、MAJIC-PV、Foltz 2019の4試験では、いずれの試験の対象集団もHU抵抗性、又はヒドロキシカルバミド不耐容の患者であった。加えて、RESPONSEにおいては脾腫を併発する者を対象とし、逆にRESPONSE-2では脾腫を有する者は除外されていた。MAJIC-PVでは、クロスオーバーが事前の計画として認められておらず、Foltz 2019では主要評価項目が安全性であるといった、それぞれの試験の特徴が存在した。

ヒドロキシカルバミド不耐容、ヒドロキシカルバミド抵抗性は死亡リスクや急性白血病への転化リスクが高くなる予後不良因子とされており[27-29]、ヒドロキシカルバミド不耐容の患者を一部含むとはいえ、ヒドロキシカルバミド抵抗性患者を含まないA19-201とルキソリチニブの試験の患者背景には無視できない異質性があると考えられた。加えて、A19-201は60歳未満の患者を含むため年齢中央値が54歳であるのに対して、ルキソリチニブの試験の年齢中央値は60~67歳となっており、年齢に関しても異質性が認められた。このような異質性がある以上、間接比較による定量的な評価は困難であると考えられた。この点、対象集団(a)の追加的有用性評価に用いられたCONTINUATION-PVの利用可能性についても同様に考えられ、製造販売業者が述べた間接比較の実施が困難であるという主張に同意するものである。

製造販売業者は、「臨床データなし」として追加的有用性の評価を実施しており、SRに基づかずに文献を選択し、非メラノーマ性皮膚がん、帯状疱疹の発生といった有害事象の一部の定性的な情報を基にして分析対象集団(b)におけるロペグインターフェロン アルファ-2bの追加的有用性を主張していた。この過程は費用対効果評価の分析ガイドラインに即しておらず、適切な評価とは見なすことはできない。以上を踏まえて、公的分析はこの集団における追加的有用性は示されていないと判断した。

## 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に基づいて、分析対象集団(a)(b)におけるロペグインターフェロン アルファ-2bの追加的有用性を評価した。結果を表2-4-1、表2-4-2に要約する。

表2-4-1 分析対象集団(a)におけるロペグインターフェロン アルファ-2bの追加的有用性に関する評価

対象集団	細胞減少療法を必要とする患者で既存の細胞減少療法の治療歴がない患者
介入	ロペグインターフェロン アルファ-2b
比較対照	ヒドロキシカルバミド
アウトカム	分子遺伝学的奏効、血液学的奏効
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 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( )
追加的有用性を判断した理由	<ul style="list-style-type: none"> <li>CONTINUATION-PVは、試験デザインの変更があったPROUD-PVの後継試験であることや、事前の統計的仮説がないことなど課題が認められた。</li> <li>一方、「血液学的完全奏効を含めた複合アウトカム」のRate ratio(1.42[95%CI, 1.01 to 2.00, p=0.044])、「血液学的完全奏効」のRate ratio(1.38[95%CI 1.07 to 1.79, p=0.012])、及び12か月時点における「分子遺伝学的奏効」のRate ratio(2.31[95%CI 1.56 to 3.42, p&lt;0.0001])のいずれの評価項目においても比較対照であるBAT対して明らかな有用性を示しており、追加的有用性が認められると判断された。</li> </ul>

表2-4-2 分析対象集団(b)におけるロペグインターフェロン アルファ-2bの追加的有用性に関する評価

対象集団	ヒドロキシカルバミドが不耐容または抵抗性の患者
介入	ロペグインターフェロン アルファ-2b
比較対照	ルキシリチニブ
アウトカム	血液学的奏効
追加的有用性	<input type="checkbox"/> 追加的有用性が示されている <input checked="" 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 type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input checked="" type="checkbox"/> その他(5件のヒト対象臨床試験)
追加的有用性を判断した理由	<ul style="list-style-type: none"> <li>SRによって特定されたヒト対象臨床試験において、ロペグインターフェロン アルファ-2bと比較対照技術であるルキシリチニブのそれぞれの試験において、患者背景に無視できない異質性が認められ間接比較の実施は困難と考えられた。</li> <li>非メラノーマ性皮膚がん、帯状疱疹の発生についてはSRに基づかないものである。</li> <li>以上により、ロペグインターフェロン アルファ-2bのルキシリチニブに対する追加的有用性は示されていないと判断した。</li> </ul>



---

**【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

**分析対象集団(a)**

- 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( )

**分析対象集団(b)**

- 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 分析対象集団(a)におけるヒドロキシカルバミドと比較した費用効果分析の概要

製造販売業者は、ロペグインターフェロン アルファ-2bの費用対効果の評価にあたり、「分子遺伝学的奏効なし/血液学的奏効なし」、「分子遺伝学的奏効なし/血液学的奏効あり」、「分子遺伝学的奏効あり/血液学的奏効あり」及び「死亡」の合計4つの健康状態を考慮した、10,000人の仮想コホートを対象としたマイクロシミュレーションモデルを用いた(図3-1-1)。

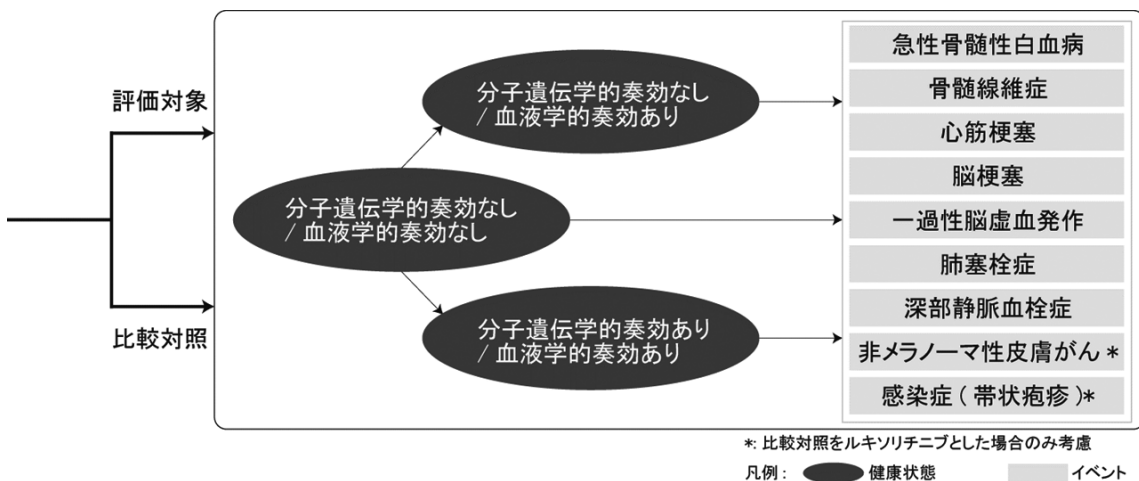


図3-1-1 モデル構造(死亡は全ての健康状態から移行するため図から省略)(製造販売業者報告書[1]の図を改変)

この分析においては、「分子遺伝学的奏効なし/血液学的奏効なし」の状態から開始され、PVの治療により「分子遺伝学的奏効なし/血液学的奏効あり」、及び「分子遺伝学的奏効あり/血液学的奏効あり」の状態に移行するものとした。また、PVに関連するイベントとして急性骨髄性白血病、骨髄線維症、血栓症(心筋梗塞、脳梗塞、一過性脳虚血発作、肺塞栓症、深部静脈血栓症)が考慮された。造血器腫瘍発症率、及び血栓症発症率は、分子遺伝学的奏効による影響を評価した研究は確認されなかったため、血液学的奏効の有無により変化するものされた。分析期間は生涯とし、1サイクル1年とした。

モデルの主要な仮定は以下となる。

- 分子遺伝学的奏効とは、あらゆる遺伝子変異が検出不可能なレベルまで減少、もしくはベースラインのJAK2 ADが50%未満であれば少なくともベースライン値の50%減少、50%以上であれば少なくともベースライン値の25%減少(部分奏効の場合はベースラインのADが10%以上であったことが必要)と定義された。

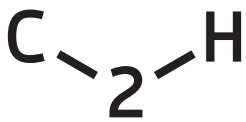
- 血液学的(完全)奏効とは、瀉血を要せずにHct<45%(直近の瀉血から少なくとも3か月経過)、PLT<400×10<sup>9</sup>/L、WBC<10×10<sup>9</sup>/Lと定義された。
- 分子遺伝学的奏効が得られた患者は、血液学的奏効が得られていると仮定し、「分子遺伝学的奏効あり/血液学的奏効あり」に移行するものとした。36か月以降の血液学的奏効率、及び分子遺伝学的奏効率は治療を継続することで36か月時点の奏効率を維持すると仮定した。
- 血栓症、及び造血器腫瘍発症率は血液学的奏効の有無により変化するとした。各健康状態のQOL値は、ビニエットに基づくTTO法によって取得された値が用いられた。ビニエットにおいては、  
「分子遺伝学的奏効なし/血液学的奏効なし」の健康状態をベースラインとし、分子遺伝学的奏効が得られた場合に増分QOL値として、  
血液学的奏効が得られた場合の増分QOL値は考慮されなかった。

PV治療における薬剤費、管理費、造血器腫瘍の治療費は、標準的な診療プロセスに基づいた積み上げで算定された。これらの関連する医療資源消費項目と消費量については、PVに精通する5名の医師を対象としたインタビュー調査を実施し同定された。イベント発生時の費用として、心筋梗塞、脳梗塞、一過性脳虚血発作、肺塞栓症、深部静脈血症のそれぞれの発症時に関する費用は過去の文献から引用された。

製造販売業者が実施した費用効果分析の手法を表3-1-1-1に要約する。

表3-1-1-1 分析対象集団(a)における製造販売業者の費用対効果評価の手法

項目	内容	製造販売業者の報告書における該当箇所(ページ)
分析対象とする集団	(a)細胞減少療法を必要とする患者で既存の細胞減少療法の治療歴がない真性多血症患者 (b)ヒドロキシカルバミドが不耐容または抵抗性の真性多血症患者	17
シミュレーション開始時点での患者の年齢と性別割合	CONTINUATION-PVの年齢中央値、男性割合を用いてそれぞれ58歳、49.47%	33
比較対照技術	(a)ヒドロキシカルバミド (b)ルキンリチニブ	17
分析の立場と費用の範囲	公的医療の立場 公的医療費のみ	17
効果指標	QALY	17
分析期間	生涯	17
割引率	費用、効果ともに年率2%で現在価値に割引換算して計算	18
使用ソフトウェア	Microsoft EXCEL	60
シミュレーションの種類	10,000人の患者を対象としたマイクロシミュレーション	32
モデルで検討した健康状態	「分子遺伝学的奏効なし/血液学的奏効なし」、「分子遺伝学的奏効なし/血液学的奏効あり」、「分子遺伝学的奏効あり/血液学的奏効あり」及び「死亡」の合計4つの健康状態	32



血液学的奏効率、分子遺伝学的奏効率	CONTINUATION-PVの36か月時点のロベグインターフェロン アルファ-2b群の血液学的奏効率(70.5%)、rate ratio(1.38)、及び分子遺伝学的奏効率(66.0%)、rate ratio(2.31)が用いられた	37
イベント発生率	<ul style="list-style-type: none"> <li>血栓症発症率(心筋梗塞：3.1/100人年、脳梗塞：7.6/100人年、一過性脳虚血発作：2.6/100人年、肺塞栓症：2.9/100人年、深部静脈血栓症：5.5/100人年)</li> <li>急性骨髄性白血病発症率：1.1%/51か月、骨髄線維症発症率：2.6%/51か月</li> <li>また、血液学的奏効ありと比較したときの血液学的奏効なしの状態における各イベント発生率のハザード比は、血栓症発症率：1.61、急性骨髄性白血病発症率：1.22、骨髄線維症発症率：1.84</li> </ul> 以上は文献値を根拠に設定された	38-39
死亡率	<ul style="list-style-type: none"> <li>PVは適切な治療を受けることで一般の人々と同等の余命が期待されるという文献を基に性年齢別一般死亡率が用いられた</li> <li>血栓症発症後死亡率として、心筋梗塞(発症後1か月：5.0%/月、1か月目以降：0.98%/年)、脳梗塞(発症後1か月：12.9%/月、1か月目以降：1.29%/年)、肺塞栓症及び深部静脈血栓症(共に9.4%)は文献値を根拠に設定された</li> <li>急性骨髄性白血病(26%/13週)、骨髄線維症(2.1%/13週)はがん情報サービスを根拠に設定された</li> </ul>	40-41
QOL値	QOL値は一般の人々を調査対象としたピニエットに基づくTTO法によるアンケート調査によって得た値が使用された <ul style="list-style-type: none"> <li>分子遺伝学的奏効なし/血液学的奏効なし：[ ](ベースライン)</li> <li>分子遺伝学的奏効が得られた場合の増分QOL値：[ ]</li> <li>血液学的奏効が得られた場合の増分QOL値は考慮されなかった</li> </ul> イベント発生時のQOL値の変化量は文献値を根拠に設定された <ul style="list-style-type: none"> <li>心筋梗塞：-0.073、脳梗塞：-0.265、一過性脳虚血発作：-0.032、肺塞栓症及び深部静脈血栓症：-0.051</li> <li>急性骨髄性白血病：-0.037、骨髄線維症：-0.037</li> </ul>	41-44
費用	<ul style="list-style-type: none"> <li>PVの薬剤費、管理費用に関して、標準的な診療プロセスに基づき積み上げで算定された(2024年1月時点の診療報酬点数、及び薬価を使用)</li> <li>治療費用、管理費用共に治療開始月、分子遺伝学的奏効前、分子遺伝学的奏効後に分けて月単位で推計された</li> <li>血栓症発症時の治療費用は文献から引用された</li> <li>造血管主要発症時の治療費用は専門医調査に基づき推計された</li> </ul>	44-46

製造販売業者による対象集団(a)における基本分析の結果は、以下の表3-1-1-2の通りである。

表3-1-1-2 製造販売業者によ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)
ロベグインターフェロンアルファ-2b	9.301	0.439	258,824,230	241,985,055	551,231,264
ヒドロキシカルバミド	8.862		16,839,175		

### 3.1.2 分析対象集団(b)におけるルキシリチニブと比較した費用効果分析の概要

分析モデルの構造や基本的な各パラメータは、分析対象集団(a)と同じ設定となっているが、PVのルキシリチニブ治療に関連するイベントとして、非メラノーマ性皮膚がん、及び感染症についても考慮された。QOL値に関しては、[ ]  
[ ]ルキシリチニブを使用した場合に減少QOL値として[ ]が適用された。ルキシリチニブ関連イベント(帯状疱疹、被メラノーマ性皮膚がん)についても費用がそれぞれ考慮された。

主要な仮定として、ロペグインターフェロン アルファ-2bとルキシリチニブの有効性に関して、直接比較した臨床試験は存在しないため、ルキシリチニブの有効性はロペグインターフェロン アルファ-2bと同等と設定された。

モデル分析における、ルキシリチニブ治療に関連する情報を表3-1-2-1に要約する。

表3-1-2-1 分析対象集団(b)における製造販売業者の費用対効果評価の手法

項目	内容	製造販売業者の報告書における該当箇所(ページ)
ルキシリチニブ関連イベント発症率	非メラノーマ性皮膚がん発症率(72.12/1000人年)、感染症(带状疱疹)発症率(5.3/100人年)は文献値を根拠に設定された	39-40
ルキシリチニブ関連死亡率	非メラノーマ性皮膚がん死亡率(1.1%/年)はがん情報サービスを根拠に設定された	41
QOL値	QOL値は一般の人々を調査対象としたビニエットに基づくTTO法によるアンケート調査によって得た値が使用された <ul style="list-style-type: none"> <li>ルキシリチニブを使用した場合の減少QOL値：■■■■</li> <li>ルキシリチニブ関連イベント発症時の減少QOL値は文献値を根拠に設定された</li> <li>被メラノーマ性皮膚がん(-0.002)、带状疱疹(-0.014)</li> </ul>	43-44
ルキシリチニブ関連イベント治療費用	<ul style="list-style-type: none"> <li>非メラノーマ性皮膚がん治療費用は皮膚の悪性腫瘍(黒色腫以外)のDPC点数を参考に、平均在院日数(6日)入院すると設定して算定された</li> <li>带状疱疹治療費用は文献値を根拠に設定された</li> </ul>	46

製造販売業者による対象集団(b)における基本分析の結果は、以下の表3-1-2-2の通りであった。

表3-1-2-2 製造販売業者による費用効果分析の基本分析の結果

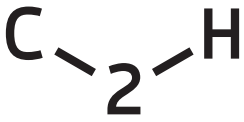
	効果(QALY)	増分効果(QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER(円/QALY)
ロペグインターフェロン アルファ-2b	9.262	1.276	258,218,594	107,689,466	84,419,895
ルキシリチニブ	7.986		150,529,128		

### 3.1.3 分析対象集団(a)におけるヒドロキシカルバミドと比較した費用効果分析に対する見解

公的分析によるレビューの結果、製造販売業者が用いたモデルの構造や有効性、及び費用パラメータの設定はおおむね妥当と考えられた。一方で、以下の論点が挙げられた。

#### 3.1.3.1 健康状態別QOL値について

製造販売業者は、CONTINUATION-PV試験においてEQ-5D-3Lを用いて取得されていたQOL値に関して、解析方法の詳細が不明であったため利用しなかった。一方で、ロペグインターフェロン アルファ-2bの治療により、JAK2 V617F AD値が改善しそれが継続する傾向が示されたことから、ロペグインターフェロン アルファ-2bには、潜在的に将来的な治療の中止や治癒の可能性を期待させる心理的な効果がある可能性を指摘した。製造販売業者は、上記の可能性を考慮し、■■■■



ビニエット(健康状態のシナリオ)を作成し、時間得失(TTO)法によるアンケート調査を行い、各健康状態別のQOL値を取得した。その結果、「分子遺伝学的奏効なし/血液学的奏効なし」の健康状態として、分子遺伝学的奏効が得られた場合の増分QOL値としてがそれぞれ設定された。

NCCNのガイドラインにおいてはJAK2 V617F ADの減少が臨床予後の予測因子として有用であることは確立されていないと指摘されている[29]。この点において、製造販売業者の述べるロペグインターフェロン アルファ-2bのという仮定は、その効果が過大に見積もられている可能性がある。また、本分析のビニエットにおいては、被験者により治癒の程度の解釈が異なることが想定される。例えば、その結果としてQOL値が過大に推定される可能性も考えられる。

従って、分子遺伝学的奏効が得られた場合の増分QOL値の設定を含め、ビニエットによる調査で得られたQOL値を用いることは適切ではないと考える。

### 3.1.3.2 年齢、性別割合について

本分析における年齢、性別割合は、CONTINUATION-PVの対象集団の年齢中央値、男性割合を用いて、それぞれ58歳、49.74%と設定されていた。一方、国内のPV患者596名を対象とした多施設後ろ向き研究(JSH-MPN-R18)においては、年齢中央値65歳、男性割合58.1%と報告されており[30]、分析設定と比べると年齢、及び男性割合が高い傾向を示していた。

公的分析では、製造販売業者の年齢、及び性別割合の設定の妥当性を確認するために、匿名レセプト情報・匿名特定健診等診断情報データベース(NDB)を用いて、ロペグインターフェロン アルファ-2bの治療を受ける患者の年齢、及び性別割合を推計した。2023年5月から2023年12月の期間において、ロペグインターフェロン アルファ-2bの治療を受けるPV患者を抽出した。加えて、その処方開始月から過去36か月以内にヒドロキシカルバミドもしくはルキシソリチニブの治療を受ける、もしくは受けない患者に関する解析を行った。NDBの解析方法は「6.1 NDB解析」に示す。

NDB解析の結果、表3-1-3-2に示すように、分析対象集団(a)に類似する「過去3年間にヒドロキシカルバミド及びルキシソリチニブの治療歴の無いロペグインターフェロン アルファ-2b処方患者」では、年齢中央値52.5歳、平均年齢55.4±12.2歳、男性割合44.2%となっていた。「ロペグインターフェロン アルファ-2b処方患者の全体集団」では、年齢中央値62.5歳、平均年齢61.2±15.1歳、男性割合48.8%であった。この結果から、製造販売業者の分析設定はNDBによる解析結果と大きな違いがなかったことから、製造販売業者の設定は妥当であると考えた。

表3-1-3-2 NDBによって解析されたPV集団の性別割合、年齢

	全体集団	ヒドロキシカルバミド・ルキシリチニブの治療歴なし
患者数	125	43
男性割合(%)	48.8	44.2
年齢(歳)(mean±SD)	61.2±15.1	55.4±12.2
年齢(歳)(median)	62.5	52.5

### 3.1.4 分析対象集団(b)におけるルキシリチニブと比較した費用効果分析に対する見解

分析対象集団(b)におけるロペグインターフェロン アルファ-2bのルキシリチニブに対する追加的有用性が示されていないため、公的分析では費用最小化分析を実施した。

## 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) QOLについて[分析対象集団(a)]
- b) 費用最小化分析の実施[分析対象集団(b)]

### 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)

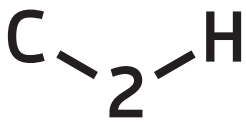
- c) 薬価の変更[分析対象集団(b)]

## 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 QOL値について[分析対象集団(a)]

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)
4.2.2	41~42	表4-2-2-1-2



**【報告書等の記述】**

本分析では、「分子遺伝学的奏効なし/血液学的奏効なし」の健康状態におけるQOL値として、TTO法を用いた[ ]のQOL値を設定した。今回実施したTTO法を用いたQOL値調査では真正多血症の症状がない健康状態に対するQOL値についても測定したが、血液学的奏効が得られた場合の増分QOL値については、CONTINUATION-PV試験で測定されたQOL値において、群間でベースラインからの変化量に差が生じなかったことから、保守的にQOL値は変化しないものとした。また、同試験のベースラインにおけるEQ-5D VASの測定結果が[ ]であったため、[ ]のQOL値を採用した。分子遺伝学的奏効が得られた場合の[ ]QOL値については、[ ]を設定した。また、ルキシソリチニブを使用した場合における[ ]減少QOL値についても[ ]を設定した。

**表4-2-2-1-2 分析モデルに設定したQOL値**

健康状態	値
QOL値	
分子遺伝学的奏効なし/血液学的奏効なし	[ ]
QOL値変化量	
血液学的奏効が得られた場合の増分QOL値	[ ]
分子遺伝学的奏効が得られた場合の増分QOL値	[ ]
ルキシソリチニブを使用した場合の減少QOL値	[ ]

**【具体的な再分析の内容】**

公的分析では、「3.1.3.1節」において議論したように、ビニエットに基づくTTO法によって得られたQOL値を用いることは適切ではないと考えた。また、CONTINUATION-PVにおいてはEQ-5D-3LによるQOL値が取得されていたが、文献においては36か月時点におけるロペグインターフェロン アルファ-2b群と標準治療群との間に差がないという言及程度であり[6]、詳細は不明であった。一方で、SMC2421においては、表3-4-1-2に示すようにCONTINUATION-PVによって取得されたQOL値が報告されていた[3]。ロペグインターフェロン アルファ-2bの臨床試験において対象者から取得されたQOL値が存在しているため、この値を用いた解析を実施することが適切であると判断された。



表3-4-1-2 SMC2421にて報告されたQOL値[3]

JAK2 ADのカットオフ値 (観察された対象者)	JAK2 AD (<50%) (n=892)	JAK2 AD (≥50%) (n=250)	差
EQ-5Dによって取得された平均QOL値(SD)	0.881(0.152)	0.876(0.148)	0.005 (p=0.6036)

SMC2421に記載されたQOL値は、表3-4-1-2に示すようにJAK2 AD 50%以上、未満で層別化されていたが、製造販売業者の費用効果分析のモデルにおいてはそのような設定は考慮されていなかったため、それぞれの対象集団で加重平均した値を用いた。分子遺伝学的奏効が得られた増分QOL値を考慮することも適切ではないと判断されたため、再分析においてはこの設定は用いなかった。血液学的奏効が得られた場合の増分QOL値の設定は製造販売業者のものを受け入れた。

再分析で用いたQOL値を表3-4-1-3に示す。

表3-4-1-3 再分析で用いたQOL値

健康状態	QOL値
分子遺伝学的奏効なし/血液学的奏効なし	0.880
血液学的奏効が得られた場合の増分QOL値	±0.000
分子遺伝学的奏効が得られた場合の増分QOL値	±0.000

### 3.4.2 費用最小化分析の実施[分析対象集団(b)]

表3-4-2-1 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)
5.1.1.2	47	表5-1-1-2-1

#### 【報告書等の記述】

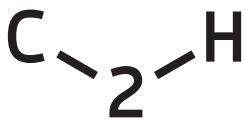
表5-1-1-2-1 基本分析結果の要約(分析対象とする集団を分析対象集団bとした場合)

	費用 (円)	増分費用 (円)	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	ICER (円/QALY)
本剤	258,218,594	107,689,466	9.262	1.276	84,419,895
ルキシロチニブ	150,529,128		7.986		

ICER, Incremental cost-effectiveness ratio; QALY, Quality-adjusted life year.

#### 【具体的な再分析の内容】

ロペグインターフェロン アルファ-2bの分析対象集団(b)における追加的有用性の検討結果から、追加的有用性は認められないと判断された。従って、再分析においては、奏効率、イベント発生率、



死亡率に関連する治療効果に群間差を設けずに費用最小化分析を実施した。当該薬剤費以外の関連する医療消費資源は同程度と考え、評価対象技術、及び比較対照技術の治療開始時の1年間の薬剤費用の比較を行った。

### 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 薬価の変更[分析対象集団(b)]

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)
別添3. 費用パラメータの内訳	82	ヒドロキシカルバミドが不耐容または抵抗性の真性多血症患者/ルキシリチニブ 【薬剤費用/月】

#### 【報告書等の記述】

##### ヒドロキシカルバミドが不耐容または抵抗性の真性多血症患者/ルキシリチニブ 【薬剤費用/月】

	レジメン	薬剤名	単価	数量/月	小計/月
治療開始月	ルキシリチニブリン酸塩	ジャカビ錠10mg	7,512円	60.9錠	686,408円
		ジャカビ錠5mg	3,764円	60.9錠	
分子遺伝学的奏効前	ルキシリチニブリン酸塩	ジャカビ錠10mg	7,512円	60.9錠	686,408円
		ジャカビ錠5mg	3,764円	60.9錠	
分子遺伝学的奏効後	ルキシリチニブリン酸塩	ジャカビ錠10mg	7,512円	60.9錠	686,408円
		ジャカビ錠5mg	3,764円	60.9錠	

#### 【具体的な再分析の内容】

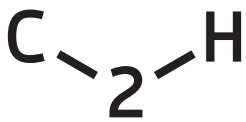
費用対効果評価の分析ガイドライン(第3版)において、「10.8 単価は可能な限り最新時点の診療報酬点数表や薬価基準等を使用する。特に評価対象技術あるいは比較対照技術については必ず最新時点の価格を用いなければならない。」と記載されているため[23]、最新の薬価(2024年7月時点)を用いて再分析を実施した。該当する薬剤を表3-5-1-2に、修正された薬剤費用を表3-5-1-3示す。

表3-5-1-2 最新の薬価

薬剤名	薬価(変更前)	薬価(変更後)
ジャカビ錠(10mg)	7,512円	8,185.6円
ジャカビ錠(5mg)	3,764円	4,074.2円

表3-5-1-3 修正された薬剤費用

レジメン	薬剤名	単価	数量/月	小計/月
ルキソリチニブリン酸塩	ジャカビ錠10mg	8,185.6円	60.9錠	746,296円
	ジャカビ錠5mg	4,074.2円	60.9錠	



## 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)に対して実施した分析

- 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( )

#### 分析対象集団(b)に対して実施した分析

- 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

分析対象集団(a)における再分析の基本分析の結果を以下に示す。

表4-1-1-1 製造販売業者による基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
ロペグインターフェロン アルファ-2b	9.301	0.439	258,824,230	241,985,055	551,231,264
ヒドロキシカルバミド	8.862		16,839,175		

表4-1-1-2 再分析における基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
ロペグインターフェロン アルファ-2b	10.674	0.287	258,824,230	241,985,055	844,272,896
ヒドロキシカルバミド	10.388		16,839,175		

#### 4.1.2 再分析における基本分析の増分費用

分析対象集団(b)における再分析の基本分析の結果を以下に示す。

表4-1-1-1 製造販売業者による基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
ロペグインターフェロン アルファ-2b	9.262	1.276	258,218,594	107,689,466	84,419,895
ルキシロチニブ	7.986		150,529,128		

表4-1-1-2 再分析における基本分析の結果

	費用(円)/年	増分費用(円)/年
ロペグインターフェロン アルファ-2b	14,162,028	5,206,479
ルキシロチニブ	8,955,549	

#### 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 分析対象集団(a)の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	0.439	241,985,055	551,231,264
a	QOL値の変更	0.287	241,985,055	844,272,896

#### 4.1.3 再分析には反映していないが、定性的に増分費用効果比に影響を与えうる要因

該当なし

#### 4.2 再分析における感度分析の結果

再分析で変更したQOL値を含む結果に大きな影響を与えるパラメータに関する一元感度分析の結果を表4-2に示す。変動範囲は主に製造販売業者が設定したものであるが、一部再分析の下で新たに変動範囲を設定した。

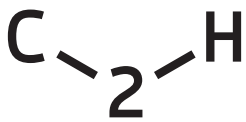


表4-2 分析対象集団(a)における一元論的感度分析の結果

基本分析のICER(円/QALY)	パラメータの範囲		設定の根拠	ICERの範囲(円/QALY)	
	下限	上限		下限	上限
844,272,896					
パラメータ					
血液学的奏効なしの状態における血栓症発症率のハザード比(ref:血液学的奏効あり)(1.61)	1.03	2.51	製造販売業者設定	3,599,839,196	437,440,322
ベスレミのヒドロキシカルバミドに対する血液学的奏効率のRate ratio(36か月時点)(1.38)	1.07	1.79	製造販売業者設定	3,158,560,281	536,892,622
患者年齢(58歳)	46.4	69.6	製造販売業者設定	649,351,344	1,436,980,689
ベスレミの分子遺伝学的奏効率(36か月時点)(66.0%)	52.77	79.15	製造販売業者設定	844,282,611	529,187,200
割引率/年(2%)	0	4	製造販売業者設定	713,910,469	1,000,444,390
心筋梗塞(発症後1か月)の死亡率/月(5%)	0	50	製造販売業者設定	874,052,750	663,144,045
ベスレミの治療費用/月-分子遺伝学的奏効後(1,228,705円)	982,964	1,474,446	製造販売業者設定	739,142,739	949,403,054
「分子遺伝学的奏効なし/遺伝学的奏効なし」のQOL値(0.880)	0.792	0.968	±10%	961,611,131	752,456,269
脳梗塞の減少QOL値(-0.265)	-0.318	-0.212	製造販売業者設定	935,523,319	769,241,508
急性骨髄性白血病の発症率/51か月-血液学的奏効なし(1.1%)	0.88	1.32	製造販売業者設定	912,736,804	764,170,283

### 4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果

該当なし

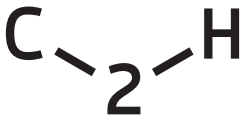
#### 4.4 分析結果の解釈

表4-4-1 分析対象集団(a)の分析結果の解釈

分析対象集団	細胞減少療法を必要とする患者で既存の細胞減少療法の治療歴がない患者
比較対照技術	ヒドロキシカルバミド
ICERの基準値	<input checked="" type="checkbox"/> 通常の品目 <input type="checkbox"/> 配慮が必要な品目
ICERの所属する確率が最も高いと考える区間	<input type="checkbox"/> ドミナント <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 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 checked="" 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、ロベグインターフェロン アルファ-2bはヒドロキシカルバミドと比較してICERが844,272,896円/QALYであることが示されたため。

表4-4-2 分析対象集団(b)の分析結果の解釈

分析対象集団	ヒドロキシカルバミドが不耐容または抵抗性の患者
比較対照技術	ルキシロチニブ
ICERの基準値	<input checked="" type="checkbox"/> 通常の品目 <input type="checkbox"/> 配慮が必要な品目
ICERの所属する確率が最も高いと考える区間	<input type="checkbox"/> ドミナント <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 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 checked="" 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	費用最小化分析による再分析の結果、ロベグインターフェロン アルファ-2bはルキシロチニブと比較して5,206,479円の費用増加となったため。



## 4.5 価格調整率の重み

### 4.5.1 製造販売業者の推計

該当なし(いずれの分析対象集団においてもICERの所属する確率が最も高いと考えられる区間が1000万円超となったため)。

### 4.5.2 公的分析の推計

公的分析ではNDBを用いて患者数を表4-5-2-1の通り推計した。NDBの解析方法は「6.1 NDB解析」に示す。

表4-5-2-1 ロベグインターフェロン アルファ-2b処方前36か月間のヒドロキシカルバミド及びルキソリチニブの処方の有無

	患者数(人)
ヒドロキシカルバミド・ルキソリチニブの処方なし	43
ヒドロキシカルバミド又はルキソリチニブの処方あり	82

以上の結果から算出された各分析対象集団の患者割合は表4-5-2-2の通りである。

表4-5-2-2 患者割合の推計

	患者数(人)	患者割合
分析対象集団(a)	43	34.4%
分析対象集団(b)	82	65.6%

製造販売業者はいずれの分析対象集団においてもICERの所属する確率が最も高いと考えられる区間が1000万円超となったため患者割合を推計していないため、公的分析ではNDBを用いて患者割合の推計を行った。



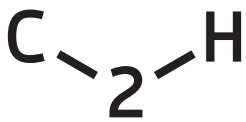
---

## 5. 参考文献

- [1] ファーマエッセンシアジャパン株式会社. 【ベスレミ皮下注250 $\mu$ gシリンジ/500 $\mu$ gシリンジ】に関する費用対効果評価[第1.0版]. 2024.
- [2] Scottish Medicines Consortium. SMC2563. ropeginterferon alfa-2b solution for injection in pre-filled pen (Besremi®). 2023. [Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7704/ropeginterferon-alfa-2b-besremi-resub-final-june-2023-for-website.pdf>].
- [3] Scottish Medicines Consortium. SMC2421. ropeginterferon alfa-2b 250 micrograms/0.5 mL solution for injection in pre-filled pen (Besremi®) 2022. [Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6873/ropeginterferon-alfa-2b-besremi-final-april-2022-amended-040522-for-website.pdf>].
- [4] Haute Autorité de Santé. BESREMI (ropeginterferon alfa-2b). 2020. [Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3225401/en/besremi-ropeginterferon-alfa-2b](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3225401/en/besremi-ropeginterferon-alfa-2b)].
- [5] Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A19-72] Ropeginterferon alfa-2b (polycythaemia vera) - Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V. 2020. [Available from: <https://www.iqwig.de/en/projects/a19-72.html>].
- [6] Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, Krochmalczyk D, Gercheva-Kyuchukova L, Egyed M, et al. Ropeginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study. *Lancet Haematol.* 2020; 7(3): e196-e208.
- [7] Edahiro Y, Ohishi K, Gotoh A, Takenaka K, Shibayama H, Shimizu T, et al. Efficacy and safety of ropeginterferon alfa-2b in Japanese patients with polycythemia vera: an open-label, single-arm, phase 2 study. *Int J Hematol.* 2022; 116(2): 215-27.
- [8] Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med.* 2015; 372(5): 426-35.
- [9] Verstovsek S, Vannucchi AM, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, et al. Ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera: 80-week follow-up from the RESPONSE trial. *Haematologica.* 2016; 101(7): 821-9.
- [10] Kiladjian JJ, Zachee P, Hino M, Pane F, Masszi T, Harrison CN, et al. Long-term efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in polycythaemia vera (RESPONSE): 5-year follow up of a phase 3 study. *Lancet Haematol.* 2020; 7(3): e226-e37.
- [11] Mesa R, Verstovsek S, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, et al. Changes in

- 
- quality of life and disease-related symptoms in patients with polycythemia vera receiving ruxolitinib or standard therapy. *Eur J Haematol.* 2016; 97(2): 192-200.
- [12] Vannucchi AM, Verstovsek S, Guglielmelli P, Griesshammer M, Burn TC, Naim A, et al. Ruxolitinib reduces JAK2 p.V617F allele burden in patients with polycythemia vera enrolled in the RESPONSE study. *Ann Hematol.* 2017; 96(7): 1113-20.
- [13] Kirito K, Suzuki K, Miyamura K, Takeuchi M, Handa H, Okamoto S, et al. Ruxolitinib is effective and safe in Japanese patients with hydroxyurea-resistant or hydroxyurea-intolerant polycythemia vera with splenomegaly. *Int J Hematol.* 2018; 107(2): 173-84.
- [14] Passamonti F, Griesshammer M, Palandri F, Egyed M, Benevolo G, Devos T, et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet Oncol.* 2017; 18(1): 88-99.
- [15] Griesshammer M, Saydam G, Palandri F, Benevolo G, Egyed M, Callum J, et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythemia vera without splenomegaly: 80-week follow-up from the RESPONSE-2 trial. *Ann Hematol.* 2018; 97(9): 1591-600.
- [16] Passamonti F, Palandri F, Saydam G, Callum J, Devos T, Guglielmelli P, et al. Ruxolitinib versus best available therapy in inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): 5-year follow up of a randomised, phase 3b study. *Lancet Haematol.* 2022; 9(7): e480-e92.
- [17] Foltz L, Pica GM, Zerazhi H, Van Droogenbroeck J, Visanica S, Baez de la Fuente E, et al. Safety and efficacy findings from the open-label, multicenter, phase 3b, expanded treatment protocol study of ruxolitinib for treatment of patients with polycythemia vera who are resistant/intolerant to hydroxyurea and for whom no alternative treatments are available. *Leuk Lymphoma.* 2019; 60(14): 3493-502.
- [18] Harrison CN, Nangalia J, Boucher R, Jackson A, Yap C, O'Sullivan J, et al. Ruxolitinib Versus Best Available Therapy for Polycythemia Vera Intolerant or Resistant to Hydroxycarbamide in a Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2023; 41(19): 3534-44.
- [19] ファーマエッセンシアジャパン株式会社. 医薬品インタビューフォーム ベスレミ皮下注250  $\mu\text{g}$ /500  $\mu\text{g}$ . 2023.
- [20] ノバルティスファーマ株式会社. 医薬品インタビューフォーム ジャカビ錠5mg/10mg. 2021.
- [21] Barbui T, Vannucchi AM, De Stefano V, Masciulli A, Carobbio A, Ferrari A, et al. Roppeginterferon alfa-2b versus phlebotomy in low-risk patients with polycythaemia vera (Low-PV study): a multicentre, randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2021; 8(3): e175-e84.

- 
- [22] 一般社団法人日本血液学会. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2023年版. 2023.
- [23] 保健医療経済評価研究センター. 国. 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.
- [24] Food and Drug Administration (FDA). BESREMI (ropeginterferon alfa-2b-njft) Review. 2018.
- [25] European Medicines Agency (EMA). Besremi International non-proprietary name: ropeginterferon alfa-2b. 2018.
- [26] 医薬品医療機器総合機構(PMDA). 審議結果報告書 ベスレミ皮下注250 $\mu$ gシリンジ、同皮下注500 $\mu$ gシリンジ. 2023.
- [27] Alvarez-Larran A, Pereira A, Cervantes F, Arellano-Rodrigo E, Hernandez-Boluda JC, Ferrer-Marin F, et al. Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera. *Blood*. 2012; 119(6): 1363-9.
- [28] Alvarez-Larran A, Kerguelen A, Hernandez-Boluda JC, Perez-Encinas M, Ferrer-Marin F, Barez A, et al. Frequency and prognostic value of resistance/intolerance to hydroxycarbamide in 890 patients with polycythaemia vera. *Br J Haematol*. 2016; 172(5): 786-93.
- [29] NCCN guideline. Myeloproliferative Neoplasms version 1.2024. 2023.
- [30] Edahiro Y, Ito T, Gotoh A, Nakamae M, Kimura F, Koike M, et al. Clinical characteristics of Japanese patients with polycythemia vera: results of the JSH-MPN-R18 study. *Int J Hematol*. 2022; 116(5): 696-711.



## 6. 参考資料

### 6.1 NDB解析

費用対効果評価における当該選定品目についてNDBを用いた分析を行ったので、その目的、方法及び結果を以下に示す。

#### 6.1.1 入院割合の推計

##### 目的

分析の目的はロペグインターフェロン アルファ-2を処方された患者の性別・処方時の年齢を推計することである。

##### 方法

##### 対象患者

分析は患者単位で実施した。患者IDとして、ID1(保険者番号、被保険者証記号・番号、生年月日、性別に由来)、及びID2(氏名、生年月日、性別に由来)の両者を統合したID0を用いた。分析対象期間は、2023年5月～2023年12月とし、医科(入院、入院外)レセプト、DPCレセプトにおいて真性赤血球増加症(ICD-10 code: D45)の傷病名が付与されており、ロペグインターフェロン アルファ-2が処方(表6-1-3参照)された患者を分析対象集団とした。

##### 集計方法

ロペグインターフェロン アルファ-2bを処方された患者の性別・処方時の年齢を算出した。また、ロペグインターフェロン アルファ-2b処方前36か月間のヒドロキシカルバミド及びルキシソリチニブ処方の有無別の集計を行った。

##### 集計結果

集計結果を表6-1-1に示す。

表6-1-1 ロペグインターフェロン アルファ-2b投与患者の特性(投与開始時)

	全体	ヒドロキシカルバミド・ルキシソリチニブの治療歴なし	ヒドロキシカルバミドまたはルキシソリチニブの治療歴あり
患者数	125	43	82
性別(女性, %)	51.2	55.8	48.8
年齢(mean ± SD)	61.2 ± 15.1	55.4 ± 12.2	64.3 ± 15.6
(median)	62.5	52.5	67.5

## 6.1.2 患者割合の推計

### 目的

分析の目的は分析の目的はロペグインターフェロン アルファ-2処方前のヒドロキシカルバミド、ルキソリチニブ処方状況を明らかにすることである。

### 方法

#### 対象患者

6.1.1と同じ分析対象集団を用いた。

#### 集計方法

分析対象患者におけるロペグインターフェロン アルファ-2b処方前36か月間のヒドロキシカルバミド及びルキソリチニブの処方状況を検討した。

#### 集計結果

集計結果を表6-1-2に示す。ロペグインターフェロン アルファ-2b処方前36か月間にヒドロキシカルバミド、ルキソリチニブのいずれも処方されていない患者は34.4%、どちらかが処方されている患者は65.6%であった。

表6-1-2 ロペグインターフェロン アルファ-2b処方前36か月間のヒドロキシカルバミド及びルキソリチニブの処方の有無

	患者数(人)
ヒドロキシカルバミド・ルキソリチニブの治療歴なし	43
ヒドロキシカルバミドまたはルキソリチニブの治療歴あり	82

表6-1-3 対象医薬品一覧

レセプト電算処理システム用コード	項目名	一般名
629923701	ベスレミ皮下注250 $\mu$ gシリンジ 0.5mL	ロペグインターフェロン アルファ-2b
629923801	ベスレミ皮下注500 $\mu$ gシリンジ 1mL	ロペグインターフェロン アルファ-2b
614220010	ハイドレアカプセル500mg	ヒドロキシカルバミド
622365001	ジャカビ錠5mg	ルキソリチニブ
622545301	ジャカビ錠10mg	ルキソリチニブ



本著作物は著者や出版社がその著作権等を主張せずパブリックドメイン  
(CC0, <https://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/deed.ja>)に提供します。



本稿は当該評価対象技術の費用対効果評価において、製造販売業者が提出した分析データ等の科学的妥当性を公的分析班がレビューした結果、および製造販売業者が提出した分析データ等が科学的に妥当でないと判断された場合に公的分析班が再分析した結果を取りまとめたものです。

本稿には、国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センターのウェブサイトに掲載されている日本の費用対効果評価制度における報告書を転載したものであり、製造販売業者が別途調査・分析した内容が含まれています。

