

Cost-effectiveness evaluation of epcoritamab for relapsed or refractory large B-cell lymphoma after 2 or more systemic treatments

Munenobu Kashiwa¹⁾, Keiko Konomura²⁾,
Kensuke Moriwaki^{1,3)}, Satomi Kojima¹⁾, Tomomi Maeda^{1,4)},
Takeru Shirowa²⁾, Kojiro Shimosuma¹⁾, Takashi Fukuda²⁾

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

²⁾ Center for Outcomes Research and Economic Evaluation for Health, National Institute of Public Health

³⁾ Division of Health Policy and Management, Department of Biomedical Sciences, College of Life Sciences, Ritsumeikan University

⁴⁾ Graduate School of Health Management, Keio University

National Institute of Public Health (NIPH)

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

2つ以上の標準的な治療が無効又は治療後に再発した、大細胞型B細胞リンパ腫又は濾胞性リンパ腫に対するエプコリタマブの費用対効果評価

柏 宗伸¹⁾, 此村 恵子²⁾, 森脇 健介^{1,3)}, 小嶋 智美¹⁾,
前田 知美^{1,4)}, 白岩 健²⁾, 下妻 晃二郎¹⁾, 福田 敬²⁾

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)

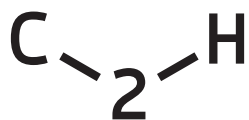
²⁾ 国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター

³⁾ 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

⁴⁾ 慶應義塾大学大学院 健康マネジメント研究科

目次

Abstract	5
抄録	6
略語表	7
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	10
1.1 評価結果の概要	10
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	15
1.3 公的分析における参考事項	15
2. 追加的有用性の評価	23
2.1 公的分析におけるシステムティックレビュー	23
2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション	23
2.1.2 実施の流れ	23
2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準	24
2.1.4 使用したデータベース	24
2.1.5 使用した検索式	24
2.1.6 検索結果	34
2.1.7 臨床試験の概要	36
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	41
2.2.1 製造販売業者によるシステムティックレビューについて	41
2.2.2 製造販売業者の実施したシステムティックレビューとの結果の差異について	41
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	42
2.3.1 製造販売業者による追加的有用性評価	42
2.3.2 公的分析におけるレビュー結果	42
2.4 追加的有用性に関する評価	44
【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】	45
3. 費用対効果の評価	46
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	46
3.1.1 救済化学療法と比較した費用効果分析の概要	46
3.1.2 救済化学療法と比較した費用効果分析に対する見解	48
3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無	50



3.3 実施が必要な再分析の概要	50
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)	50
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)	50
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	50
3.4.1 長期寛解後のQOL値の設定について	50
【具体的な再分析の内容】	51
3.4.2 生存曲線について	51
【具体的な再分析の内容】	51
3.5 3.4以外に検討が必要な点における再分析の内容	53
4. 分析結果	54
4.1 再分析における基本分析の結果	54
4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比(費用効果分析)	54
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	54
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	54
4.2 再分析における感度分析の結果	56
4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果	57
4.4 分析結果の解釈	58
4.5 価格調整率の重み	59
5. 参考文献	60

Abstract

The Academic Technology Assessment Group (ATAG) reviewed a report submitted by the manufacturer of epcoritamab (Genmab K.K.) on the additional benefits and cost-effectiveness of epcoritamab in comparison with the salvage chemotherapy for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma who had received at least two prior lines of therapy, including an anti-CD20 monoclonal antibody. This report summarises the results of a review and reanalysis conducted by the ATAG.

In assessing the additional benefits of epcoritamab, the manufacturer primarily based its arguments on the results of a Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) using individual patient data from the EPCORE NHL-1 trial and aggregate data from the SCHOLAR-1 trial. The manufacturer argued the additional benefits of epcoritamab based on the MAIC analysis, which indicated that epcoritamab had a statistically significant effect on overall survival (OS) relative to salvage chemotherapy. The ATAG accepted the manufacturer's arguments of additional benefits based on these results while acknowledging several methodological challenges, including the high uncertainty associated with unanchored MAIC, biases inherent in single-arm trial designs, and strong assumptions regarding effect modifiers and prognostic factors.

For the cost-effectiveness analysis, the manufacturer employed a Partitioned Survival Analysis (PartSA) model consisting of three health states: progression-free survival (PFS), post-progression survival (PPS), and death. The R-ICE regimen was selected as the least expensive salvage chemotherapy regimen for comparison. The manufacturer's model assumed that patients who maintained PFS for three years would achieve long-term remission, and patients in long-term remission would have utility values equivalent to those of the general population. The ATAG determined that these assumptions might not accurately reflect clinical reality and modified the analysis by setting the utility value for long-term remission equal to the PFS state utility and adopting a mixture-cure model for survival curve extrapolation.

The ATAG base-case analysis showed that epcoritamab incurred additional costs of JPY 40,291,857 and conferred an additional 4.006 quality-adjusted life years (QALYs) relative to salvage chemotherapy. These findings resulted in an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of JPY 10,058,394 per QALY gained. Scenario analyses using different survival curve models, including log-normal and AIC-averaged models, yielded ICERs of JPY 11,108,558/QALY and JPY 11,340,614/QALY, respectively, confirming the robustness of the results. While acknowledging the methodological limitations of indirect comparison via MAIC and uncertainties in effect estimation, these results suggest that the ICERs for epcoritamab relative to salvage chemotherapy were likely to fall within the range of JPY 7.5–11.25 million per QALY from the perspective of public healthcare payers in Japan.

Additionally, as instructed by the expert committee, a cost-minimisation analysis comparing epcoritamab with polatuzumab vedotin in combination with bendamustine and rituximab (Pola-BR) was conducted, showing that epcoritamab incurred additional costs of JPY 25,145,483 relative to Pola-BR.

Keywords: Epcoritamab, B-cell lymphoma, cost-effectiveness analysis, health technology assessment

抄録

公的分析は、エプコリタマブの製造販売業者(ジェンマブ株式会社)より提出された、抗CD20モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも2つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した、大細胞型B細胞リンパ腫又は濾胞性リンパ腫に対するエプコリタマブの追加的有用性および費用対効果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、製造販売業者は主にEPCORE NHL-1試験の個別患者データとSCHOLAR-1試験の集計データを用いたMAIC(Matching-Adjusted Indirect Comparison)による分析結果を参照した。製造販売業者は、救済化学療法に対するエプコリタマブのOSハザード比が統計学的に有意に死亡リスクを低下することが示されたことから、エプコリタマブの追加的有用性を主張した。公的分析は、この結果に基づき製造販売業者による追加的有用性の主張を受け入れたが、アンカーなしMAICによる高い不確実性や、単群試験を含むことによる研究デザイン特有のバイアス、効果修飾因子や予後因子に関する強い仮定など、いくつかの方法論的課題が存在すると考えた。

費用効果分析においては、製造販売業者はPFS(Progression-free survival)、PPS(post-progression survival)、Deathの3つの健康状態からなるPartitioned Survival Analysisモデルを使用した。救済化学療法としては、より安価なR-ICE療法が選択された。製造販売業者の提出したモデルには、分析開始から3年間PFS状態を維持した患者を長期寛解状態とみなし、長期寛解状態の患者のQOL値を一般健常人と同等とする仮定が含まれていた。公的分析では、これらの仮定が必ずしも臨床実態を反映していない可能性があると判断し、長期寛解後のQOL値をPFS状態の値と同様とするよう変更し、生存曲線の設定としてMixture cure modelを採用する再分析を行った。

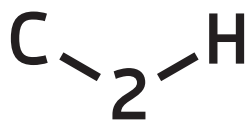
公的分析のベースケース分析では、エプコリタマブは救済化学療法と比較して追加費用は40,291,857円であり、追加効果は4.006 QALYであることが示された。これにより、増分費用効果比(ICER)は、1 QALYあたり10,058,394円となった。生存曲線モデルをLognormalモデルやAIC平均化モデルに変更したシナリオ分析でも、ICERはそれぞれ11,108,558円/QALY、11,340,614円/QALYと大きく変動しないことが確認された。MAICによる間接比較の方法論的限界や効果推計における不確実性が存在することに留意する必要があるが、これらの結果から、抗CD20モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも2つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した、大細胞型B細胞リンパ腫又は濾胞性リンパ腫に対するエプコリタマブの救済化学療法に対するICERは、日本の公的医療の立場において、1 QALYあたり750～1,125万円未満の範囲にある可能性が高いことが示唆された。

また、費用対効果評価専門組織の指示に基づき、ポラズマブベドチン併用ベンダムスチン・リツキシマブ(Pola-BR)療法を比較対照技術とした場合の費用最小化分析も実施され、エプコリタマブはPola-BR療法と比較して25,145,483円の追加費用が生じることが示された。

キーワード：エプコリタマブ, B細胞リンパ腫, 費用効果分析, 医療技術評価

略語表

略語	正式表記
ADA	Anti-drug antibody
AE	Adverse Event
AIC	Akaike Information Criterion
aNHL	Aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma
ASCT	Autologous Stem Cell Transplant
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
AUC	Area Under the Curve
BIC	Bayesian Information Criterion
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAR-T	Chimeric Antigen Receptor-T
CDA-AMC	Canada's Drug Agency
CHASE-R	cyclophosphamide, cytarabine, etoposide, dexamethasone, and rituximab
CI	Confidence Interval
CLL	Chronic Lymphocytic Leukemia
CNS	Central nervous system
CR	Complete Response
CRS	Cytokine Release Syndrome
DHAP-R	dexamethasone, cytarabine, cisplatin, and rituximab
DLBCL	Diffuse Large B-Cell Lymphoma
DLT	Dose-Limiting Toxicity
DoCR	Duration of CR
DOR	Duration of Response
EAG	External Assessment Group
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
Embase	Excerpta Medica dataBASE
EPOCH-R	Etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and rituximab
EQ-5D-3L	EuroQol 5 Dimensions 3-Level
EQ-5D-5L	EuroQol 5 Dimensions 5-Level
ESS	Effective Sample Size
FL3B	Follicular Lymphoma Grade 3B
GDP	gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin
HAS	Haute Autorité de Santé
HGBCL	High-Grade B-Cell Lymphoma
HSCT	Hematopoietic Stem Cell Transplant
HTA	Health Technology Assessment
ICANS	Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
IPD	Individual Participant/Patient Data
IPI	International Prognostic Index
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	
LBCL	Large B cell lymphoma



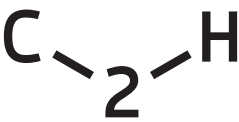
NA	Not Available
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network Meta-Analysis
MAIC	Matching-Adjusted Indirect Comparison
MCL	Mantle Cell Lymphoma
MINE	mitoxantrone, ifosfamide, mesna, and etoposide
ORR	Overall Response Rate
OS	Overall Survival
PartSA	Partitioned survival analysis
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PET	Positron Emission Tomography
PFS	Progression Free Survival
PMBCL	Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
PML	Progressive Multifocal Leukoencephalopathy
PPS	Post-progression survival
PS	Performance Status
PSA	Prostate Specific Antigen
QALY	Quality-Adjusted Life Year
QOL (QoL)	Quality of Life
R-ESHAP	rituximab, etoposide, methylprednisolone, cytarabine, and cisplatin
R-ICE	rituximab, ifosfamide, carboplatin and etoposide
RCT	Randomized Controlled Trial
RP2D	Recommended Phase 2 Dose
R/R	Relapsed or Refractory
SLL	Small Lymphocytic Lymphoma
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMR	Service Médical Rendu
SR	Systematic Review
tFL	Transformed Follicular Lymphoma
TTCR	Time to Complete Response
TTNT	Time to Next Anti-lymphoma therapy
TTD	Time to treatment discontinuation
TTR	Time to Response
VAS	Visual Analogue Scale
WM	Waldenström Macroglobulinemia

0. 分析枠組み

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

表0-1 評価対象技術に関する分析枠組みの概要

分析対象集団	抗CD20モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも2つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した、以下の再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫又は濾胞性リンパ腫：びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、高悪性度B細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫(Grade 3B)
分析対象集団を設定した理由 (適宜記載)	分析対象集団におけるキメラ受容体T(CAR-T)細胞療法の実施割合は限定的と考えられることから、当該治療の対象となる集団については除外する。
比較対照技術名	救済化学療法のうち最も安価なもの
比較対照技術を選定した理由	- 分析対象集団に含まれる疾患の治療方針はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫と同様とされている。 「造血器腫瘍診療ガイドライン 2023年版」によると、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫に対する、三次治療以降に用いられる選択肢は、次の治療法が挙げられている：CAR-T細胞療法、救済化学療法、緩和的放射線療法、ベストサポートケア、同種移植(自家造血幹細胞移植併用化学療法後に再発した場合のみ)。 - CAR-T細胞療法の対象集団については分析対象集団より除外している。また、緩和的放射線療法、ベストサポートケア、同種移植は、患者の病態に依存して、必要に応じて選択される。 - 以上のことから、実診療における当該疾患の三次治療以降の選択肢は、救済化学療法が幅広く使用されることが想定される。 「造血器腫瘍診療ガイドライン 2023年版」では、三次治療以降の選択肢となる「再発・難治性のDLBCLに対する救済化学療法の優劣は明らかではない」と記載されている。
「公的医療の立場」以外の分析の有無	有(その詳細：) ☐ 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	企業あるいは公的分析期間中に、現在実施されている検証的試験(EPCORE DLBCL-1)の結果が得られた場合には、その結果を反映した製造販売業者による再提出データに基づき、公的分析により再分析等を行うことを検討する。 感度分析としてボラツズマブベドチン併用ベンダムスチン・リツキシマブ療法を比較対照技術とした場合の分析を実施する。



1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果

1.1 評価結果の概要

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

表1-1-1 主要国における評価の一覧表(医薬品)

国名	機関名	評価結果	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	- 条件付き推奨 (具体的に: Epcoritamab is recommended as an option for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in adults after 2 or more systemic treatments, only if: they have had polatuzumab vedotin, or if polatuzumab vedotin is contraindicated or not tolerated, and the company provides epcoritamab according to the commercial arrangement.) - 評価ステータス: 最終ガイダンス	- 推奨/非推奨/条件付き推奨(具体的に: commercial arrangement)/その他() - 評価ステータス: 最終ガイダンス/ドラフト/その他() [2024年 3月]
	SMC	条件付き推奨 (具体的に: Accepted for use within NHS Scotland as monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed or refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) after two or more lines of systemic therapy Conditions: This advice applies only in the context of approved NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) arrangements delivering the cost-effectiveness results upon which the decision was based, or PAS/ list prices that are equivalent or lower)	推奨/非推奨/条件付き推奨(具体的に: NHSScotland Patient Access Scheme)/その他() [2024年 6月]
フランス	HAS	- SMR: Important - ASMR: V - 効率性評価: 未実施	- SMR: Important - ASMR: I/II/III/IV/√ - 効率性評価: あり(主なICERの値:)/評価中/未実施 [2023年 11月早期アクセス承認]
ドイツ	IQWiG	G-BA assessment: Non-quantifiable due to the orphan drug status of Epcoritamab	Major/Considerable/Minor/Unquantifiable/No additional benefit [2024年 1月 IQWiGは希少疾患用医薬品のため対象患者数と治療費のみを評価, 2024年4月G-BA評価中]

カナダ	CDA-AMC (旧CADTH)	- 条件付き推奨 (具体的に: - Recommended for a time-limited period while additional evidence is generated and only if the conditions listed in Table 1 are met (Please see Table 1 in recommendation for list of conditions and further details). Treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), not otherwise specified, DLBCL transformed from indolent lymphoma, high grade B-cell lymphoma, primary mediastinal B-cell lymphoma or follicular lymphoma Grade 3B after two or more lines of systemic therapy and who have previously received or are unable to receive CAR T cell therapy.)	推奨/非推奨/条件付き推奨(具体的に:Time-limited reimbursement)/その他() [2024年 5月]
オーストラリア	PBAC	その他(なし)	推奨/非推奨/条件付き推奨(具体的に:)/ [その他(なし)]

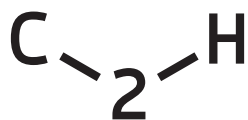
表1-1-2 各国における費用対効果評価実施の有無(医薬品)

国名	機関名	評価結果の有無	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	あり	左記に同じ
	SMC	あり	左記に同じ
フランス	HAS	あり	その他(なし、EPCORE DLBCL-1の結果で再評価)
カナダ	CDA-AMC (旧CADTH)	あり	左記に同じ
オーストラリア	PBAC	なし	左記に同じ

表1-1-3 各国における費用対効果評価結果の詳細

表1-1-3-1 イギリス(NICE)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	イギリス	
機関名	NICE	
評価結果のURLなど	www.nice.org.uk/guidance/ta954[1]	
評価対象技術	Epocoritamab (Tepkinly®)	エプコリタマブ
評価結果	条件付き推奨	条件付き推奨
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	Epocoritamab is recommended as an option for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in adults after 2 or more systemic treatments, only if: - they have had polatuzumab vedotin, or if polatuzumab vedotin is contraindicated or not tolerated, and - the company provides epocoritamab according to the commercial arrangement.)	2回以上の全身療法後の再発または難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)の治療選択肢として以下の場合に限り推奨 - ポラツズマブベドチンを投与されたことがある場合、またはポラツズマブベドチンが禁忌または忍容性がない場合。 - 製造販売業者がcommercial arrangementに従ってエプコリタマブを提供する場合。
評価対象疾患	Relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma	2回以上の全身療法後の再発または難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)



使用方法	Cycle 1 - Day 1: 0.16 mg (Priming dose) - Day 8: 0.8 mg (Intermediate dose) - Day 15: 48 mg (First full dose) - Day 22: 48 mg Cycles 2-3 - Day 1, 8, 15 and 22: 48 mg Cycles 4-9 - Day 1 and 15: 48 mg Cycle 10+ - Day 1: 48 mg Epcoritamab should be administered until disease progression or unacceptable toxicity.	左記に同じ
比較対照	Axicabtagene ciloleucel Polatuzumab-bendamustine and rituximab Rituximab-based chemoimmunotherapy	対象集団A(自家幹細胞移植またはCAR-T細胞療法(intensive Rx)が不適格の患者)： - 基本分析として、リツキシマブベースの化学免疫療法(rituximab-based chemoimmunotherapy: R-based CIT)、 - シナリオ分析としてポラツズマブベドチン併用ベンダムスチン・リツキシマブ療法(Pola-BR療法) 対象集団B(自家幹細胞移植またはCAR-T細胞療法(intensive Rx)が適格の患者)： - アキシカブタジン シロルーセル
主要な増分費用効果比の値	The lower end of the range normally considered a cost-effective use of NHS resources (£20,000 to £30,000 per QALY gained)	対象集団A - 費用対効果が良好と考えられる範囲の下限(対 R-based CIT) - 効果が同程度と仮定した場合、費用増加(対 pola-BR) 対象集団B - 費用対効果が良好と考えられる範囲の下限(対 アキシカブタジン シロルーセル)

表1-1-3-2 イギリス(SMC)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	イギリス	
機関名	SMC	
評価結果のURLなど	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/epcoritamab-tepkinly-smc2632-full/[2]	
評価対象技術	epcoritamab (Tepkinly®)	エブコリタマブ
評価結果	条件付き推奨	条件付き推奨
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	Accepted for use within NHS Scotland. This advice applies only in the context of approved NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) arrangements delivering the cost-effectiveness results upon which the decision was based, or PAS/ list prices that are equivalent or lower.	NHSScotland Patient Access Scheme(PAS)
評価対象疾患	Relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy	2回以上の全身療法後の再発または難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)
使用方法	0.16 mg priming dose on day 1, 0.8 mg intermediate dose on day 8 and 48 mg full dose on days 15 and 22 of cycle 1 and thereafter (weekly during cycles 2 to 3, every 2 weeks during cycles 4 to 9 and every 4 weeks during cycle 10 and beyond), until disease progression or unacceptable toxicity.	28日サイクルで皮下注射し、病勢進行または許容できない毒性が発現するまで投与する。投与は、週1回(第1～3サイクル)、2週間毎(第4～9サイクル)、4週間毎(第10サイクル以降)のステップアップ投与から開始し、推奨される全用量である48mgを投与する。

比較対照	• Rituximab-based chemoimmunotherapy for Population A: patients who are ineligible for, or choose not to receive, intensive therapies. - Axicabtagene ciloleucel for Population B: patients who are eligible to receive intensive therapies.	対象集団A(自家幹細胞移植またはCAR-T細胞療法(intensive Rx)が不適格の患者)： リツキシマブベースの化学免疫療法(rituximab-based chemoimmunotherapy: R-based CIT) 対象集団B(自家幹細胞移植またはCAR-T細胞療法(intensive Rx)が適格の患者)： アキシカブタジン シロルーセル
主要な増分費用効果比の値	• Population A: 49,594 £/QALY • Population B: Dominant	対象集団A £ 49,594/QALY(対R-based CIT) 対象集団B ドミナント(対アキシカブタジン シロルーセル)

表1-1-3-3 フランス(HAS)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	フランス	
機関名	HAS	
評価結果のURLなど	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3501630/fr/tepinkinly-epcoritamab-lymphome-diffus-a-grande-cellule-b-lgcb[3]e	
評価対象技術	Epocoritamab (Tepkinly®)	エプコリタマブ
評価結果	条件付き推奨	条件付き推奨
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	TEPKINLY (epcoritamab) is scheduled to be reassessed by the commission in 2025. This reassessment is contingent upon the submission and review of additional data from an ongoing phase III study (EPCORE DLBCL-1)	CAR-T細胞療法が不適格またはCAR-T細胞療法後に再発した患者にとって重要な治療選択肢となるものの、現時点では有効性と安全性のエビデンスが限られるため、医療上の進歩(ASMR)は認められていない。今後の臨床試験結果が、本剤の位置づけを明確にする上で重要となる。第III相臨床試験(EPCORE DLBCL-1)の結果は2024年末までに判明する予定で、2025年に再評価が行われる。
評価対象疾患	Refractory or relapsed diffuse large B-cell lymphoma after at least two lines of systemic treatment only in adult patients who have failed or are ineligible for CAR-T cell-based medications	2つ以上の全身治療のライン後のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)の治療において、CAR-T細胞ベースの薬剤が無効または不適格な成人患者
使用方法	TEPKINLY (epcoritamab) is administered as a subcutaneous injection according to a 28-day cycle schedule. During the first three cycles, patients receive injections on days 1, 8, 15, and 22. For cycles 4 through 9, the administration occurs on days 1 and 15. From the 10th cycle onwards, the injection is given only on day 1 of each cycle. This treatment regimen continues until disease progression or unacceptable toxicity occurs. The starting dose is 0.16 mg on the first day of cycle 1, increasing to 0.8 mg on the eighth day of cycle 1, and then to 48 mg for subsequent doses. Premedication is required to prevent cytokine release syndrome (CRS) for the first four doses, after which it is optional.	エプコリタマブは皮下注射で投与され、28日を1サイクルとする投与スケジュールが組まれる。最初の3サイクルは週1回の投与が行われ、具体的には1日目、8日目、15日目、22日に投与される。4サイクル目から9サイクル目は2週間に1回の投与に変更され、1日目と15日に投与頻度が減少する。10サイクル目以降は月1回の投与となり、1日目に行われる。投与は病勢進行または許容できない毒性が発現するまで継続される。投与量は初期の1サイクル目の1日目に0.16mg、1サイクル目の8日目に0.8mgと段階的に増量され、その後は48mgが投与される。サイトカイン放出症候群(CRS)を予防するために、最初の4回の投与時には前投薬が行われ、その後は必要に応じて前投薬を行うことができる。
比較対照	Efficiency evaluation not conducted	未定
主要な増分費用効果比の値	No ICER	左記に同じ

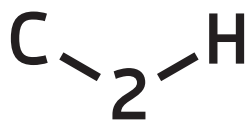


表1-1-3-4 カナダ(CDA-AMC(旧CADTH))における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	カナダ	
機関名	CDA-AMC(旧CADTH)	
評価結果のURLなど	https://www.cda-amc.ca/epcoritamab[4]	
評価対象技術	Epcoritamab (Epkinly®)	エプコリタマブ
評価結果	条件付き推奨	条件付き推奨
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	Recommended for a time-limited period while additional evidence is generated and only if the conditions listed in Table 1 are met. See Table 1 in recommendation for list of conditions and further details: - Adult (≥ 18 years) patients with both of the following: - Relapsed or refractory DLBCL, not otherwise specified, DLBCL transformed from indolent lymphoma, HGBCL, PMBCL or FLG3b - Have received two or more lines of systemic therapy and have previously received CAR T-cell therapy; declined, are ineligible to receive, or cannot receive CAR-T cell therapy - Treatment with epcoritamab should be discontinued upon the occurrence of any of the following: - Objective disease progression - Unacceptable toxicity - Patients should be initially assessed clinically at least every 3 months until disease progression, with imaging based on local standards. - Epcoritamab should be prescribed by clinicians (hematologists or oncologists) with expertise in the management of LBCL. - Epcoritamab should not be reimbursed when given in combination with other systemic anticancer drugs. - A reduction in price. - The organizational feasibility must be addressed so that jurisdictions have the infrastructure in place to implement treatment with epcoritamab: - Access to specialized inpatient facilities for monitoring patients after the full dose of epcoritamab - This recommendation in favour of reimbursement is time-limited and contingent on a future reassessment of additional evidence that addresses the uncertainty.	期間限定の償還。この推奨は期限付きであり、追加エビデンスの再評価を条件とする。(カナダ保健省は、製造販売業者が第III相臨床試験を完了することを要求)
評価対象疾患	As per full regulatory approved indication: Relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma not otherwise specified (DLBCL NOS), DLBCL transformed from indolent lymphoma, high grade B-cell lymphoma, primary mediastinal B-cell lymphoma or follicular lymphoma Grade 3B after two or more lines of systemic therapy and who have previously received or are unable to receive CAR-T cell therapy.	2ライン以上の全身療法後に再発または難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、低悪性度リンパ腫から移行したDLBCL、高悪性度B細胞リンパ腫、原発性縦隔B細胞リンパ腫または濾胞性リンパ腫Grade 3Bの成人患者で、以前にCAR-T細胞療法を受けたことがあるか、またはCAR-T細胞療法を受けることができない患者

使用方法	Epcoritamab is administered via SC injection at a step-up dose of 0.16 mg/0.8 mg/48 mg according to the following schedule: • Cycle 1: 0.16 mg (priming dose) on Day 1, 0.8 mg (intermediate dose) on Day 8, 48 mg (full dose) on Day 15. • Cycles 2 and 3: 48 mg once per week over a 28-day period (Days 1, 8, 15, and 22 of the 28-day cycle). • Cycles 4 through 9: 48 mg once every two weeks (Days 1 and 15 only of each cycle). Cycle 10 onwards: 48 mg once every 4 weeks (Day 1 only of each 28-day cycle)	1サイクルでは、1日目に0.16mgのpriming 用量、8日目に0.8mgの中間用量、15日目と22日目に48mgの用量を投与する。 2サイクル目と3サイクル目では、1日目、8日目、15日目、22日目にエプコリタマブを48mg投与する。4～9サイクルでは、1日目と15日目に48mgを投与する。その後、病勢進行または許容できない毒性が発現するまで、各サイクルの1日目に48mgを投与する。
比較対照	Comparators Used by CADTH in their Re-analysis: R-CIT and Pola-BR	リツキシマブベースの化学免疫療法(rituximab-based chemoimmunotherapy: R-based CIT)
主要な増分費用効果比の値	Comparators Used by CADTH in their Re-analysis: R-CIT and Pola-BR	CAD120,435/QALY(対R-based CIT)

1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー

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

1.3 公的分析における参考事項

諸外国の医療技術評価機関や公的機関の報告において、公的分析の参考となりうる項目を下記に列挙した。

NICE[1]

- NICEでは以下の枠組みの下で、2つ以上の標準治療を受けた再発または難治性のDLBCLに対するエプコリタマブの技術評価が行われた。
 - 自家幹細胞移植またはCAR-T細胞療法(intensive Rx)が不適格の患者を対象集団Aとして、リツキシマブベースの化学免疫療法(rituximab-based chemoimmunotherapy: R-based CIT)を比較対照技術とした評価を実施した。加えて、ポラツズマブベドチン併用ベンダムスチン・リツキシマブ療法(Pola-BR療法)を比較対照技術とした場合のシナリオ分析を実施した。
 - 自家幹細胞移植またはCAR-T細胞療法(intensive Rx)が適格の患者を対象集団Bとして、アキシカブタジン シロルーセルを比較対照技術とした評価を実施した。
- 評価に使用された臨床エビデンスは、エプコリタマブを投与された3つのコホートのデータを収集する、進行中の単群の第Ⅰ相～第Ⅱ相試験(EPCORE TM NHL-1試験)の拡大パートであった。External Assessment Group (EAG)は、EPCORE TM NHL-1試験がECOGPSスコア0～2の患者、自家幹細胞移植が不適格な患者、または移植が失敗した患者のみを対象としていることを指摘したが、委員会は、

本試験は臨床的に広く一般化可能と結論付けた。

- エプコリタマブを比較対照技術と直接比較した試験はなかったため、製造販売業者はEPCORE™ NHL-1試験のデータを、各比較対照技術の主要な臨床試験の背景因子の設定に調整するアンカーのないMatching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC)を用いることにより、各比較対照技術に対する追加的有用性および費用対効果の評価を実施した。
- 製造販売業者は、基本分析において報告された一部の背景因子のみを調整したMAICの結果を使用した。EAGはアンカーのない間接比較では、報告されたすべての背景因子を調整したMAICの結果が必要と考えた。これを受け、製造販売業者は完全調整済みのMAICの結果を提出したが、臨床的にあり得ない結果をもたらすことや過剰調整のリスクがあることを主張した。一方、EAGは完全調整MAICがEffective sample size(ESS)が小さくなることにより、推定の精度が低くなることを認めたが、部分調整MAICでは試験間の比較可能性が高まるのではなく、潜在的な比較可能性の欠如が不明瞭になることを指摘した。
- 臨床専門家は、EPCORE™ NHL-1が比較対照技術の試験と比較して最近に行われていることから、より早い治療ラインでより多くの治療法が利用できるようになっていることを指摘した。このため、EPCORE™ NHL-1の患者集団は、より効果的な治療を試みたが効果がなかったか、または治療後に再発したため、予後が悪かった可能性がある。EAGはこのことを認めたが、CAR-T細胞療法歴のある群を除外したり、予後因子についてマッチングを行ったりするなど、比較対照技術の試験とのマッチング方法を改善することにより、試験間の差をある程度減らすことができると指摘した。
- 委員会は、すべての交絡因子や試験集団間の差異を完全に考慮することができないため間接比較は本質的に不確実であり、バイアスが生じる可能性があることを懸念し、間接比較の結果は非常に不確実であると結論づけた。一方で、意思決定にあたり、R-based CITとの比較のために10個の報告変数のうち9個を調整したMAICと、Pola-BR療法とアキシカブタジン シロルーセルとの比較のために完全調整MAICの結果を使用することを優先した。
- 委員会は間接比較における試験間の比較可能性の欠如とESSの小ささから、かなりの程度の解決不可能な不確実性があることを指摘しながらも、追加的有用性について以下のように結論づけた。
 - 対象集団Aにおいて、エプコリタマブはR-based CITよりも有効である。
 - 対象集団Aにおいて、エプコリタマブとPola-BR療法の間に有効性に実質的な差はないと思われるが、結果の不確実性が大きい。
 - 対象集団Bにおいて、エプコリタマブとアキシカブタジン シロルーセルの間に有効性に実質的な差はないと思われるが、結果の不確実性が大きい。
- 製造販売業者は費用効果分析において、分割生存分析モデル (PartSA model)を使用し、MAICに基づく全生存期間(OS)、無増悪生存期間(PFS)を用いてアウトカムの推計が行われた。委員会は当該モデ

ルの構造は意思決定にあたり許容可能と結論づけた。なお、費用効果分析における論点として下記が挙げられた。

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

とPola-BR療法の有効性が同程度と仮定したため、費用の差のみを検討し、エプコリタマブはPola-BR療法より費用増加であった。委員会は、エプコリタマブはR-based CITおよびアキシカブタジン シロルーセルと比較して費用対効果の高い治療選択肢であるが、Pola-BR療法とは比較できないと結論づけた。

SMC[2]

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

ため、臨床現場の患者は試験集団とは異なる前治療を受けている可能性がある。Pola-BR療法後のエプコリタマブの有効性は不明である。

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

るポラスツズマブ ベドチンの使用が時間とともに減少する可能性を示唆しているが、SMCの臨床専門家の回答は、当該治療法が依然として一般的に使用されていることを示唆している。

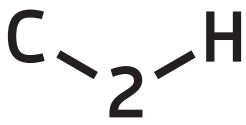
- 委員会は、エプコリタマブの便益を、高いICERに該当する場合に適用可能なSMCの意思決定基準を考慮し、そして希少疾病用医薬品に相当するため、SMCは経済評価においてより大きな不確実性を受け入れることに同意した。委員会はNHS Scotlandにおけるエプコリタマブの使用を承認した。

CDA-AMC(旧CADTH)[4]

- 追加的有用性の評価にあたり、第I/II相単群非盲検試験(EPCORE NHL-1)、および製造販売業者が提出した間接比較が参照された。間接比較では、以下の3つの設定での解析が実施された。
 - 全LBCL集団に対するPola-BR療法と比較した分析
 - CAR-T細胞療法歴のないLBCL患者集団に対するPola-BR療法と比較した分析
 - CAR-T細胞療法歴はないが適格であるLBCL患者集団に対するR-CITと比較した分析
- 追加的有用性の評価では、下記の論点が挙げられた。
 - 単群試験では、自然歴や予後因子に関連する交絡の可能性があるため、治療効果の推定にバイアスが生じるリスクが高くなる。選択バイアスの潜在的影響も確認が困難である。さらに単群試験では、すべての患者が同じ治療を受けたため、time-to-eventエンドポイントを適切に評価することができない、このため、PFS、OS、DORなどのtime-to-eventエンドポイントに対するエプコリタマブの効果は解釈不可能であり、探索的かつ支持的なものとししか考えられない。
 - エプコリタマブの追加的有用性の評価は、治療群の比較可能性に関する多くの仮定に依存する間接比較(アンカーのないMAIC)に依存するため不確実性が増大する。カナダ保健省は、エプコリタマブと関連する比較対照技術との有効性の比較における不確実性を認識した上で、エプコリタマブがBRまたはリツキシマブ・ゲムシタビン・オキサリプラチンと比較して、DLBCL患者のOSを改善することを示す第III相臨床試験結果の提供を製造販売業者に要請した。
 - EPCORE NHL-1試験は非盲検で実施され、治験責任医師も試験参加者も治療状況を把握していたため、検出(detection)バイアスや成績(performance)バイアスのリスクが高まる可能性があった。そのため、非盲検試験デザインは、腫瘍効果、健康関連QOLなどの患者報告アウトカム、有害事象(AE)などの主観的試験アウトカムの解釈可能性を制限する。このバイアスの影響を軽減するため、PFSとORRについては、独立審査委員会と治験責任医師の両者により、ルガーノ分類基準を用いて評価された。
 - EPCORE NHL-1試験は国際的な多施設共同試験であり、CDA-AMCの諮問を受けた臨床専門家は、試験結果のカナダにおける設定への一般化可能性に関する懸念はないと回答した。また、試験集団のベースライン特性は、カナダでの臨床においてエプコリタマブが適切な治療と考えられる患者集

団を合理的に反映しているとの見解を示した。

- CDA-AMCは、製造販売業者が提出したMAICには、包含基準および除外基準の違い、研究間のベースライン特性の異質性、マッチングおよび重み付けによるESSの顕著な減少など、複数の限界があり、したがって、カナダにおける集団に対する結果の全体的な一般化可能性には重大な不確実性があったと結論づけた。さらに、95%信頼区間の幅が広がったため、結果の精度の低さと不確実性の大きさが懸念された。このため、Pola-BR療法およびR-CITと比較したエプコリタマブの有効性について強い結論を導き出すには限界があった
- 費用効果分析では、Pola-BR療法を比較対照技術と設定され、R-CITやCAR-T細胞療法との比較はシナリオ分析とされた。評価においては以下のような課題が挙げられた。
 - 臨床専門家によると、カナダにおいてPola-BR療法の公的資金助成が制限されているため、エプコリタマブの投与対象となる集団ではR-CITがより適切な比較対照技術である可能性が高く、患者がCAR T細胞療法を受ける前にPola-BR療法が患者に使用されていた可能性が高いことが指摘された。しかしながら、R-CITに関する利用可能なエビデンスは、以前にCAR T細胞療法を受けていない患者におけるものである。適応症の文言を考慮すると、CAR T細胞療法は適切な比較対照とは考えられなかった。
 - MAICの方法論的な限界により、Pola-BR療法またはR-CITと比較した相対的な治療効果の推定にはかなりの不確実性が存在する。
 - 製造販売業者は、治療開始後3年経過しても無増悪の患者は機能的に治癒しているとみなし、モデル期間の残りの期間において増悪のリスクはないと仮定した。この機能的治癒の定義は、治療終了後、数年経過しても無増悪でPET検査が陰性であることを指す臨床専門家の想定とは一致しなかった。エプコリタマブは、病勢進行または許容できない毒性が認められるまで継続する治療であるため、r/r DLBCL患者に治療効果があるかどうかについては、依然として不確実性が大きい。
 - 製造販売業者は、EPCORE NHL-1試験から得られたエプコリタマブの生存曲線に、提出されたアンカーのないMAICから得られたハザード比を適用した。製造販売業者によるR-CITの生存期間の推定値は過小評価されていることについて、臨床専門家より指摘された。
 - 製造販売業者のモデルは、患者特性、増悪確率、死亡確率との因果関係を適切に捉えていない。製造販売業者の分析結果では、エプコリタマブが現在の治療と比較して病勢進行後の生存期間の延長に寄与することを予測した。しかしながら、エプコリタマブが病勢進行後の患者に臨床的便益をもたらす明確なメカニズムに関するエビデンスはなく、これは臨床専門家の見解とも合致している。
 - CDA-AMCは、結果がエプコリタマブにとって有利に偏る可能性のある他のいくつかの限界(relative dose intensityの適用と治療中止までの時間を含む)、および不確実性の増加(モデルの徹底的な監査を制限する不十分なモデリングの実践)を特定した。



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

2. 追加的有用性の評価

2.1 公的分析におけるシステマティックレビュー

2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション

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

患者	抗CD20モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも2つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した、以下の再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫又は濾胞性リンパ腫: びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、高悪性度B細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫(Grade 3B)
介入	エブコリタマブ
比較対照	救援化学療法(DHAP-R療法、R-ESHAP療法、R-ICE療法、CHASE-R療法、Dose adjusted-EPOCH-R療法、MINE療法、GDP療法、Pola-BR療法、BR療法)
アウトカム	OS、PFS
研究デザイン	①システマティックレビュー ②以下の臨床研究 • ランダム化比較試験 • オープンラベル試験 • 単群試験 • 観察研究(前向き、後向き)
文献検索期間	①2024年8月28日まで ②2019年6月1日～2024年8月31日

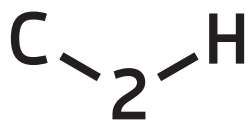
2.1.2 実施の流れ

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

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

上記の結果を踏まえ、製造販売業者のSRの妥当性や間接比較の実施可能性を含めた追加的有用性の検討を行った。

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



2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準

SR の主な組み入れ基準と除外基準を以下に示す。

表2-1-3 適格基準

	組み入れ基準	除外基準
対象集団	CAR-T細胞療法の治療歴及び適格を問わない、2ライン以上の前治療がある下記の再発又は難治性の患者 LBCL, DLBCL, FL3B, HGBCL, PMBCL	- 一次治療であるもの - 癌種、年齢層、並存疾患の有無で絞り込みを行っているもの
介入	Epcoritamab	-
比較対照	救済化学療法 (DHAP-R療法、R-ESHAP療法、R-ICE療法、CHASE-R療法、Dose adjusted-EP-OCH-R療法、MINE療法、GDP療法、Pola-BR療法、BR療法)	-
アウトカム	OS、PFS	OSおよびPFSのいずれも報告がないもの
研究デザイン	- ランダム化比較試験 - オープンラベル試験 - 単群試験 - 観察研究(前向き、後向き)	左記以外
文献の種類	原著論文	左記以外
言語	英語または日本語	左記以外

2.1.4 使用したデータベース

対象研究の収集には、PubMed、Embase、Cochrane Database of Systematic Reviews(CDSR)、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、医中誌webを用いた。

2.1.5 使用した検索式

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

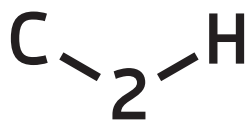
表2-1-5-1 PubMedに対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
1	"lymphoma, large b cell, diffuse"[MeSH Terms] OR "diffuse large lymphoma"[Title/Abstract:~2] OR "large b cell lymphoma"[Title/Abstract:~2] OR "lbcl"[Title/Abstract] OR "dlbcl"[Title/Abstract] OR ("lymphoma, follicular"[MeSH Terms] OR "follicular lymphoma"[Title/Abstract]) AND ("grade3"[Title/Abstract] OR "grade 3"[Title/Abstract])) OR "fl3b"[Title/Abstract] OR "high grade b cell lymphoma"[Title/Abstract] OR "hgbcl"[Title/Abstract] OR "primary mediastinal b cell lymphoma"[Title/Abstract] OR "pmbcl"[Title/Abstract]	36,314
2	"epcoritamab"[Title/Abstract] OR "epkinly"[Title/Abstract]	51
3	"DHAP protocol"[Supplementary Concept] OR "r dhap"[Title/Abstract] OR ("Rituximab"[MeSH Terms] AND "Dexamethasone"[MeSH Terms] AND "Cytarabine"[MeSH Terms] AND "Cisplatin"[MeSH Terms] AND "therapeutic use"[MeSH Subheading])	162
4	"ESAP protocol"[Supplementary Concept] OR "r eshap"[Title/Abstract] OR ("Rituximab"[MeSH Terms] AND "Cisplatin"[MeSH Terms] AND "Cytarabine"[MeSH Terms] AND "Etoposide"[MeSH Terms] AND "Methylprednisolone"[MeSH Terms] AND "therapeutic use"[MeSH Subheading])	101

5	"ICE protocol"[Text Word] OR "r ice"[Title/Abstract] OR "ice r"[Title/Abstract] OR ("Rituximab"[MeSH Terms] AND "Ifosfamide"[MeSH Terms] AND "Carboplatin"[MeSH Terms] AND "etoposide phosphate"[Supplementary Concept] AND "therapeutic use"[MeSH Subheading])	418
6	"CHASE protocol"[Supplementary Concept] OR "chase r"[Title/Abstract] OR "r chase"[Title/Abstract] OR ("Rituximab"[MeSH Terms] AND "dexamethasone 21-phosphate"[Supplementary Concept] AND "Etoposide"[MeSH Terms] AND "Cytarabine"[MeSH Terms] AND "Cyclophosphamide"[MeSH Terms] AND "therapeutic use"[MeSH Subheading])	28
7	"EPOCH protocol"[Supplementary Concept] OR "dose adjusted epoch r"[Title/Abstract] OR "da epoch r"[Title/Abstract] OR ("Rituximab"[MeSH Terms] AND "Etoposide"[MeSH Terms] AND "Doxorubicin"[MeSH Terms] AND "Vincristine"[MeSH Terms] AND "Cyclophosphamide"[MeSH Terms] AND "therapeutic use"[MeSH Subheading])	546
8	"MINE protocol"[Supplementary Concept] OR ("mitoxantrone"[MeSH Terms] AND "Ifosfamide"[MeSH Terms] AND "mesna"[MeSH Terms] AND "Etoposide"[MeSH Terms] AND "therapeutic use"[MeSH Subheading])	25
9	"GDP protocol"[Supplementary Concept] OR ("Gemcitabine"[MeSH Terms] AND "Desoximetasone"[MeSH Terms] AND "Cisplatin"[MeSH Terms] AND "therapeutic use"[MeSH Subheading])	15
10	"pola br"[Title/Abstract] OR ("polatuzumab vedotin"[Supplementary Concept] AND "Bendamustine Hydrochloride"[MeSH Terms] AND "Rituximab"[MeSH Terms] AND "therapeutic use"[MeSH Subheading])	39
11	"br"[Title/Abstract] OR ("Bendamustine Hydrochloride"[MeSH Terms] AND "Rituximab"[MeSH Terms] AND "therapeutic use"[MeSH Subheading])	50,252
12	"antineoplastic combined chemotherapy protocols/therapeutic use"[MeSH Terms]	150,763
13	"Salvage Therapy"[MeSH Terms] AND "drug therapy"[MeSH Subheading]	7,577
14	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	204,754
15	#1 AND #14	5,757
16	#15 AND (systematic[SB] OR "Meta-Analysis as Topic"[MH] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "meta analy*" [TW])	87
	最終検索日	2024/8/28
	ヒット数	87

表2-1-5-2 Embaseに対して用いた検索式

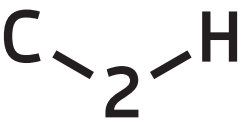
通番	検索式	結果数
s1	(EMB.EXACT.EXPLODE("diffuse large B cell lymphoma")) OR ab(large NEAR/3 lymphoma) OR ti(large NEAR/3 lymphoma) OR ab("dlbcl") OR ti("dlbcl") OR ab("lbcl") OR ti("lbcl")	64,552
s2	(EMB.EXACT.EXPLODE("follicular lymphoma")) OR ab("follicular lymphoma") OR ti("follicular lymphoma") OR ab("fl3b") OR ti("fl3b")	24,235
s3	ti("high grade b cell lymphoma") OR ab("high grade b cell lymphoma") OR ti("hgbcl") OR ab("hgbcl") OR (EMB.EXACT.EXPLODE("primary mediastinal large B cell lymphoma")) OR ab(primary NEAR/4 lymphoma) OR ti(primary NEAR/4 lymphoma) OR ab("pmbcl") OR ti("pmbcl") OR (MJEMB.EXACT.EXPLODE("B cell lymphoma"))	98,423
s4	S3 OR S2 OR S1	137,167
s5	EMB.EXACT.EXPLODE("epcoritamab") OR ab(epcoritamab) OR ti(epcoritamab) OR ab(epkinly) OR ti(epkinly)	333
s6	(EMB.EXACT.EXPLODE("salvage therapy")) OR (salvage NEAR/2 therap*) OR (salvage NEAR/2 therap*)	49,487
s7	ab("r dhap") OR ti("r dhap") OR ab("dhap r") OR ti("dhap r")	382
s8	EMB.EXACT.EXPLODE("rituximab -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("dexamethasone -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("cytarabine -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("cisplatin -- drug therapy")	1,300
s9	S8 OR S7	1,642
s10	ab("r eshap") OR ti("r eshap") OR ab("eshap r") OR ti("eshap r")	99



s11	EMB.EXACT.EXPLODE("rituximab -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("cisplatin -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("cytarabine -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("etoposide -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("methylprednisolone -- drug therapy")	507
s12	S11 OR S10	594
s13	ab("r ice") OR ti("r ice") OR ab("ice r") OR ti("ice r")	339
s14	EMB.EXACT.EXPLODE("rituximab -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("ifosfamide -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("carboplatin -- drug therapy") AND (EMB.EXACT.EXPLODE("etoposide phosphate -- drug therapy"))	5
s15	S14 OR S13	344
s16	ab("chase r") OR ti("chase r") OR ab("r chase") OR ti("r chase")	13
s17	EMB.EXACT.EXPLODE("rituximab -- drug therapy") AND (EMB.EXACT.EXPLODE(dexamethasone sodium phosphate -- drug therapy) OR ti(dexamethasone) OR ab(dexamethasone)) AND EMB.EXACT.EXPLODE("etoposide -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("cytarabine -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("cyclophosphamide -- drug therapy")	79
s18	S17 OR S16	91
s19	(EMB.EXACT.EXPLODE("cyclophosphamide plus doxorubicin plus etoposide plus prednisolone plus rituximab plus vincristine")) OR ab("dose adjusted epoch r") OR ti("dose adjusted epoch r") OR ab("da epoch r") OR ti("da epoch r")	1,294
s20	EMB.EXACT.EXPLODE("rituximab -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("etoposide -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("doxorubicin -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("vincristine -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("cyclophosphamide -- drug therapy")	3,919
s21	S20 OR S19	5,092
s22	ab("MINE") OR ti("MINE")	23,691
s23	EMB.EXACT.EXPLODE("mitoxantrone -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("ifosfamide -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("mesna -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("etoposide -- drug therapy")	287
s24	S23 OR S22	23,954
s25	ab(GDP) OR ti(GDP)	23,256
s26	EMB.EXACT.EXPLODE("gemcitabine -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("desoximetasone -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("cisplatin -- drug therapy")	1
s27	S26 OR S25	23,257
s28	ab("pola br") OR ti("pola br")	117
s29	(EMB.EXACT.EXPLODE("polatuzumab vedotin -- drug therapy")) AND EMB.EXACT.EXPLODE("bendamustine -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("rituximab -- drug therapy")	204
s30	S29 OR S28	301
s31	ab("br") OR ti("br")	58,412
s32	EMB.EXACT.EXPLODE("bendamustine -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("rituximab -- drug therapy")	3,883
s33	S32 OR S31	62,099
s34	S33 OR S30 OR S27 OR S24 OR S21 OR S18 OR S15 OR S12 OR S9 OR S6 OR S5	163,379
s35	S34 AND S4	9,610
s36	(S35 AND ((EMB.EXACT("systematic review") OR ti("systematic near/1 review") OR ab("systematic near/1 review") OR EMB.EXACT.EXPLODE("meta analysis") OR ab("meta analysis") OR ti("meta analysis")))) not (rtype.exact("Conference Abstract" OR "Letter" OR "Conference Paper" OR "Note"))	154
	最終検索日	2024/8/28
	ヒット数	154

表2-1-5-3 CDSRに対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
#1	MeSH descriptor: [Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse] explode all trees	681
#2	MeSH descriptor: [Lymphoma, Follicular] explode all trees	456
#3	(diffuse near/3 lymphoma):ti,ab,kw OR (large near/3 lymphoma):ti,ab,kw OR ("lbcl"):ti,ab,kw OR ("dlb-cl"):ti,ab,kw OR ("follicular lymphoma"):ti,ab,kw	3,614
#4	((mediastinal OR grade) near/3 lymphoma):ti,ab,kw OR ("fl3b"):ti,ab,kw OR ("hgbcl"):ti,ab,kw OR ("pmb-cl"):ti,ab,kw	838
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	4,093
#6	("epcoritamab"):ti,ab,kw OR ("epkinly"):ti,ab,kw	33
#7	MeSH descriptor: [Salvage Therapy] explode all trees	1,009
#8	("salvage therapy"):ti,ab,kw OR ("salvage therapies"):ti,ab,kw	2,049
#9	#7 OR #8	21,916
#10	MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols] explode all trees	212
#11	(DHAP):ti,ab,kw	38
#12	("Rituximab"):ti,ab,kw AND ("Dexamethasone"):ti,ab,kw AND ("Cytarabine"):ti,ab,kw AND ("Cisplatin"):ti,ab,kw	221
#13	#11 OR #12	5
#14	("ESAP"):ti,ab,kw	8
#15	("Rituximab"):ti,ab,kw AND ("Cisplatin"):ti,ab,kw AND ("Cytarabine"):ti,ab,kw AND ("Etoposide"):ti,ab,kw AND ("Methylprednisolone"):ti,ab,kw	13
#16	#14 OR #15	7
#17	("ICE"):ti,ab,kw	3,211
#18	("Rituximab"):ti,ab,kw AND ("Ifosfamide"):ti,ab,kw AND ("Carboplatin"):ti,ab,kw AND ("etoposide phosphate"):ti,ab,kw	1
#19	#17 OR #18	3,212
#20	("CHASE"):ti,ab,kw	108
#21	("Rituximab"):ti,ab,kw AND ("dexamethasone"):ti,ab,kw AND ("Etoposide"):ti,ab,kw AND ("Cytarabine"):ti,ab,kw AND ("Cyclophosphamide"):ti,ab,kw	25
#22	#20 OR #21	131
#23	("EPOCH"):ti,ab,kw	634
#24	("Rituximab"):ti,ab,kw AND ("Etoposide"):ti,ab,kw AND ("Doxorubicin"):ti,ab,kw AND ("Vincristine"):ti,ab,kw AND ("Cyclophosphamide"):ti,ab,kw	109
#25	#23 OR #24	708
#26	("MINE"):ti,ab,kw	144
#27	("mitoxantrone"):ti,ab,kw AND ("Ifosfamide"):ti,ab,kw AND ("mesna"):ti,ab,kw AND ("Etoposide"):ti,ab,kw	2
#28	#26 OR #27	145
#29	("GDP"):ti,ab,kw	422
#30	("Gemcitabine"):ti,ab,kw AND ("Desoximetasone"):ti,ab,kw AND ("Cisplatin"):ti,ab,kw	0
#31	#29 OR #30	422
#32	("pola br"):ti,ab,kw	32
#33	("polatuzumab vedotin"):ti,ab,kw AND ("Bendamustine Hydrochloride"):ti,ab,kw AND ("Rituximab"):ti,ab,kw	8
#34	#32 OR #33	37
#35	("br"):ti,ab,kw	28,683
#36	("Bendamustine Hydrochloride"):ti,ab,kw AND ("Rituximab"):ti,ab,kw	190
#37	#35 OR #36	28,805



#38	#6 OR #9 OR #10 OR #13 OR #16 OR #19 OR #22 OR #25 OR #28 OR #31 OR #34 OR #37	56,617
#39	#5 AND #38	1,145
#40	#39 in Cochrane Reviews	5
	最終検索日	2024/8/28
	ヒット数	5

表2-1-5-4 医中誌に対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
#1	"リンパ腫-びまん性大細胞型B細胞性"/TH or "リンパ腫-濾胞性"/TH or (("リンパ腫"/TA or "lymphoma"/TA) and ("びまん"/TA or "大細胞"/TA or "組織球"/TA or "濾胞"/TA or "large"/TA or "diffuse"/TA or "b cell"/TA or "b-cell"/TA or "follicular"/TA)) or "lbcl"/TA or "dlbcl"/TA or "fl3b"/TA or "hgbcl"/TA or "pmbcl"/TA	26,914
#2	Epcoritamab/TH or epcoritamab/TA or epkinly/TA or エプキンリ/TA or エプコリタマブ/TA	22
#3	[DHAP Protocol]/TH or "r dhap"/TA or "r-dhap"/TA or "dhap r"/TA or "dhap-r"/TA or (Rituximab/TH and Dexamethasone/TH and Cytarabine/TH and Cisplatin/TH)	45
#4	[ESAP Protocol]/TH or "r eshap"/TA or "r-eshap"/TA or "eshap r"/TA or "eshap-r"/AL or (Rituximab/TH and Cisplatin/TH and Cytarabine/TH and Etoposide/TH and Methylprednisolone/TH)	116
#5	"ICE protocol"/AL and "r ice"/TA or "r-ice"/TA or "ice r"/TA or "ice-r"/TA or (Rituximab/TH and Ifosfamide/TH and Carboplatin/TH and etoposide/AL)	479
#6	[CHASE Protocol]/TH or "chase r"/TA or "chase-r"/TA or "r chase"/TA or "r-chase"/TA or (Rituximab/TH and "Dexamethasone 21-Phosphate"/TH and Etoposide/TH and Cytarabine/TH and "Cyclophosphamide"/TH)	95
#7	"dose adjusted-epoch-r"/TA or "dose adjusted epoch r"/TA or "dose adjusted epoch-r"/TA or "da epoch r"/TH or "da epoch-r"/TA or (Rituximab/TH and Etoposide/TH and Doxorubicin/TH and Vincristine/TH and Cyclophosphamide/TH)	372
#8	[[MINE Protocol]/TH or "mine"/TA or (Mitoxantrone/TH and Ifosfamide/TH and MESNA/TH and Etoposide/TH)]	40,958
#9	[GDP Protocol]/TH or gdp/TA or (Gemcitabine/TH and Desoximetastone/TH and Cisplatin/TH)	774
#10	"pola br"/TA or "pola-br"/TA or ("Polatuzumab Vedotin"/TH and Bendamustine/TH and Rituximab/TH)	47
#11	br/TA or (Bendamustine/TH and Rituximab/TH)	225,843
#12	"サルベージ療法"/TH or salvage/TA or 救済/TA	7,641
#13	[腫瘍多剤併用療法]/TH	95,046
#14	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	364,196
#15	#1 and #14	6,063
#16	#15 and CK=ヒト	5,987
#17	#16 not (PT=症例報告,総説,解説,図説,Q&A,講義,会議録,レター,症例検討会,コメント,一般)	429
#18	#17 and (((システムティック/TA or 系統的/TA) and (レビュー/TA or レビュー/TA)) or (systematic/TA and review/TA) or RD=メタアナリシス or メタアナリシス/AL or メタ・アナリシス/AL or meta-analysis/AL or "meta analysis"/TA)	1
	最終検索日	2024/8/28
	ヒット数	1

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

表2-1-5-5 PubMedに対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
1	"lymphoma, large b cell, diffuse"[MeSH Terms] OR "diffuse large lymphoma"[Title/Abstract:~2] OR "large b cell lymphoma"[Title/Abstract:~2] OR "lbcl"[Title/Abstract] OR "dlbcl"[Title/Abstract] OR (("lymphoma, follicular"[MeSH Terms] OR "follicular lymphoma"[Title/Abstract]) AND ("grade3"[Title/Abstract] OR "grade 3"[Title/Abstract])) OR "fl3b"[Title/Abstract] OR "high grade b cell lymphoma"[Title/Abstract] OR "hgbcl"[Title/Abstract] OR "primary mediastinal b cell lymphoma"[Title/Abstract] OR "pmbcl"[Title/Abstract]	36,314
2	"epcoritamab"[Title/Abstract] OR "epkinly"[Title/Abstract]	51
3	"DHAP protocol"[Supplementary Concept] OR "r dhap"[Title/Abstract] OR ("Rituximab"[MeSH Terms] AND "Dexamethasone"[MeSH Terms] AND "Cytarabine"[MeSH Terms] AND "Cisplatin"[MeSH Terms] AND "therapeutic use"[MeSH Subheading])	162
4	"ESAP protocol"[Supplementary Concept] OR "r eshap"[Title/Abstract] OR ("Rituximab"[MeSH Terms] AND "Cisplatin"[MeSH Terms] AND "Cytarabine"[MeSH Terms] AND "Etoposide"[MeSH Terms] AND "Methylprednisolone"[MeSH Terms] AND "therapeutic use"[MeSH Subheading])	101
5	"ICE protocol"[Text Word] OR "r ice"[Title/Abstract] OR "ice r"[Title/Abstract] OR ("Rituximab"[MeSH Terms] AND "Ifosfamide"[MeSH Terms] AND "Carboplatin"[MeSH Terms] AND "etoposide phosphate"[-Supplementary Concept] AND "therapeutic use"[MeSH Subheading])	418
6	"CHASE protocol"[Supplementary Concept] OR "chase r"[Title/Abstract] OR "r chase"[Title/Abstract] OR ("Rituximab"[MeSH Terms] AND "dexamethasone 21-phosphate"[Supplementary Concept] AND "Etoposide"[MeSH Terms] AND "Cytarabine"[MeSH Terms] AND "Cyclophosphamide"[MeSH Terms] AND "therapeutic use"[MeSH Subheading])	28
7	"EPOCH protocol"[Supplementary Concept] OR "dose adjusted epoch r"[Title/Abstract] OR "da epoch r"[Title/Abstract] OR ("Rituximab"[MeSH Terms] AND "Etoposide"[MeSH Terms] AND "Doxorubicin"[MeSH Terms] AND "Vincristine"[MeSH Terms] AND "Cyclophosphamide"[MeSH Terms] AND "therapeutic use"[MeSH Subheading])	546
8	"MINE protocol"[Supplementary Concept] OR ("mitoxantrone"[MeSH Terms] AND "Ifosfamide"[MeSH Terms] AND "mesna"[MeSH Terms] AND "Etoposide"[MeSH Terms] AND "therapeutic use"[MeSH Subheading])	25
9	"GDP protocol"[Supplementary Concept] OR ("Gemcitabine"[MeSH Terms] AND "Desoximetasone"[MeSH Terms] AND "Cisplatin"[MeSH Terms] AND "therapeutic use"[MeSH Subheading])	15
10	"pola br"[Title/Abstract] OR ("polatuzumab vedotin"[Supplementary Concept] AND "Bendamustine Hydrochloride"[MeSH Terms] AND "Rituximab"[MeSH Terms] AND "therapeutic use"[MeSH Subheading])	39
11	"br"[Title/Abstract] OR ("Bendamustine Hydrochloride"[MeSH Terms] AND "Rituximab"[MeSH Terms] AND "therapeutic use"[MeSH Subheading])	50,252
12	"antineoplastic combined chemotherapy protocols/therapeutic use"[MeSH Terms]	150,763
13	"Salvage Therapy"[MeSH Terms] AND "drug therapy"[MeSH Subheading]	7,577
14	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	204,708
15	#1 AND #2	35
16	#1 AND #14	5,727
17	#16 NOT (("animals"[MeSH Terms:noexp] NOT "humans"[MeSH Terms:noexp]) OR "comment"[Publication Type] OR "editorial"[Publication Type] OR "case report"[Text Word] OR "consensus"[MeSH Terms] OR "guideline"[Publication Type] OR "history"[MeSH Subheading] OR "Congress"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Network Meta-Analysis"[MeSH Terms] OR "Systematic Review"[-Publication Type])	5,132
18	#15 OR #16	5,162
19	#18 AND (2019/6/1:2024/12/31[pdat])	1,356
	最終検索日	2024/8/31
	ヒット数	1356

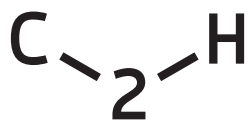


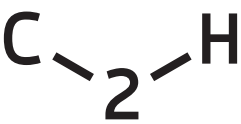
表2-1-5-6 Embaseに対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
s1	(EMB.EXACT.EXPLODE("diffuse large B cell lymphoma")) OR ab(large NEAR/3 lymphoma) OR ti(large NEAR/3 lymphoma) OR ab("dlbcl") OR ti("dlbcl") OR ab("lbcl") OR ti("lbcl")	62,356
s2	(EMB.EXACT.EXPLODE("follicular lymphoma")) OR ab("follicular lymphoma") OR ti("follicular lymphoma") OR ab("fl3b") OR ti("fl3b")	24,235
s3	ti("high grade b cell lymphoma") OR ab("high grade b cell lymphoma") OR ti("hgbcl") OR ab("hgbcl") OR (EMB.EXACT.EXPLODE("primary mediastinal large B cell lymphoma")) OR ab(primary NEAR/4 lymphoma) OR ti(primary NEAR/4 lymphoma) OR ab("pmbcl") OR ti("pmbcl") OR (MJEMB.EXACT.EXPLODE("B cell lymphoma"))	95,753
s4	S3 OR S2 OR S1	133,702
s5	EMB.EXACT.EXPLODE("epcoritamab") OR ab(epcoritamab) OR ti(epcoritamab) OR ab(epkinly) OR ti(epkinly)	327
s6	(EMB.EXACT.EXPLODE("salvage therapy")) OR (salvage NEAR/2 therap*) OR (salvage NEAR/2 therap*)	49,482
s7	ab("r dhap") OR ti("r dhap") OR ab("dhap r") OR ti("dhap r")	359
s8	EMB.EXACT.EXPLODE("rituximab -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("dexamethasone -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("cytarabine -- drug therapy") AND EMB.EXACT("cisplatin -- drug therapy")	1,298
s9	S8 OR S7	1,617
s10	ab("r eshap") OR ti("r eshap") OR ab("eshap r") OR ti("eshap r")	92
s11	EMB.EXACT.EXPLODE("rituximab -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("cisplatin -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("cytarabine -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("etoposide -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("methylprednisolone -- drug therapy")	502
s12	S11 OR S10	582
s13	ab("r ice") OR ti("r ice") OR ab("ice r") OR ti("ice r")	315
s14	EMB.EXACT.EXPLODE("rituximab -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("ifosfamide -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("carboplatin -- drug therapy") AND (EMB.EXACT.EXPLODE("etoposide phosphate -- drug therapy"))	5
s15	S14 OR S13	320
s16	ab("chase r") OR ti("chase r") OR ab("r chase") OR ti("r chase")	13
s17	EMB.EXACT.EXPLODE("rituximab -- drug therapy") AND (EMB.EXACT.EXPLODE("dexamethasone sodium phosphate -- drug therapy") OR ti(dexamethasone) OR ab(dexamethasone)) AND EMB.EXACT.EXPLODE("etoposide -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("cytarabine -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("cyclophosphamide -- drug therapy")	79
s18	S17 OR S16	91
s19	(EMB.EXACT.EXPLODE("cyclophosphamide plus doxorubicin plus etoposide plus prednisolone plus rituximab plus vincristine")) OR ab("dose adjusted epoch r") OR ti("dose adjusted epoch r") OR ab("da epoch r") OR ti("da epoch r")	1,207
s20	EMB.EXACT.EXPLODE("rituximab -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("etoposide -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("doxorubicin -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("vincristine -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("cyclophosphamide -- drug therapy")	3,904
s21	S20 OR S19	5,092
s22	ab("MINE") OR ti("MINE")	23,691
s23	EMB.EXACT.EXPLODE("mitoxantrone -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("ifosfamide -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("mesna -- drug therapy -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("etoposide -- drug therapy")	0
s24	S23 OR S22	23,691
s25	ab(GDP) OR ti(GDP)	23,256
s26	EMB.EXACT.EXPLODE("gemcitabine -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("desoximetasone -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("cisplatin -- drug therapy")	

s27	S26 OR S25	23,257
s28	ab("pola br") OR ti("pola br")	103
s29	(EMB.EXACT.EXPLODE("polatuzumab vedotin -- drug therapy")) AND EMB.EXACT.EXPLODE("bendamustine -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("rituximab -- drug therapy")	204
s30	S29 OR S28	287
s31	ab("br") OR ti("br")	58,412
s32	EMB.EXACT.EXPLODE("bendamustine -- drug therapy") AND EMB.EXACT.EXPLODE("rituximab -- drug therapy")	3,868
s33	S32 OR S31	62,099
s34	S33 OR S30 OR S27 OR S24 OR S21 OR S18 OR S15 OR S12 OR S9 OR S6	132,945
s35	S34 AND S4	9,281
s36	S35 AND EMB.EXACT.EXPLODE("human")	9,115
s37	S5 AND S4	277
s38	(S36 NOT (EMB.EXACT("systematic review") OR EMB.EXACT.EXPLODE("meta analysis")))) not (rtype.exact("Conference Abstract" OR "Review" OR "Letter" OR "Note" OR "Conference Paper" OR "Editorial" OR "Chapter" OR "Retracted Publication" OR "Tombstone" OR "Erratum" OR "Published Erratum"))	4198
s39	(S38 OR S37) and (pd(20190106-20241231))	2,161
	最終検索日	2024/8/31
	ヒット数	2161

表2-1-5-7 CENTRALに対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
#1	MeSH descriptor: [Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse] explode all trees	681
#2	MeSH descriptor: [Lymphoma, Follicular] explode all trees	456
#3	(diffuse near/3 lymphoma):ti,ab,kw OR (large near/3 lymphoma):ti,ab,kw OR ("lbcl"):ti,ab,kw OR ("dlbcl"):ti,ab,kw OR ("follicular lymphoma"):ti,ab,kw	3,614
#4	((mediastinal OR grade) near/3 lymphoma):ti,ab,kw OR ("fl3b"):ti,ab,kw OR ("hgbcl"):ti,ab,kw OR ("pmbcl"):ti,ab,kw	838
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	4,093
#6	("epcoritamab"):ti,ab,kw OR ("epkinly"):ti,ab,kw	33
#7	MeSH descriptor: [Salvage Therapy] explode all trees	1,009
#8	("salvage therapy"):ti,ab,kw OR ("salvage therapies"):ti,ab,kw	2,049
#9	#7 OR #8	21,916
#10	MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols] explode all trees	212
#11	(DHAP):ti,ab,kw	38
#12	("Rituximab"):ti,ab,kw AND ("Dexamethasone"):ti,ab,kw AND ("Cytarabine"):ti,ab,kw AND ("Cisplatin"):ti,ab,kw	221
#13	#11 OR #12	5
#14	("ESAP"):ti,ab,kw	8
#15	("Rituximab"):ti,ab,kw AND ("Cisplatin"):ti,ab,kw AND ("Cytarabine"):ti,ab,kw AND ("Etoposide"):ti,ab,kw AND ("Methylprednisolone"):ti,ab,kw	13
#16	#14 OR #15	7
#17	("ICE"):ti,ab,kw	3,211
#18	("Rituximab"):ti,ab,kw AND ("Ifosfamide"):ti,ab,kw AND ("Carboplatin"):ti,ab,kw AND ("etoposide phosphate"):ti,ab,kw	1
#19	#17 OR #18	3,212
#20	("CHASE"):ti,ab,kw	108



#21	("Rituximab"):ti,ab,kw AND ("dexamethasone"):ti,ab,kw AND ("Etoposide"):ti,ab,kw AND ("Cytarabine"):ti,ab,kw AND ("Cyclophosphamide"):ti,ab,kw	25
#22	#20 OR #21	131
#23	("EPOCH"):ti,ab,kw	634
#24	("Rituximab"):ti,ab,kw AND ("Etoposide"):ti,ab,kw AND ("Doxorubicin"):ti,ab,kw AND ("Vincristine"):ti,ab,kw AND ("Cyclophosphamide"):ti,ab,kw	109
#25	#23 OR #24	708
#26	("MINE"):ti,ab,kw	144
#27	("mitoxantrone"):ti,ab,kw AND ("Ifosfamide"):ti,ab,kw AND ("mesna"):ti,ab,kw AND ("Etoposide"):ti,ab,kw	2
#28	#26 OR #27	145
#29	("GDP"):ti,ab,kw	422
#30	("Gemcitabine"):ti,ab,kw AND ("Desoximetasone"):ti,ab,kw AND ("Cisplatin"):ti,ab,kw	0
#31	#29 OR #30	422
#32	("pola br"):ti,ab,kw	32
#33	("polatuzumab vedotin"):ti,ab,kw AND ("Bendamustine Hydrochloride"):ti,ab,kw AND ("Rituximab"):ti,ab,kw	8
#34	#32 OR #33	37
#35	("br"):ti,ab,kw	28,683
#36	("Bendamustine Hydrochloride"):ti,ab,kw AND ("Rituximab"):ti,ab,kw	190
#37	#35 OR #36	28,805
#38	#9 OR #10 OR #13 OR #16 OR #19 OR #22 OR #25 OR #28 OR #31 OR #34 OR #37	56,594
#39	#5 AND #38	1,145
#40	#39 NOT ("annual meeting" OR proceeding* OR "conference paper" OR "conference abstract" OR "erratum")	882
#41	#5 AND #6	31
#42	#40 OR #41	905
#43	#40 NOT ("CT.gov" OR "ICTRP")	735
#44	#39 OR #41	1,164
#45	#43 with Publication Year from 2019 to 2024, in Trials	175
	最終検索日	2024/8/31
	ヒット数	175

表2-1-5-8 医中誌に対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
#1	"リンパ腫-びまん性大細胞型B細胞性"/TH or "リンパ腫-濾胞性"/TH or (("リンパ腫"/TA or "lymphoma"/TA) and ("びまん"/TA or "大細胞"/TA or "組織球"/TA or "濾胞"/TA or "large"/TA or "diffuse"/TA or "b cell"/TA or "b-cell"/TA or "follicular"/TA)) or "lbcl"/TA or "dlbcl"/TA or "fl3b"/TA or "hgbcl"/TA or "pmbcl"/TA	26,959
#2	Epcoritamab/TH or epcoritamab/TA or epkinly/TA or エプキンリ/TA or エプコリタマブ/TA	22
#3	[DHAP Protocol]/TH or "r dhap"/TA or "r-dhap"/TA or "dhap r"/TA or "dhap-r"/TA or (Rituximab/TH and Dexamethasone/TH and Cytarabine/TH and Cisplatin/TH)	45
#4	[ESAP Protocol]/TH or "r eshap"/TA or "r-eshap"/TA or "eshap r"/TA or "eshap-r"/AL or (Rituximab/TH and Cisplatin/TH and Cytarabine/TH and Etoposide/TH and Methylprednisolone/TH)	116
#5	"ICE protocol"/AL and "r ice"/TA or "r-ice"/TA or "ice r"/TA or "ice-r"/TA or (Rituximab/TH and Ifosfamide/TH and Carboplatin/TH and etoposide/AL)	479
#6	[CHASE Protocol]/TH or "chase r"/TA or "chase-r"/TA or "r chase"/TA or "r-chase"/TA or (Rituximab/TH and "Dexamethasone 21-Phosphate"/TH and Etoposide/TH and Cytarabine/TH and "Cyclophosphamide"/TH)	95

#7	"dose adjusted-epoch-r"/TA or "dose adjusted epoch r"/TA or "dose adjusted epoch-r"/TA or "da epoch r"/TH or "da epoch-r"/TA or (Rituximab/TH and Etoposide/TH and Doxorubicin/TH and Vincristine/TH and Cyclophosphamide/TH)	372
#8	([MINE Protocol]/TH or "mine"/TA or (Mitoxantrone/TH and Ifosfamide/TH and MESNA/TH and Etoposide/TH))	40,971
#9	[GDP Protocol]/TH or gdp/TA or (Gemcitabine/TH and Desoximetasone/TH and Cisplatin/TH)	774
#10	"pola br"/TA or "pola-br"/TA or ("Polatuzumab Vedotin"/TH and Bendamustine/TH and Rituximab/TH)	48
#11	br/TA or (Bendamustine/TH and Rituximab/TH)	226,001
#12	"サルベージ療法"/TH or salvage/TA or 救援/TA	7,651
#13	[腫瘍多剤併用療法]/TH	95,289
#14	#3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	364,583
#15	#1 and #2	20
#16	#1 and #14	6,060
#17	#16 not (PT=症例報告,総説,解説,図説,Q&A,講義,会議録,レター,症例検討会,コメント,一般)	456
#18	#15 or #17	476
	最終検索日	2024/9/3
	ヒット数	476

2.1.6 検索結果

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

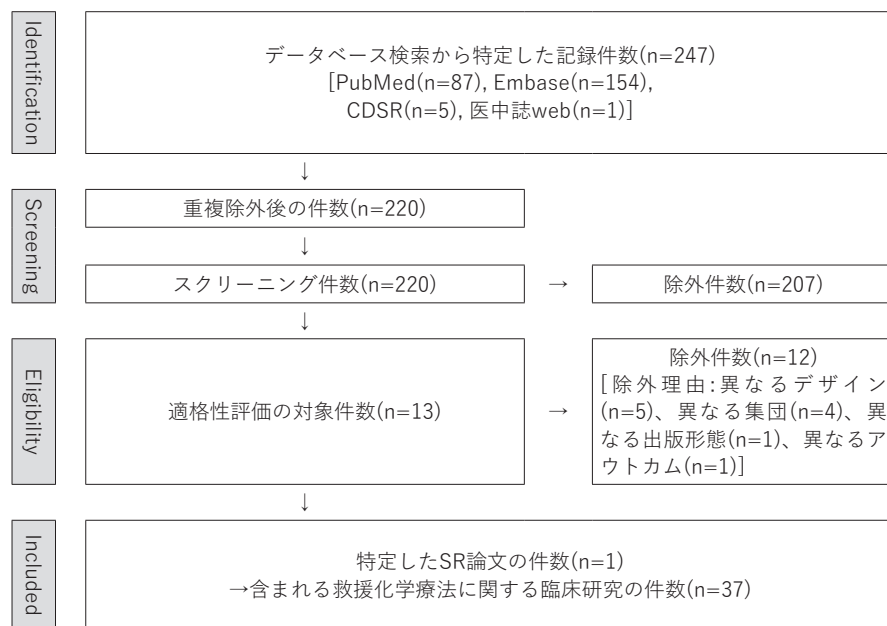


図2-1-6-1 フローチャート(既存SR対象のSR)

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

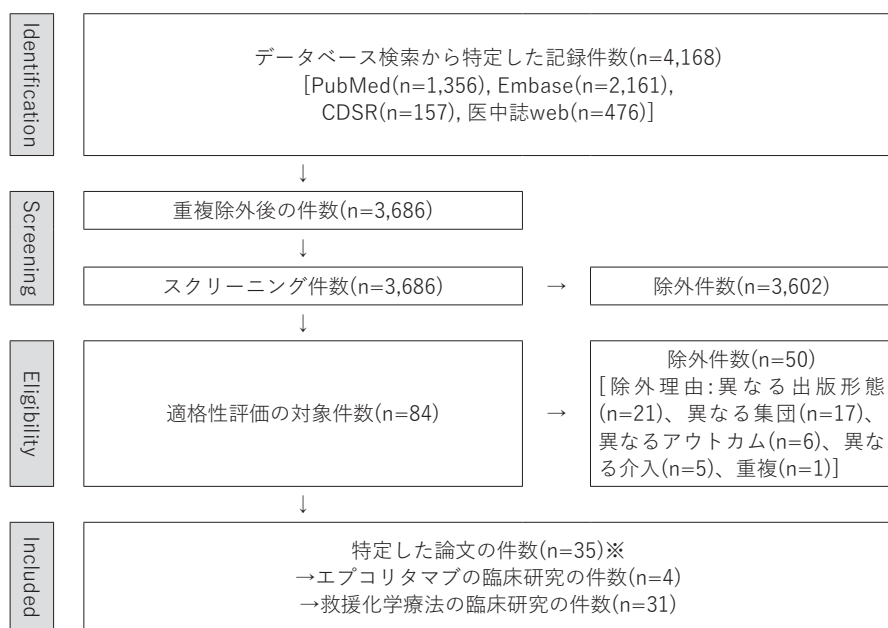


図2-1-6-2 フローチャート(既存SR以降の臨床研究のSR)

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

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

EPCORE NHL-1(単群試験)

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

burg PJ. Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial. *J Clin Oncol*. 2023 Apr 20;41(12):2238-2247. doi: 10.1200/JCO.22.01725. Epub 2022 Dec 22. PMID: 36548927; PMCID: PMC10115554.[6]

EPCORE NHL-1(間接比較)

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

EPCORE NHL-3(単群試験)

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

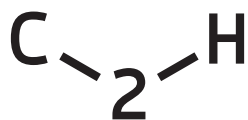
2.1.7 臨床試験の概要

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

表2-1 臨床試験の概要

表2-1-7-1

試験名	EPCORE NHL-1[5,6]
書誌情報	Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, Cheah CY, Clausen MR, Cunningham D, Do YR, Feldman T, Gasiorowski R, Jurczak W, Kim TM, Lewis DJ, van der Poel M, Poon ML, Cota Stirner M, Kilavuz N, Chiu C, Chen M, Sacchi M, Elliott B, Ahmadi T, Hutchings M, Lugtenburg PJ. Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial. J Clin Oncol. 2023 Apr 20;41(12):2238-2247. DOI: 10.1200/JCO.22.01725. Epub 2022 Dec 22. PMID: 36548927; PMCID: PMC10115554.
臨床試験登録情報	NCT03625037
試験を実施した場所	フランス、米国、オーストラリア、デンマーク、英国、韓国、ニュージーランド、ポーランド、オランダ、シンガポール、
試験の登録期間	2020年6月19日～2022年1月31日
対象集団	再発・難治性CD20+大細胞型B細胞リンパ腫患者
適格基準	• 18歳以上 • ECOG PS 0～2 • CD20+成熟型B細胞腫瘍(DLBCLあるいは他の活動性非ホジキンリンパ腫)(原発性縦隔型LBCL、高悪性度B細胞型リンパ腫、あるいはグレード3Bの濾胞型リンパ腫を含む) • 前治療2ライン以上(抗CD20治療を含む)(CAR-T細胞療法は最終治療から30日以上経過必要) • 初再発あるいは自家幹細胞移植不適合患者
主な除外基準	• 原発性CNSリンパ腫あるいはCNS病変、他の悪性腫瘍の既往 • 肝、腎機能障害、臨床的に重篤な心血管疾患、全身治療を要する感染症、自己免疫疾患、治療を要するてんかん • CD3とCD20に対する前治療 • 30日以内のCAR-T細胞療法、100日以内の自家・同種HSCTあるいは臓器移植 • 高用量化学療法後で根治的集中的救援治療の適用がある場合 • 尿酸を下げる治療 • 妊娠・授乳中
介入方法の詳細	• 病勢進行あるいは許容できない毒性発生まで、1サイクル28日のEpcoritamabの皮下投与 • 1サイクル目の1-3週に毎週増量、3サイクル目を通して週1回最大量投与、4-9サイクルは2週毎に最大量投与、サイクル10以上で4週毎に最大量投与
比較対照の詳細	なし
試験デザイン	第I/II相用量拡大コホート
盲検化法	なし
主要評価項目	• 用量漸増：用量規定毒性(DLT)、AE患者数 • 用量拡大および用量適正化： MCL:全奏成功率(ORR) • 用量適正化 DLBCL, FLおよびMCL: グレード2以上のサイトカイン放出症候群(CRS)イベントおよびすべてのグレードのCRSイベント



主な副次的評価項目	- 用量漸増：Epcoritamabの抗リンパ腫活性を有する患者数、奏功期間(DOR) - 用量拡大：DOR - 用量拡大パート：FACT-Lym測定によるリンパ腫症状の変化 - 用量適正化 DLBCLおよびFL：初回の最大量投与後のグレード2以上のCRSイベントとすべてのグレードのCRSイベントの患者%、グレード2以上のCRSイベントとすべてのグレードの総イベントの患者%、全奏成功率(ORR)、完全寛解率(CR率)、無増悪生存期間(PFS)、用量制限毒性(DLT) - 用量適正化 MCL：完全寛解までの期間(TTCR) - 用量適正化 DLBCL、FLおよびMCL：DOR - 用量漸増と用量適正化 DLBCL、FLおよびMCL：Epcoritamabの治療前値(pre-dose values) - 用量漸増、用量拡大パートと用量適正化 MCL：PFS - 用量漸増と用量適正化 MCL:CR率 - 用量拡大と用量適正化 MCL：CR率、完全奏功期間(DoCR)、ORR、奏功までの期間(TTR)、CR率、PFS、DOR - 用量拡大と用量適正化 DLBCL、FLおよびMCL：AEの患者数、微小残存病変(MRD)陰性率 - 全パート：CRSイベントの患者数、絶対的T細胞とB細胞の免疫表現型検査、T細胞活性化と疲弊マーカー、Epcoritamabの血漿からの全身クリアランス(CL)、Epcoritamabのピーク血漿濃度(Cmax)の曲線下面積(AUC)、EpcoritamabのCmax到達までの期間、Epcoritamabの半減期(t1/2)、抗薬物抗体(ADA)を有する患者数、次の抗リンパ腫治療までの期間(TTNT)、OS
有効性	- 対象157人の年齢中央値64 [20-83]; 前治療の中央値3ライン[2-11]; 初再発61.1%; CAR-Tの前治療38.9% - 観察期間中央値10.7ヶ月で、ORR 63.1% (95% CI, 55.0 - 70.6)、CR率 38.9% (95% CI, 31.2 - 46.9)、奏功期間の中央値12.0ヶ月.事前に特定したサブグループでORRとCR率は同様
安全性	- 最も多かった治療関連救急AEはCRS (グレード1または2で49.7%; グレード3で2.5%), 発熱(23.6%), 倦怠感(22.9%) - 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候は致死的事件を経験した患者の6.4%
日本人集団における有効性	NA
日本人集団における安全性	NA

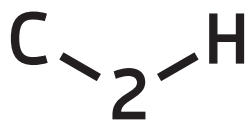
表2-1-7-2

試験名	EPCORE NHL-3[8]
書誌情報	Izutsu K, Kumode T, Yuda J, Nagai H, Mishima Y, Suehiro Y, Yamamoto K, Fujisaki T, Ishitsuka K, Ishizawa K, Ikezoe T, Nishikori M, Akahane D, Fujita J, Dinh M, Soong D, Noguchi H, Buchbjerg JK, Favaro E, Fukushima N. Subcutaneous epcoritamab monotherapy in Japanese adults with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Cancer Sci. 2023 Dec;114(12):4643-4653. doi: 10.1111/cas.15996. Epub 2023 Nov 3. PMID: 37921363 PMCID: PMC10728012
臨床試験登録情報	NCT04542824; JapicCTI-205408; jRCT2080225312
試験を実施した場所	日本
試験の登録期間	2020年8月20日～2022年1月31日
対象集団	再発・難治性CD20+B細胞非ホジキンリンパ腫の日本人患者
適格基準	20歳以上 - 日本人 - 測定可能病変を有する再発・難治性CD20+成熟型B細胞腫瘍 - 用量漸増 (パート1) - DLBCL、HGBCL、PMBCL、FL、MCL、SLL - 用量拡大 (パート2) i. CLLとWMを除く低悪性度リンパ腫から組織学的に転換したものを含むDCBCL ii. MYC and BCL2 and/or BCL6転座を有するダブルヒット・トリプルヒットDLBCLを含む - 既存の全身治療2ライン以上 (1ライン以上の抗CD20治療を含む) - ASCTによる大量化学療法に不応の患者 - ECOG PS 2以下 - 前治療から4週以上経過(CAR-T細胞療法の場合は100日必要) - 標準ケア治療で3カ月以上の余命予測

主な除外基準	• 原発性CNSリンパ腫あるいは脳のCNS病変 • HDT ASCTに適合した患者 • がんの既往あるいは現症（除外：子宮頸癌1B期以下、非浸潤基底細胞あるいは扁平上皮細胞皮膚癌、非浸潤性表層性膀胱癌、PSA0.1 ng/ML以下の前立腺癌、2年以上CRが持続する治療性のがん、PMLの既往） • 肝・腎・心機能障害 • 治療を要する急性感染症 • 自己免疫疾患、治療を要するてんかんの既往 • CD3とCD20に対する前治療 • 100日以内のCAR-T細胞療法、ASCT • 同種HSCTあるいは臓器移植 • 尿酸を下げる治療 • 免疫療法 • 妊娠・授乳中
介入方法の詳細	• 病勢進行あるいは許容できない毒性発生まで、1サイクル28日のEpcoritamabの皮下投与 • サイクル1-3で毎週、サイクル4-9で2週毎、サイクル10以上で4週毎に投与 • 用量漸増とCRS予防をサイクル1の間施行
比較対照の詳細	なし
試験デザイン	第I/II相試験
盲検化法	なし
主要評価項目	• 用量漸増パート：DLTs、AE（最大投与量下および／あるいは第II相試験推奨用量(RP2D)下） • 用量拡大パート：ORR
主な副次的評価項目	• 用量漸増パート：薬物動態パラメータ、予備的効果（ORR、CR率、DoR） • 用量拡大パート：CR率、DoR、DoCR、TTR、CRまでの期間、PFS、OS、AE、検査値異常
有効性	• 36人が48 mgのEpcoritamab単剤治療を受けた • 8.4ヶ月の観察期間中央値で、OSとCR率は、それぞれ55.6%と44.4% • 奏功期間の中央値、CR期間、OSはデータ収集期間に到達せず
安全性	• グレードに関わらず最も多かった治療救急AEはCRS（83.3%）、注射部位反応（69.4%）、感染症（44.4%）、好中球減少（38.9%）、低カリウム血症（27.8%）、リンパ球減少（25.0%） • CRS症候群は予測可能で、イベントは主に低グレード（グレード1-2）、すべて軽快、治療継続不可症例なし
日本人集団における有効性	本試験はすべて日本人対象
日本人集団における安全性	本試験はすべて日本人対象

表2-1-7-3

試験名	SCHOLAR-1 vs. ZUMA-1[7]
書誌情報	Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Reagan PM, Miklos DB, Jacobson CA, Braunschweig I, Oluwole OO, Siddiqi T, Lin Y, Crump M, Kuruvilla J, Van Den Neste E, Farooq U, Navale L, DePuy V, Kim JJ, Gisselbrecht C. Comparison of 2-year outcomes with CAR T cells (ZUMA-1) vs salvage chemotherapy in refractory large B-cell lymphoma. Blood Adv. 2021 Oct 26;5(20):4149-4155. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003848. PMID: 34478487
試験を実施した場所	SCHOLAR-1試験（11ヵ国以上）とZUMA-1試験の実施国
試験の登録期間	各試験の資料を参考のこと
対象集団	難治性LBCL患者
適格基準	• 18歳以上 • ECOG PS 0～2 • CD20＋成熟型B細胞腫瘍（DLBCLあるいは他の活動性非ホジキンリンパ腫、原発性縦隔型LBCL、高悪性度B細胞型リンパ腫、あるいはグレード3Bの濾胞型リンパ腫を含む） • 前治療2ライン以上（抗CD20治療を含む）（CAR-T細胞治療は最終治療から30日以上経過必要） • 初再発あるいは自家幹細胞移植不適合患者
主な除外基準	各試験の資料を参考のこと



介入方法の詳細	NA
比較対照の詳細	NA
試験デザイン	- SCHOLAR-1試験とZUMA-1試験の2年目までのアウトカムの比較 - その前に両試験内の患者のバランスをとるために、一連の幅広い予後予測共変量に基づくプロペンシティスコアリングを施行
盲検化法	なし
主要評価項目	奏効率と生存期間
主な副次的評価項目	NA
有効性 (結果)	- SCHOLAR-1試験では434人中424人が奏効率と生存期間で評価可能 - ZUMA-1試験における患者はSCHOLAR-1試験における患者よりも多く前治療が行われていた - ZUMA-1試験：観察期間の中央値27.1ヶ月、ORR 83%、CR率 54%、2年生存率 54% - SCHOLAR-1試験：ORR 34%、CR率 12%、2年生存率 20% - ZUMA-1試験ではSCHOLAR-1試験に対して73%の死亡リスクを軽減 - これらの結果は、サンプルサイズを維持するための、2つの予後因子（難治性分類と化学療法後の幹細胞移植の有無）による層別化に限った追加の標準化分析においても一致していた
安全性	NA
日本人集団における有効性	NA
日本人集団における安全性	NA

表2-1-7-4

試験名	SCHOLAR-1[9]
書誌情報	Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, Link BK, Hay A, Cerhan JR, Zhu L, Boussetta S, Feng L, Maurer MJ, Navale L, Wiezorek J, Go WY, Gisselbrechtcorresponding C. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood. 2017 Oct 19; 130(16): 1800–1808. Prepublished online 2017 Aug 3. DOI: 10.1182/blood-2017-03-769620: 10.1182/blood-2017-03-769620. PMID: 28774879. PMCID: PMC5649550.
臨床試験登録情報	NA
試験を実施した場所	カナダ、米国、フランスなど11か国 (CORAL)程度
試験の登録期間	各試験の資料を参考のこと
対象集団	難治性DLBCL患者 (tFLとPMBCLを含む)
適格基準	- 国際LY.12試験 (n=353)：アンスラサイクリン系抗がん薬を含む治療後の再発 - CORAL試験 (n=210)：一次治療後再発あるいは難治性 - MDACC観察コホート (n=191)：最初のリツキシマブを含む化学療法で再発・難治性。プラチナムを含む救済化学療法が不応で、MDACC.25で二次救済治療を受けた患者 - IA/MC (n=107)：一次治療とそれに続く治療とアウトカム(ORR、OS)に入った非選択・初診断リンパ腫患者 (中西部米国観察コホート)
主な除外基準	各試験の資料を参照のこと
介入方法の詳細	- 国際LY.12試験：強化ASCTをゴールとする2つの救済治療レジメンのうち1つにランダム割付 - CORAL試験：強化ASCTをゴールとする2つの救済治療レジメンのうち1つにランダム割付 - 上記2つのRCTでは、ASCT後に、リツキシマブ維持あるいは観察にランダムに割付
比較対照の詳細	NA
試験デザイン	2つの大規模RCTと2つの学術データベースから得た難治性DLBCLのアウトカムデータの患者レベル分析 i. 2つのRCT：カナダ癌臨床試験グループ研究LY.12、進行リンパ腫 (CORAL)試験内のリンパ腫学術研究機構 (LYSARC)共同臨床試験) ii. 2つの学術データベース：MDアンダーソン癌センターの観察コホート (MDACC)、アイオワ大学・メイヨークリニックリンパ腫特別研究評価プログラム分子的疫学リソース (IA/MC) - 用いた共変量：IPIリスクカテゴリー、ECOG PS、病期、難治性状態前の治療ライン
盲検化法	NA
主要評価項目	治療効果(RR、OS) (救済治療の開始からの時間)

主な副次的評価項目	NA
有効性(結果)	- データ抽出の適格基準に861人のうち636人が適合 - 難治性DCBCL：次治療ラインまでにORR 26% (CR率7%)、OSの中央値6.3ヶ月、2年時点で20%の患者が生 存、患者のサブグループと試験コホートにおいて一貫してアウトカムは不良
安全性	NA
日本人集団における有効性	NA
日本人集団における安全性	NA

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

2.2.1 製造販売業者によるシステマティックレビューについて

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

2.2.2 製造販売業者の実施したシステマティックレビューとの結果の差異について

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

【製造販売業者の提出資料(システマティックレビュー)に対するレビュー結果】

システマティックレビューの結果は、製造販売業者の提出したものと

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

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

2.3.1 製造販売業者による追加的有用性評価

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

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

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

2.3.2 公的分析におけるレビュー結果

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

MAICによる調整では、性別、65歳以上の患者割合、一次治療への抵抗性、連続する2つ以上の治療ラインへの抵抗性、自家造血幹細胞移植後12ヶ月以内の再発、ECOG PSが0～1である割合、およびステージIII-IVの割合を共変量として採用した。具体的には、EPCORE NHL-1試験の個別患者データに対して、SCHOLAR-1試験の集計データにおける患者背景分布に合致するよう重み付けを実施し、両試験間の患者集団特性の均質化が試みられた。

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

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

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

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

2.4 追加的な有用性に関する評価

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

表2-4-1 評価対象技術の追加的な有用性に関する評価

対象集団	抗CD20モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも2つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した、以下の再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫又は濾胞性リンパ腫：びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、高悪性度B細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫 (Grade 3B)
介入	エブコリタマブ
比較対照	救援化学療法のうち最も安価なもの
アウトカム	OS、PFS
追加的な有用性	■ 追加的な有用性が示されている □ 追加的な有用性が示されていない □ 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 □ その他()
判断の根拠となったデータ	□ RCTのメタアナリシス □ 単一のRCT □ 前向きと比較観察研究 □ RCTの間接比較 ■ 単群試験の比較 □ その他()
追加的な有用性を判断した理由	EPCORE NHL-1試験の個別患者データとSCHOLAR-1試験の集計データを用いてMAIC分析を実施した結果、救援化学療法に対するエブコリタマブのOSハザード比は (95% CI:)と推定され、統計学的に有意に死亡リスクを低下させることが示された。また、MAICによるPFSの推定結果はSCHOLAR-1試験のOSを上回り、追加的な有用性があると判断した。

【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】

得られたデータに基づくと、評価対象技術は比較対照技術に対し

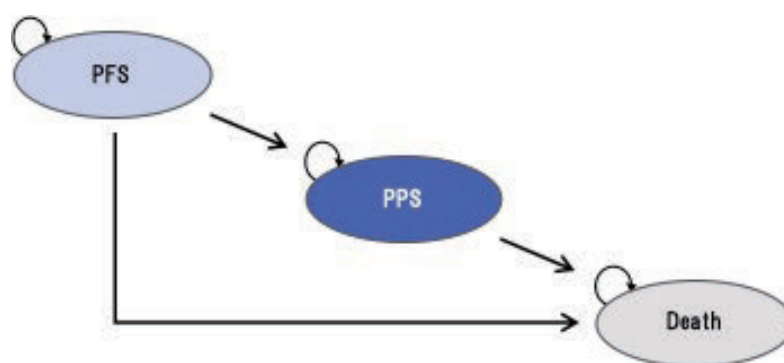
- ☒ 追加的有用性が示されているため、費用効果分析が妥当である。
- ☐ 追加的有用性が示されていないため、費用最小化分析が妥当である。
- ☐ 効果が劣ると考えられたため、費用対効果の分析は実施しない。
- ☐ その他()

3. 費用対効果の評価

3.1 製造販売業者による費用対効果評価と公的分析におけるレビュー結果の概要

3.1.1 救援化学療法と比較した費用効果分析の概要

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



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

図 3-1 費用効果分析に用いられた PartSA モデル

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

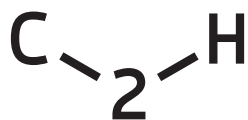
製造販売業者のPartSAモデルに用いられた主要な仮定は下記の通りである。

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

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

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

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



製造販売業者の費用効果分析の基本分析の結果は、表 3-1-1の通りである。

表 3-1-1 製造販売業者による費用効果分析の結果

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

3.1.2 救済化学療法と比較した費用効果分析に対する見解

3.1.2.1. 生存曲線について

製造販売業者はOSの推計においては、エプコリタマブ群のデータをEPCORE NHL-1試験から、救済化学療法群のデータをSCHOLAR-1試験から取得した。これらのデータに対してアンカーのないMAICを適用し、カプランマイヤー法による生存曲線を推定し、その後7種類のパラメトリックモデルを適用して長期推計を実施した。最終的なモデル選択では、赤池情報量基準(AIC)および曲線の視覚的な妥当性を評価基準として、両群ともにGeneralized gammaモデルを採用した。しかしながら、アンカーのないMAICの適用は数々の課題が伴う。特に、仮定の強さや未測定因子の影響を受けやすく、それによって結果の不確実性が高まる可能性がある。製造販売業者が実施した分析においては、効果修飾因子の選択根拠や重み付けモデルの詳細な説明が十分ではなく、これらによって結果の信頼性に対する懸念が生じている。製造販売業者の生存期間の推計結果は、24ヶ月後のPFS率が■%、OS率が■%と推計されているが、EPCORE NHL-1試験の長期追跡データではPFS率が27.8%(95%CI: 20.0-36.2)、OS率が44.6%(95%CI: 36.4-52.4)となっており、MAIC集団に基づく推計が実際のPFSおよびOSデータより高めに推計されていることがわかる[5].5.5.7.3.2。これはSCHOLAR-1試験を用いたMAICが過大評価に影響したと考えられ、特に生存期間の過大評価の可能性を考慮して評価を行うこととした。

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

また、Generalized gammaモデルを用いた推計によると、長期寛解を達成したとみなされた患

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

3.1.2.2. 長期寛解後のQOL値の設定について

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

3.1.2.3. 治療継続率の設定について

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

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

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

3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無

☐ 特になし → 本節で終了

☒ あり → 以下に続く

☐ その他()

3.3 実施が必要な再分析の概要

3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの)

- a) 長期寛解後のQOL値の設定について
- b) 生存曲線について

3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.1 以外のもの)

なし

3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容

3.4.1 長期寛解後のQOL値の設定について

表3-4-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.1.2 モデルで使用した仮定	41	9行目

【報告書等の記述】

4.1.2 モデルで使用した仮定

本分析モデルにおいて使用した主な仮定は以下の通りである。

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

【具体的な再分析の内容】

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

なお、製造販売業者によるMixture cure modelに基づく推計において、この設定が反映されていた。

3.4.2 生存曲線について

表3-4-2 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.1.2 モデルで使用した仮定	41	9行目

【報告書等の記述】

4.1.2 モデルで使用した仮定

本分析モデルにおいて使用した主な仮定は以下の通りである。

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

【具体的な再分析の内容】

EPCORE NHL-1試験のプロトコルでは、治療は毒性または病勢進行まで継続することが規定されている。しかし、3年経過時点での寛解を仮定することは、試験プロトコルの規定と整合性を欠いているため、実際の経過を正確に反映していない可能性がある。この仮定について、CDA-AMCの評価では3年間無増悪で寛解とみなす定義が臨床専門家の意見と一致せず、長期的なアウトカムを過大評価している可能性があるためこの仮定を削除し、SMCの評価でもこの仮定を含めていない。一方、NICEの評価では3年間の無増悪で寛解とする仮定が採用されたが、EAGはこの仮定の妥当性に懸念を

示し、寛解を削除するシナリオ分析を実施した。公的分析では、三次治療以降の寛解に関する明確なエビデンスが存在しないが、DLBCLの治療経過に寛解を想定することは、臨床的に一定の妥当性があると判断した。

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

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

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

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

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

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

3.5 3.4以外に検討が必要な点における再分析の内容

なし

4. 分析結果

4.1 再分析における基本分析の結果

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

4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比(費用効果分析)

表4-1-1-1 製造販売業者による基本分析の結果(費用効果分析)

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

表4-1-1-2 再分析における基本分析の結果(費用効果分析)

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

4.1.2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

再分析における修正内容と分析結果に対する影響を表 4-1-2に要約する。

表4-1-2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

	再分析の内容	増分効果 (QALY)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
	製造販売業者の基本分析の結果	4.885	39,731,857	8,134,251
a	長期寛解後のQOL値設定変更	4.322	39,731,857	9,192,601
a+b	生存曲線の設定変更	4.006	40,291,857	10,058,394

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

・MAICについて

アンカーなしMAICによる手法では、共通の対照群がないために交絡因子の調整が不完全となり、未測定因子によるバイアスや効果修飾因子に関する強い仮定が必要となることから、不確実性が生じている。また、SCHOLAR-1試験を外部対照として使用することで、特定の患者集団による一般化可能性の制限や、観察研究データによる交絡、時代背景の差異による調整困難なバイアスが存在する。

さらに、分析手法の透明性においては、効果修飾因子の選択根拠や共変量分布、重み付けに関する情報が不十分である。データの質と評価においても、共変量間の相関情報や重み付けモデルの不確実性、ESSの記述が不足している。これらの要因は治療効果の信頼性に影響を与え、ICERの不確実性を高めているが、代替手法がない現状では、これらの限界を認識した上で結果を解釈する必要がある。

・検証的試験について

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

4.2 再分析における感度分析の結果

再分析における一元感度分析の結果を示す。

表4-2 一元論的感度分析の結果

パラメータ	パラメータの範囲		設定の根拠	ICERの範囲	
	下限	上限		下限	上限
エプコリタマブ 48mg の薬価	1,276,290	1,914,436	+/- 20%と仮定	8,082,477	12,034,312
割引率	0%	4%	分析ガイドライン	8,561,182	11,619,967
分析開始時点の年齢	59.5	68.5	95% CI	8,829,180	11,794,243
エプコリタマブの用量強度	■%	■%	+/- 20%と仮定	8,082,477	10,384,921
PFS状態のQOL値	■	■	95% CI	10,623,105	9,585,678
長期寛解状態の標準化死亡比	■	■	95% CI	9,593,932	10,480,569
女性割合	■%	■%	95% CI	10,268,093	9,816,769
PPS状態のQOL値	■	■	95% CI	10,285,855	9,856,065
後続治療におけるPola-BRの実施割合 (比較対照技術)	■%	■%	+/- 20%と仮定	10,212,077	9,904,712
後続治療におけるPola-BRの実施割合 (評価対象技術)	■%	■%	+/- 20%と仮定	9,913,635	10,203,154
後続治療におけるCAR-T細胞療法の実施割合 (比較対照技術)	■%	■%	+/- 20%と仮定	10,173,771	9,943,018
後続治療におけるCAR-T細胞療法の実施割合 (評価対象技術)	■%	■%	+/- 20%と仮定	9,949,717	10,167,072
エプコリタマブ投与時の管理費用(2コース目以降)	66,316	99,474	+/- 20%と仮定	9,989,271	10,127,518
比較対照技術投与時の管理費用(1コース目)	1,038,573	1,557,860	+/- 20%と仮定	10,123,211	9,993,578
比較対照技術の実施コース数	■	■	+/- 20%と仮定	10,119,455	9,997,333
後続治療における救援化学療法の実施割合 (比較対照技術)	■%	■%	+/- 20%と仮定	10,110,828	10,005,961
後続治療における救援化学療法の実施割合 (評価対象技術)	■%	■%	+/- 20%と仮定	10,009,005	10,107,784
経過観察時の管理費用	13,531	20,296	+/- 20%と仮定	10,009,615	10,107,174
エプコリタマブ投与時の管理費用(1コース目)	345,451	518,176	+/- 20%と仮定	10,036,835	10,079,954
エプコリタマブ 4mg の薬価	110,179	165,269	+/- 20%と仮定	10,045,880	10,070,909

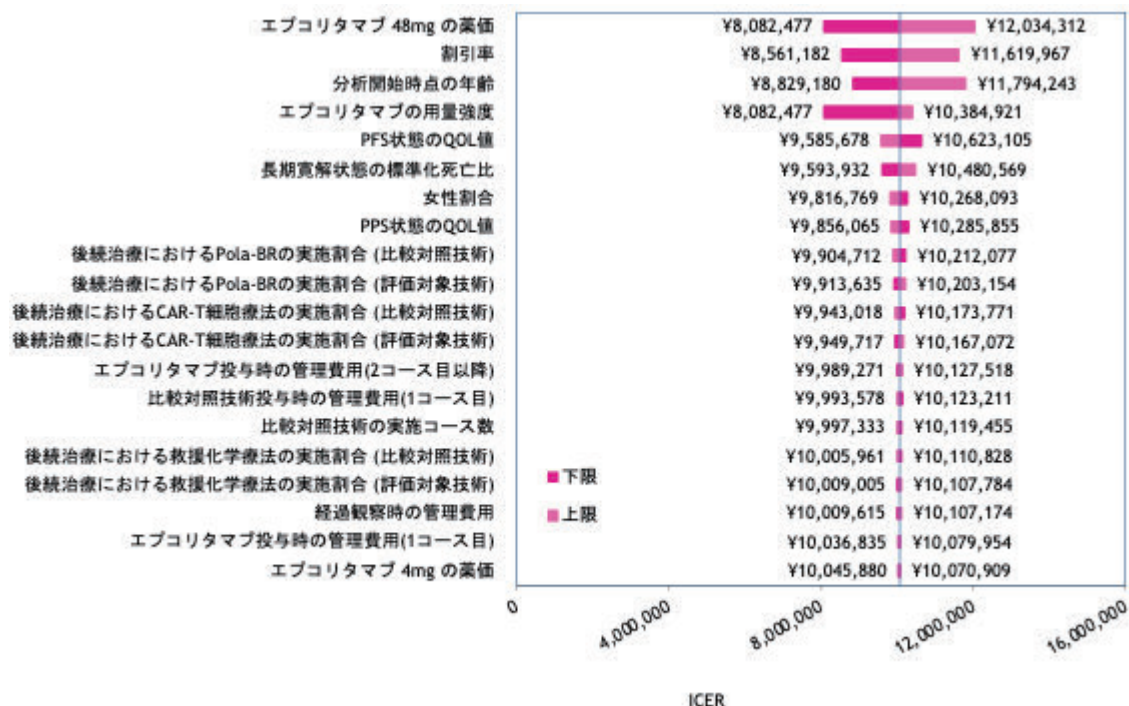


図4-2 一元論的感度分析のトルネード図

4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果

4.3.1 専門組織の指示に基づくシナリオ分析

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

表4-3-1 Pola-BR療法を比較対照技術とした費用最小化分析の結果

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

4.3.2 生存曲線のモデルを変更した場合のシナリオ分析

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

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

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

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

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

4.4 分析結果の解釈

表4-4 分析結果の解釈

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

4.5 価格調整率の重み

該当なし

5. 参考文献

- [1] NICE. Overview | Epcoritamab for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic treatments | Guidance | NICE. National Institute for Health and Clinical Excellence 2024. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta954> (accessed January 8, 2025).
- [2] SMC. Epcoritamab (tepinkinly). Scottish Medicines Consortium 2024. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/epcoritamab-tepinkinly-smc2632-full/> (accessed January 8, 2025).
- [3] HAS. TEPKINLY (epcoritamab) - Lymphome diffus à grande cellule B (LDGCB). Haute Autorité de Santé 2024. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3501630/fr/tepinkinly-epcoritamab-lymphome-diffus-a-grande-cellule-b-ldgcb (accessed January 10, 2025).
- [4] CDA-AMC. epcoritamab. Canada's Drug Agency 2024. <https://www.cda-amc.ca/epcoritamab> (accessed January 8, 2025).
- [5] Thieblemont C, Karimi YH, Ghesquieres H, Cheah CY, Clausen MR, Cunningham D, et al. Epcoritamab in relapsed/refractory large B-cell lymphoma: 2-year follow-up from the pivotal EP-CORE NHL-1 trial. *Leukemia* 2024;38:2653–62. <https://doi.org/10.1038/s41375-024-02410-8>.
- [6] Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, Cheah CY, Clausen MR, Cunningham D, et al. Epcoritamab, a novel, subcutaneous CD3xCD20 bispecific T-cell-engaging antibody, in relapsed or refractory large B-cell lymphoma: Dose expansion in a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2023;41:2238–47. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01725>.
- [7] Rosenthal A, Munoz J, Jun M, Wang T, Mutebi A, Wang A, et al. Comparisons of treatment outcomes of epcoritamab versus chemoimmunotherapy, polatuzumab-based regimens, tafasitamab-based regimens, or chimeric antigen receptor T-cell therapy, in third-line or later relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *J Hematol Oncol* 2024;17:69. <https://doi.org/10.1186/s13045-024-01594-x>.
- [8] Izutsu K, Kumode T, Yuda J, Nagai H, Mishima Y, Suehiro Y, et al. Subcutaneous epcoritamab monotherapy in Japanese adults with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Sci* 2023;114:4643–53. <https://doi.org/10.1111/cas.15996>.
- [9] Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017;130:1800–8. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-769620>.
- [10] Jackson CH, Thompson SG, Sharples LD. Accounting for uncertainty in health economic deci-

sion models by using model averaging. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc* 2009;172:383–404. <https://doi.org/10.1111/j.1467-985X.2008.00573.x>.

- [11] op0538-tisagenlecleucel-economic-report-DLBCL-jan2019. CADTH OPTIMAL USE REPORT 2019. <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pdf/car-t/op0538-tisagenlecleucel-economic-report-DLBCL-jan2019.pdf> (accessed January 15, 2025).
- [12] Ribera Santasusana JM, de Andrés Saldaña A, García-Muñoz N, Gostkorszewicz J, Martínez Llinàs D, Díaz de Heredia C. Cost-effectiveness analysis of tisagenlecleucel in the treatment of relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults in Spain. *Clinicoecon Outcomes Res* 2020;12:253–64. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S241880>.

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。

