

Cost-effectiveness evaluation of luspatercept for low-risk myelodysplastic syndrome with anemia

Nobuyuki Shimohata^{1,2)}, Yuta Suzuki³⁾, Megumi Hirono²⁾,
Mari Makishi²⁾, Makiko Kohno²⁾, Yoko Akune⁴⁾,
Takeru Shirowa³⁾, Rei Goto^{4,5)}, Takashi Fukuda³⁾

¹⁾ Graduate School of Health Innovation, Kanagawa University of Human Services

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

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

⁴⁾ Graduate School of Health Management, Keio University

⁵⁾ Graduate School of Business Administration, Keio University

National Institute of Public Health (NIPH)

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

貧血を伴う低リスク骨髄異形成症候群 に対するルスパテルセプトの費用対効果 評価

下畑 宣行^{1,2)}, 鈴木 裕太³⁾, 廣野 めぐみ²⁾, 眞喜志 まり²⁾,
河野 眞貴子²⁾, 阿久根 陽子⁴⁾, 白岩 健³⁾, 後藤 励^{4,5)},
福田 敬³⁾

¹⁾ 神奈川県立保健福祉大学大学院 ヘルスイノベーション研究科

²⁾ 慶應義塾大学 医学部 衛生学公衆衛生学教室 HTA公的分析研究室

³⁾ 国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター

⁴⁾ 慶應義塾大学大学院 健康マネジメント研究科

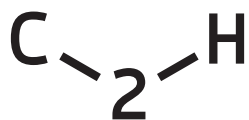
⁵⁾ 慶應義塾大学大学院 経営管理研究科

国立保健医療科学院 (NIPH)

保健医療経済評価研究センター (C2H)

目次

0. 分析枠組み	8
1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果	9
1.1 評価結果の概要	9
1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー	10
1.3 公的分析における参考事項	10
2. 追加的有用性の評価	13
2.1 公的分析におけるシステマティックレビュー	13
2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション	13
2.1.2 実施の流れ	13
2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準	13
2.1.4 使用したデータベース	14
2.1.5 使用した検索式	14
2.1.6 検索結果	16
2.1.7 臨床試験の概要	17
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	23
【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】	24
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	24
2.3.1 製造販売業者による追加的有用性評価	24
2.3.2 公的分析におけるレビュー結果	25
2.4 追加的有用性に関する評価	28
【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】	30
3. 費用対効果の評価	32
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	32
3.1.1 ダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含むBSC、もしくは赤血球輸血を含むBSCと比較した費用 効果分析、及びダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含むBSCと比較した費用最小化分析の概要	32
3.1.2 ダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含むBSC、もしくは赤血球輸血を含むBSCと比較した費用 効果分析、及びダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含むBSCと比較した費用最小化分析に対する 見解	36
3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無	42
3.3 実施が必要な再分析の概要	43



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)	43
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)	43
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	43
3.4.1	治療継続率について[分析対象集団(b)]	43
	【具体的な再分析の内容】	45
3.5	3.4以外に検討が必要な点における再分析の内容	47
3.5.1	薬価の変更[分析対象集団(a)(b)]	47
	【具体的な再分析の内容】	47
4.	分析結果	49
4.1	再分析における基本分析の結果	49
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	50
4.1.3	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	51
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	51
4.2	再分析における感度分析の結果	52
4.3	再分析におけるシナリオ分析の結果	52
4.4	分析結果の解釈	53
4.5	価格調整率の重み	55
5.	参考文献	57

Abstract

The Academic Technology Assessment Group (ATAG) reviewed a report by the manufacturer (Bristol-Myers Squibb K.K.) on the additional benefits and cost-effectiveness of luspatercept for low-risk myelodysplastic syndromes (MDS) with anemia. This report summarizes the ATAG review and reanalysis. The target population was divided into four groups: (a) erythropoiesis-stimulating agent (ESA)-naïve patients with ring sideroblast (RS), (b) ESA-naïve patients without RS, (c) patients with RS resistant to, intolerant of, or ineligible for ESA, (d) patients without RS resistant to, intolerant of, or ineligible for ESA. The comparator was darbepoetin alfa ± best supportive care (BSC) with red blood cell (RBC) transfusions for populations (a) and (b), and BSC with RBC transfusions for (c) and (d). The intervention was luspatercept ± BSC with RBC transfusions.

To assess additional benefits for populations (a) and (b), the manufacturer cited the luspatercept clinical trial (COMMANDS). They concluded that luspatercept had additional benefits over the comparator in population (a) because it produced a superior response regarding RBC transfusion independence. In contrast, they determined that no additional benefit was demonstrated in population (b). For population (c), they evaluated that luspatercept demonstrated additional benefits based on another trial (MEDALIST). For population (d), their systematic review (SR) focusing solely on randomized controlled trials (RCT) reported that it was impossible to assess additional benefits because no relevant trials were identified. ATAG conducted an SR independently. Because ATAG's SR results for populations (a), (b), and (c) were generally consistent with the manufacturer's results, ATAG concluded that the manufacturer's assertion regarding additional benefits in these populations was acceptable. For population (d), ATAG considered the manufacturer's SR insufficient and expanded it to non-RCTs and found two single-arm trials (PACE-MDS and MDS-003) partially including population (d). However, the small sample size and heterogeneity of study designs made them unsuitable for assessing additional benefits. Furthermore, ATAG examined clinical trials registered in databases, including ongoing ones, but none were identified. Thus, ATAG concluded that it was not feasible to evaluate additional benefits of luspatercept in population (d). ATAG considered it appropriate to conduct a cost-effectiveness analysis for populations (a) and (c), and a cost-minimization analysis for population (b).

In the cost-effectiveness evaluation, the manufacturer used a Markov model with five health states: "transfusion dependent," "transfusion independent," "high-risk MDS," "acute myeloid leukemia," and "death," with quality-adjusted life year (QALY) as the outcome. For population (b), ATAG noted that the manufacturer used treatment continuation rates from the overall population in COMMANDS and applied them separately to each arm. ATAG considered it more appropriate to use data specific to population (b) and apply pooled continuation rates combining two arms. Accordingly, ATAG reanalyzed populations (a) and (b), using the updated price of darbepoetin alfa. The reanalysis showed that, compared to darbepoetin alfa ± BSC with RBC transfusions, luspatercept had an incremental cost of JPY 23,280,337 and 0.85 QALYs gained in population (a), with an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of JPY 27,268,507/QALY; and an incremental cost of JPY 14,089,839 in population (b). The reanalysis also showed that, compared to BSC with RBC transfusions, luspatercept had an incremental cost of JPY 17,299,887 and 0.42 QALYs gained in population (c), with an ICER of JPY 41,138,889/QALY. For population (d), ATAG determined that analysis was infeasible. In conclusion, these results suggest that the ICER for luspatercept compared to each comparator is likely to belong to the "more than JPY 10 million/QALY" interval for population (a), the "equivalent (or inferior) in effectiveness and expensive" interval for population (b), and the "more than JPY 10 million/QALY" interval for population (c) from the perspective of public healthcare payers in Japan.

Keywords: luspatercept, myelodysplastic syndrome, cost-effectiveness analysis, health technology assessment

抄録

公的分析は、ルスパテルセプトの製造販売業者(ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社)より提出された、貧血を伴う低リスク骨髓異形成症候群(MDS)に対するルスパテルセプトの追加的有用性、および経済評価に関する報告をレビューした。本報告書では、その結果と、公的分析による再分析を要約している。分析対象集団は4集団に分けられ、(a)赤血球造血刺激因子製剤による治療歴がない環状鉄芽球陽性集団、(b)赤血球造血刺激因子製剤による治療歴がない環状鉄芽球陰性集団、(c)赤血球造血刺激因子製剤による治療に不応、不耐容または不適格な環状鉄芽球陽性患者、(d)赤血球造血刺激因子製剤による治療に不応、不耐容または不適格な環状鉄芽球陰性患者である。比較対照技術は、集団(a)、(b)に対してダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含むBest Supportive Care(BSC)、集団(c)、(d)に対して赤血球輸血を含むBSCであった。評価対象技術は、いずれの集団でもルスパテルセプト±赤血球輸血を含むBSCであった。

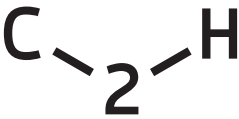
製造販売業者は、赤血球造血刺激因子製剤による治療歴のないMDS患者を対象としたCOMMANDS試験のデータを用い、集団(a)では赤血球輸血非依存達成割合における比較対照に対する優越性を確認しルスパテルセプトの追加的有用性を認めた一方、集団(b)では優越性を確認することができず追加的有用性が示されなかったと報告した。集団(c)では、赤血球造血刺激因子製剤に対して不応、不耐容又は不適格である環状鉄芽球陽性のMDS患者を対象としたMEDALIST試験に基づき、ルスパテルセプトは追加的有用性を有すると判断した。集団(d)では、ランダム化比較試験(RCT)のみを対象としたシステマティックレビュー(SR)で追加的有用性評価に利用可能な試験は確認できず評価は困難と報告した。公的分析は独自にSRを実施し集団(a)、(b)、(c)の結果は製造販売業者と概ね一致し、製造販売業者の追加的有用性評価は受け入れ可能であると判断した。集団(d)では、製造販売業者のSRは不十分と考え、公的分析では非RCTも含めたSRを行った。その結果、公的分析においてもRCTを特定することはできなかった一方、集団(d)を一部含む臨床試験として、単群試験(PACE-MDS 試験、MDS-003 試験)を特定した。しかしながら、サンプルサイズの小ささや研究デザインの異質性により、追加的有用性評価にこれらの試験を用いることは困難と考えられた。その上で、公的分析は、データベースに登録された進行中も含む臨床試験を確認したが利用可能な試験は特定されず、集団(d)の追加的有用性評価は困難と結論付けた。以上により、集団(a)、(c)では費用効果分析、集団(b)では費用最小化分析を実施することが妥当と考えられ、公的分析は製造販売業者の分析内容を精査した。

製造販売業者は、貧血を伴う低リスクMDSにおけるルスパテルセプトの費用対効果評価において、輸血依存状態、輸血非依存状態、高リスクMDS状態、急性骨髓性白血病状態、死亡状態の5つの健康状態から成るマルコフモデルを用いて質調整生存年(QALY)をアウトカムとするコホートシミュレーションを実施した。公的分析は、対象集団(b)における治療継続率において、COMMANDS試験の全体集団のデータが用いられたことやルスパテルセプト群と比較対照群それぞれ個別の治療継続率が適用されていたことから、集団(b)に相当する群のデータ、かつルスパテルセプト群と比較対照群を統合した治療継続率のデータを用いて再分析することが適切と考え、ダルベポエチンアルファの薬価を最新にした上で集団(a)、(b)の再分析を実施した。公的分析による再分析の結果、集団(a)ではルスパテルセプトはダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含むBSCと比較して23,280,337円の増分費用と0.85QALYの増分効果が生じ、増分費用効果比(ICER)は27,268,507円/QALYであった。集団(b)ではルスパテルセプトはダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含むBSCと比較して14,089,839円の増分費用が生じた。集団(c)ではルスパテルセプトは赤血球輸血を含むBSCと比較して17,299,887円の増分費用と0.42QALYの増分効果が生じ、ICERは41,138,889円/QALYであった。集団(d)に関しては分析不能と判断され、分析は実施されなかった。以上より、本邦における公的医療の立場において、比較対照技術に対するルスパテルセプトのICERは、集団(a)では「1,000万円/QALY以上」の区間、集団(b)では「効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い」の区間、集団(c)では「1,000万円/QALY以上」の区間に所属すると可能性が高いことが示唆された。

キーワード：ルスパテルセプト、骨髓異形成症候群、費用効果分析、医療技術評価

略語表

略語	正式表記
AML	Acute myeloid leukemia
ASMR	Amelioration du Service Médical Rendu
BSC	Best supportive care
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDA-AMC	Canada's Drug Agency-L'Agence des médicaments du Canada
CI	Confidence interval
CML	Chronic myeloid leukemia
del(5q)	Deletion 5q
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group, performance status
EORTC QLQ-C30	The European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Core 30 Questionnaire
EQ-5D	EuroQol 5 dimensions
EQ-5D-5L	EuroQol 5 dimensions 5-level
ESA	Erythropoiesis-stimulating agent
HAS	Haute Autorité de Santé
HI-E	hematologic improvement-erythroid
HTA	Health Technology Assessment
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
米国ICER	Institute for Clinical and Economic Review
IPSS	International Prognostic Scoring System
IPSS-R	revised International Prognostic Scoring System
IWG 2006	International Working Group 2006
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intent-to-Treat
MAIC	Matching Adjusted Indirect Comparison
MDS	Myelodysplastic syndromes
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBMs	Preference-based measures
QALY	Quality-Adjusted Life Year
QOL	Quality of life
RAEB	Refractory anemia with excess blasts
RAEB-t	RAEB in transformation
RBC-TI	Red blood cell transfusion independence
RCT	Randomized Controlled Trial
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMR	Service Médical Rendu
SR	Systematic review
TD	Transfusion dependent
TI	Transfusion independent
TTO	Time trade-off
WHO	World Health Organization



0. 分析枠組み

対象品目名は「ルスパテルセプト（レプロジル皮下注）」で、製造販売業者名はブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社である。ルスパテルセプトは、貧血を伴う低リスク骨髓異形成症候群(MDS)を有する患者を対象とした治療薬であり、2024年4月10日の中央社会保険医療協議会総会において、費用対効果評価の対象品目に指定された。市場規模予測(ピーク時)は123億円で、費用対効果評価の区分はH1(市場規模が100億円以上)に該当する。分析枠組みは、2024年7月26日の費用対効果評価専門組織を経て、表0-1の通り設定された。

表0-1 評価対象技術に関する分析枠組みの概要

分析対象集団 (複数可)	貧血を伴う低リスク*骨髓異形成症候群を有する以下の患者をそれぞれ分析対象集団とする(5番染色体長腕の欠損を伴う5q-症候群患者を除く)。 (a) 赤血球造血刺激因子製剤による治療歴がない環状鉄芽球陽性患者 (b) 赤血球造血刺激因子製剤による治療歴がない環状鉄芽球陰性患者 (c) 赤血球造血刺激因子製剤による治療に不応、不耐容又は不適格な環状鉄芽球陽性患者 (d) 赤血球造血刺激因子製剤による治療に不応、不耐容又は不適格な環状鉄芽球陰性患者 *IPSS-Rによるリスク分類のVery low、Low又はIntermediate
分析対象集団を設定した理由 (適宜記載)	- ルスパテルセプトの適用には5番染色体長腕の欠損を伴う5q-症候群患者も含まれるが、患者数が限定的であると想定されるため、分析対象からは除外する。 - 赤血球造血刺激因子製剤による治療歴がない患者と、赤血球造血刺激因子製剤による治療に不応、不耐容又は不適格な患者で、想定される比較対照技術が異なるので、それぞれ分析対象集団を設定することが適当である。 - 環状鉄芽球陽性患者と陰性患者間で、ルスパテルセプトの治療効果の程度が異なる可能性が否定できないために、環状鉄芽球の陽性あるいは陰性によっても分析対象集団を区別することが適当であると考える。
比較対照技術名	分析対象集団(a)(b)：ダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含むBSC(評価対象技術：ルスパテルセプト±赤血球輸血を含むBSC) 分析対象集団(c)(d)：赤血球輸血を含むBSC(評価対象技術：ルスパテルセプト±赤血球輸血を含むBSC)
比較対照技術を選定した理由	分析対象集団(a)(b):「造血器腫瘍診療ガイドライン 2023年版」において、赤血球造血刺激因子製剤が投与可能な貧血を伴う低リスク患者には、貧血の改善を目的とした赤血球造血刺激因子製剤の投与が推奨されており、臨床的に幅広く使用されている。この赤血球造血刺激因子製剤の中で骨髓異形成症候群に伴う貧血に適用を有する薬剤は、ルスパテルセプトが費用対効果評価の対象として指定された2024年4月時点では、ダルベポエチンアルファのみである。さらに、血球減少の状態等に応じて赤血球輸血を含むBSCが併用されることから、比較対照技術はダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含むBSCとすることが適当と考える。 分析対象集団(c)(d):赤血球造血刺激因子製剤による治療に不応、不耐容又は不適格な患者に対しては、血球減少の状態等に応じて赤血球輸血を含むBSCが実施されており、ルスパテルセプトはその赤血球輸血を含むBSCに上乗せして実施されることから、赤血球輸血を含むBSCを比較対照技術とすることが適当である。
「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	該当せず

1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果

1.1 評価結果の概要

製造販売業者は、フランス、ドイツ、カナダの医療技術評価機関におけるルスパテルセプトの評価結果を報告した[1]。公的分析では、これらの医療技術評価機関における当該医療技術の評価結果についての調査を行い、製造販売業者の報告内容との比較を行った。諸外国の評価の概要と費用対効果評価の結果の有無は、表1-1-1、1-1-2に要約する。

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

表1-1-1 主要国における評価の一覧表

国名	機関名	評価結果			
		製造販売業者		公的分析	
		低リスク骨髄異形成症候群患者のうち、赤血球造血刺激因子製剤による治療歴がない患者	低リスク骨髄異形成症候群患者のうち、赤血球造血刺激因子製剤による治療に不応、不耐容又は不適格な患者	低リスク骨髄異形成症候群患者のうち、赤血球造血刺激因子製剤による治療歴がない患者	低リスク骨髄異形成症候群患者のうち、赤血球造血刺激因子製剤による治療に不応、不耐容又は不適格な患者
イギリス	NICE	• その他 (未提出)	• その他 (提出なし審査なし)	左記に同じ	左記に同じ
	SMC	• その他(未提出)	• その他(未提出)	左記に同じ	左記に同じ
フランス	HAS	• SMR:評価中 • ASMR:評価中 • 効率性評価:未実施	• SMR:Mild • ASMR:IV • 効率性評価:未実施	左記に同じ	• SMR:Important • ASMR:IV • 効率性評価:未実施
ドイツ	IQWiG	• Minor additional benefit	• No additional benefit	• No additional benefit	左記に同じ
カナダ	CADTH (現 CDA-AMC)	• その他(未実施)	• 条件付き推奨	左記に同じ	左記に同じ (条件付き推奨における条件として、患者の限定、専門医による処方、減額)
オーストラリア	PBAC	• その他(未実施)	• その他(提出審査なし)	左記に同じ	左記に同じ
米国	ICER	該当なし	該当なし	左記に同じ	左記に同じ

表1-1-2 各国における費用対効果評価実施の有無

国名	機関名	評価結果の有無			
		製造販売業者		公的分析	
		低リスク骨髄異形成症候群患者のうち、赤血球造血刺激因子製剤による治療歴がない患者	低リスク骨髄異形成症候群患者のうち、赤血球造血刺激因子製剤による治療に不応、不耐容又は不適格な患者	低リスク骨髄異形成症候群患者のうち、赤血球造血刺激因子製剤による治療歴がない患者	低リスク骨髄異形成症候群患者のうち、赤血球造血刺激因子製剤による治療に不応、不耐容又は不適格な患者
イギリス	NICE	• 該当なし	• 該当なし	左記に同じ	左記に同じ
	SMC	• 該当なし	• 該当なし	左記に同じ	左記に同じ
フランス	HAS	• 評価中	• あり	左記に同じ	• 該当なし

カナダ	CADTH (現CDA-AMC)	• あり	• 条件付き推奨	左記に同じ	左記に同じ
オーストラリア	PBAC	• 該当なし	• 該当なし	左記に同じ	左記に同じ
米国	ICER	• 該当なし	• 該当なし	左記に同じ	左記に同じ

表1-1-3-1 カナダ(CDA-AMC)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	カナダ	
機関名	CADTH (現CDA-AMC)	
評価結果のURLなど	https://www.cda-amc.ca/luspatercept	
評価対象技術	ルスパテルセプト	左記に同じ
評価結果	Reimburse with conditions(条件つき推奨)	左記に同じ
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	Reblozyl should only be reimbursed if prescribed by a specialist in MDS and if the cost of Reblozyl is reduced. Reimbursement should only be renewed if Reblozyl shows benefit to the patient such that the patient no longer requires RBC transfusions. (専門医によって処方された場合のみ、かつレブロジールの費用が削減された場合に限り、保険適用対象となる。保険適用の更新は、患者が赤血球輸血を必要としなくなった場合に限り実施される)	左記に同じ
評価対象疾患	エリスロポエチン投与による効果が不十分、又は不適格なリスク分類がVery low、Low、Intermediateの環状鉄芽球を伴う骨髓異形成症候群による輸血依存性貧血	左記に同じ
使用方法(※)	皮下注射	左記に同じ
比較対照	ベストサポートィブケア	左記に同じ
主要な増分費用効果比の値	The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of luspatercept + best supportive care (BSC) versus BSC alone for patients with MDS-associated anemia was \$623,219 per quality adjusted life year (QALY). (MDS関連貧血患者に対するルスパテルセプト+最善の支持療法のICERは、\$623,219/QALY)	左記に同じ

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

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

1.3 公的分析における参考事項

諸外国の医療技術評価機関における指摘事項等を検討し、公的分析の参考となりうるものを以下に整理した。

<NICE>[2]

- 製造販売業者はNICEでの評価のためのエビデンスを提出しなかったため、NICEはMDSによる貧血の治療に対するルスパテルセプトのNHS下での使用について推奨することはできないとした。

<HAS>[3]

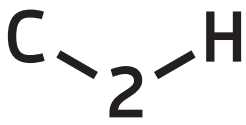
- 本評価は主にMEDALIST試験に基づいて実施されており、ESA(赤血球造血因子製剤)に対する反応が十分ではなく、輸血依存性貧血を有し、5番染色体長腕の欠損[(del)5q]を有さない低リスクMDS患者において、プラセボと比較したルスパテルセプトの有効性が示されたことから、SMR: important (substantial)と判断された。
- 我が国の分析対象集団に含まれない、del(5q)を伴うMDS患者を対象とした評価も実施されており、臨床試験にはdel(5q)を伴う患者は含まれていなかったため、SMR: insufficientと判断された。
- ASMRに関しては、ルスパテルセプトの有効性に関して言及されつつも、QOLに関する確実なデータの不足、長期の有効性に関する不確実性、治療中止率などが指摘され、軽微な追加的有用性(ASMR IV)と評価された。

<IQWiG>[4, 5]

- ESAに対する反応が十分ではなく、環状鉄芽球を有する低リスクMDS患者に対するルスパテルセプトの評価において、追加的有用性はMEDALIST試験から得られた複数のアウトカムを指標として評価された。
- その結果、ルスパテルセプトは、比較対照(キレーション療法と必要に応じた輸血療法、またはその併用)と比較して、輸血回避のアウトカムに対して有益性が示唆される一方、健康関連QOLにおいて有益性は少なく、さらに副作用では大きな有害性が示唆されており、正の効果は相殺されると評価された。以上により、追加的有用性は証明されていないとの判断となった。
- ESAを用いた治療を受けていない低リスクMDS患者、及びESAに対する反応が十分ではなく、環状鉄芽球がない低リスクMDS患者に対するルスパテルセプトの評価も実施された。追加的有用性はCOMMANDS試験から得られた複数のアウトカムを指標として実施された。
- その結果、ESAの治療を受けたことのない低リスクMDS患者において、有害事象(眼疾患)における大きな負の影響が確認され、ルスパテルセプトの比較対照に対する追加的有用性は証明されていないと評価された。ESAに対する反応が十分ではなく、環状鉄芽球がない低リスクMDS患者においては、データの提示がないものと判断され、ルスパテルセプトの比較対照に対する追加的有用性は証明されていないと評価された。

<CADTH (現CDA-AMC)>[6]

- CADTHでは、環状鉄芽球陽性、かつ赤血球輸血を必要とする低リスクMDS患者に対するルスパテルセプトの償還を条件付きで推奨した。条件としては、ESAに基づく治療が無効である、もしくは適さない患者にのみ適用されるべきとし、MDSの専門医によって処方され、レプロジルの費用が削減さ



れた場合となっている。

- この勧告の理由として、MEDALIST試験によるプラセボと比較した条件での輸血減少の確認が挙げられる一方、ルスパテルセプトのBSC(輸血、及びキレート剤)と比較した費用対効果の低さが挙げられた。C\$50,000/QALYの閾値を考慮すると、ルスパテルセプトの費用を85%減じる必要があるとも指摘された。
- ルスパテルセプトの医療経済評価において、全生存率の長期推計やAML状態のQOL値に関して課題が指摘されており、これらの課題を修正した再分析が実施された。

<米国ICER>[7]

- 米国ICERにおいては、ESAが奏効しない、もしくは奏効が消失した、さらにESAが不適格な低リスクMDS患者における輸血依存性貧血の治療薬としてFDAによって承認されたイメテルスタットの費用効果分析が行われ、この中でルスパテルセプトとの比較も実施されていた。
- 環状鉄芽球陽性集団において、イメテルスタットはルスパテルセプトに対してdominatedであると評価された。

2. 追加的有用性の評価

2.1 公的分析におけるシステマティックレビュー

ルスパテルセプトの追加的有用性を検討するために、対象集団を、貧血を伴う低リスク(IPSS-Rによるリスク分類がVery low, Low又はIntermediate)MDS患者、そして比較対照技術をダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含むBSC、もしくは±赤血球輸血を含むBSCとし、幅広く臨床研究、及び文献を検索することを考え、観察研究を含めたシステマティックレビュー(SR)を実施することとした。

2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション

公的分析が設定したリサーチクエスションを表 2-1-1 に示す。

表2-1-1 公的分析によるシステマティックレビューのリサーチクエスション

項目	内容
患者	貧血を伴う低リスクMDS患者
介入	ルスパテルセプト±赤血球輸血を含むBSC
比較対照	• ダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含むBSC • 赤血球輸血を含むBSC
アウトカム	有効性・安全性
研究デザイン	ヒト対象の臨床試験、ヒト対象の観察研究
文献検索期間	2025年2月まで

2.1.2 実施の流れ

文献検索では、医学情報サービス・文献検索の専門家が、疾患名、薬剤名、研究デザイン、検索対象期間等の条件を組み合わせで検索式を構築した。検索時点では分析対象集団を分けずに介入と比較対照を使用している試験について幅広く検索を実施し、アブストラクトのスクリーニング時に各分析対象集団に対して該当する臨床試験の特定を行った。論文のアブストラクトに基づくスクリーニング、追加的有用性評価に用いる論文を特定する作業は、2名の独立したレビューアーが盲検下にて実施した。論文の採否は事前に設定した組み入れ基準、除外基準に従い判定した。レビューアー間の不一致等は、両者の協議により解消した。最終的に特定された試験の概要を要約し整理し、最後に特定された文献の批判的吟味を行った。

2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準

各分析対象集団に対してのSR の主な組み入れ基準と除外基準を表2-1-3-1及び表2-1-3-2に示す。比較対照技術に関しては、単群の臨床試験も想定されることから適格基準として設定しなかった。

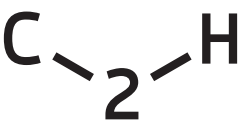


表2-1-3-1 適格基準

	組み入れ基準	除外基準
患者	貧血を伴うIPSS-Rによるリスク分類がVery low, Low又はIntermediateである低リスクのMDS患者	5番染色体長腕の欠損を伴う5q-症候群患者
介入	ルスパテルセプト±赤血球輸血を含むBSC	左記の介入以外
比較対照	-	-
アウトカム	輸血実施に関する有効性（治療開始後24週目までの、連続する8週間の輸血非依存達成割合、治療開始後24週目までの、ヘモグロビン値1.5 g/dL以上の上昇を伴う連続する12週間の輸血非依存達成割合等）、安全性（high-risk MDSへの移行率、AMLへの移行率等）、QOLに関連するアウトカム、安全性	左記のアウトカム以外
研究デザイン	ヒトを対象とした臨床試験（第II相、第III相、第IV相）、及びヒトを対象とした観察研究（コホート研究、症例対照研究、横断研究）	比較対照技術の存在しない単群の観察研究
文献の種類	原著論文	左記の文献種類以外
言語	日本語、英語	左記の言語以外

2.1.4 使用したデータベース

SR に は、MEDLINE(Ovid)、Embase/Embase Preprints、Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)、医中誌web を用いた。

2.1.5 使用した検索式

SR の検索式を表 2-1-5-1~表 2-1-5-4 に示す。

表2-1-5-1 MEDLINE(Ovid)に対して用いた検索式

検索日: 2025年2月4日

通番	検索式	結果数
#1	exp Myelodysplastic Syndromes/	24,854
#2	(myeloplasti\$ or myelodysplasti\$ or dysmyelopoietic\$ or mielodispl?sic\$ or myelodysplasi\$).tw,kf,ot.	25,755
#3	MDS\$.tw,kf,ot.	33,002
#4	or/1-3	54,202
#5	exp Anemia/ or (anaemi* or anemi*).ti,ab,kf.	270,512
#6	exp Blood Transfusion/ or transfusion.ab.	158,438
#7	or/5-6	402,000
#8	4 and 7	13,699
#9	Luspatercept.mp.	247
#10	AQK7UBA1LS.rn.	101
#11	(ACE 536 or ACE536 or BMS 986346 or BMS986346 or Luspatercept* or Reblozyl or RAP 536 or RAP536).tw,kf,ot.	245
#12	or/9-11	255
#13	8 and 12	112

#14	13 not (exp animals/ not humans.sh.)	110
#15	limit 14 to "books and documents"	3
#16	14 not 15	107

表2-1-5-2 Embaseに対して用いた検索式

検索日: 2025年2月4日

通番	検索式	結果数
#1	'myelodysplastic syndrome'/exp OR myeloplasti*:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR myelodysplasti*:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR dysmyelopoietic*:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR mielodispl\$sic*:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR myelodysplasi*:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR mds\$:ti,ab,kw	99,503
#2	'anemia'/exp OR anaemi*:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR anemi*:ti,tt,ab,oa,kw,ok	589,856
#3	'blood transfusion'/exp OR transfusion:ab	317,177
#4	#2 OR #3	828,143
#5	#1 AND #4	27,539
#6	'luspatercept'/exp OR 'ace 536':ti,tt,ab,oa,kw,ok OR 'ace536':ti,tt,ab,oa,kw,ok OR 'bms 986346':ti,tt,ab,oa,kw,ok OR 'bms986346':ti,tt,ab,oa,kw,ok OR 'luspatercept aamt':ti,tt,ab,oa,kw,ok OR 'luspatercept-aamt':ti,tt,ab,oa,kw,ok OR 'reblozyl':ti,tt,ab,oa,kw,ok OR 'luspatercept*':ti,tt,ab,oa,kw,ok OR '1373715-00-4':rn	909
#7	#5 AND #6	465
#8	#7 NOT ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim)	216

表2-1-5-3 CENTRALに対して用いた検索式

検索日: 2025年2月4日

通番	検索式	結果数
#1	MeSH descriptor: [Myelodysplastic Syndromes] explode all trees	1,030
#2	(myeloplasti* or myelodysplasti* or dysmyelopoietic* or mielodispl?sic* or myelodysplasi*):ti,ab,kw	3,066
#3	MDS?:ti,ab,kw	4,244
#4	#1 OR #2 OR #3	5,689
#5	MeSH descriptor: [Anemia] explode all trees	7,510
#6	(anaemi* or anemi*):ti,ab,kw	27,006
#7	MeSH descriptor: [Blood Transfusion] explode all trees	4,841
#8	transfusion:ab	15,476
#9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	41,469
#10	#4 AND #9	1,364
#11	("ACE 536" OR "ACE-536" or ACE536 or "BMS 986346" OR "BMS-986346" or BMS986346 or Luspatercept* or Reblozyl or "RAP 536" OR "RAP-536" or RAP536):ti,ab,kw	176
#12	#10 AND #11	112
#13	Journal article:pt	1,675,842
#14	#12 AND #13	97
#15	Conference proceeding:pt	253,452
#16	#14 NOT #15 in Trials	9

表2-1-5-4 医中誌Webに対して用いた検索式

検索日: 2025年2月4日

通番	検索式	結果数
#1	骨髓異形成症候群/TH	16,924
#2	"Myelodysplastic Syndrome"/TA or 骨髓造血異常症候群/TA or "Dysmyelopoietic Syndrome"/TA or "Hemato- topoetic Myelodysplasia"/TA or "Hemopoietic Dysplasia"/TA or "Trilineage Myelodysplasia"/TA or ミエロ ディスプラスティック症候群/TA or 骨髓異形成/TA or MDS/TA	12,870
#3	#1 or #2	19,363
#4	("貧血"/TH or 貧血/TA or Anemi/TA or Anaemi/TA)	93,743
#5	輸血/TH or 輸血依存/AB or 輸血非依存/AB	61,850
#6	#4 or #5	149,986
#7	#3 and #6	6,580
#8	[Luspatercept]/TH or Luspatercept/TA or "ACE 036"/TA or "ACE 536"/TA or "BMS 986346"/TA or "RAP- 536"/TA or Reblozyl/TA or ルスパテルセプト/TA or レプロジル/TA or "1373715-00-4"/AL	36
#9	#7 and #8	21
#10	(#9) and (PT=会議録除く)	17

2.1.6 検索結果

SRの結果は、PRISMAフローチャートを参考に図2-1-6の通り要約された。

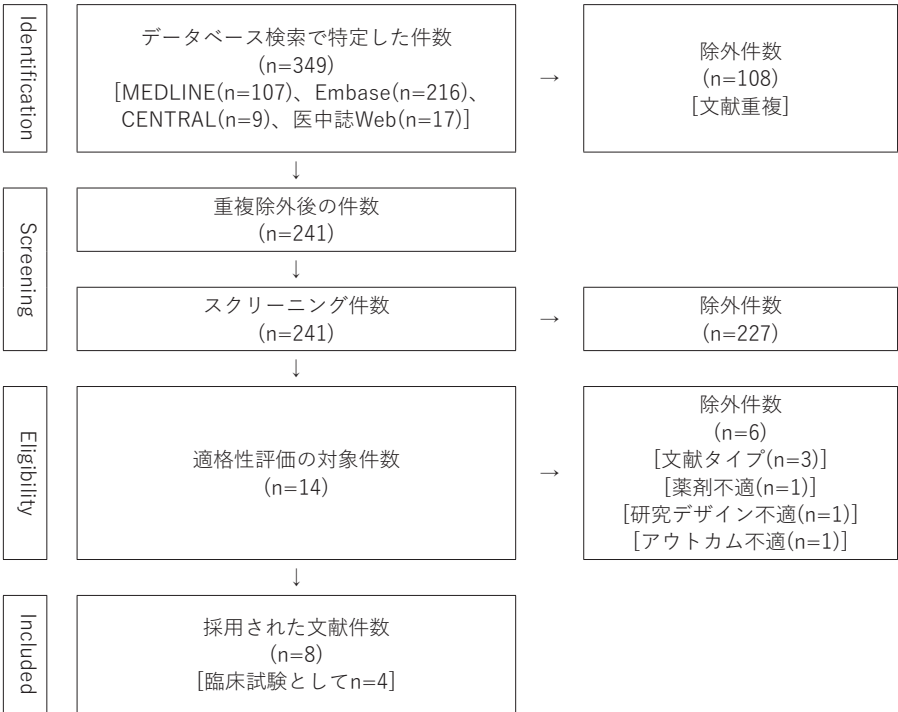


図2-1-6 フローチャート

各文献の書誌情報を表2-1-6に記した。

表2-1-6 採用された文献の書誌情報

No	書誌情報	引用
1	Platzbecker U., Della Porta M. G., Santini V., Zeidan A. M., Komrokji R. S., Shortt J., et al. Efficacy and safety of luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naive, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): interim analysis of a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet, 402(10399):373-385, 2023	[8]
2	Della Porta M. G., Garcia-Manero G., Santini V., Zeidan A. M., Komrokji R. S., Shortt J., et al Luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naive, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): primary analysis of a phase 3, open-label, randomised, controlled trial The Lancet Haematology, 11(9):e646-e658, 2024	[9]
3	Fenaux P., Platzbecker U., Mufti G. J., Garcia-Manero G., Buckstein R., Santini V., et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. New England Journal of Medicine, 382(2):140-151, 2020.	[10]
4	Oliva E. N., Platzbecker U., Garcia-Manero G., Mufti G. J., Santini V., Sekeres M. A., et al. Health-Related Quality of Life Outcomes in Patients with Myelodysplastic Syndromes with Ring Sideroblasts Treated with Luspatercept in the MEDALIST Phase 3 Trial Journal of Clinical Medicine 11(1):27, 2021	[11]
5	Germing U., Fenaux P., Platzbecker U., Buckstein R., Santini V., Diez-Campelo M., et al. Improved benefit of continuing luspatercept therapy: sub-analysis of patients with lower-risk MDS in the MEDALIST study Annals of Hematology, 102(2):311-321, 2023	[12]
6	Platzbecker U., Germing U., Gotze K. S., Kiewe P., Mayer K., Chromik J., et al. Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study Lancet Oncology, 18(10): 1338-1347, 2017	[13]
7	Platzbecker U., Gotze K. S., Kiewe P., Germing U., Mayer K., Radsak M., et al. Long-Term Efficacy and Safety of Luspatercept for Anemia Treatment in Patients With Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes: The Phase II PACE-MDS Study Journal of Clinical Oncology, 40(33):3800-3807, 2022	[14]
8	Kosugi H., Fujisaki T., Iwasaki H., Shinagawa A., Iida H., Jo T., et al. A phase 2 clinical trial of luspatercept in non-transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes International Journal of Hematology, 121(1):68-78, 2025.	[15]

2.1.7 臨床試験の概要

特定された臨床試験の概要を、表 2-1-7-1～表 2- 1-7-4 に示す。

表2-1-7-1 COMMANDS試験の概要[8, 9]

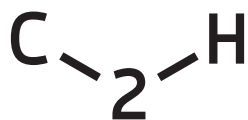
試験名	COMMANDS試験
書誌情報	- Efficacy and safety of luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naive, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes(COMMANDS): interim analysis of a phase 3, open-label,randomized, controlled trial. U Platzbecker, MGD Porta, V. Santini, AM Zeidan et.al Lancet 2023; 402: 373-385 - Luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naive, transfusion-dependent,lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): primary analysis of a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. MGD Porta, GM Guillermo, V Santini, AM Zeidan, RS Komrokji, J Shortt et.al Lancet.Haematol 2024;11(9):e646-658
臨床試験登録情報	NCT03682536

試験を実施した場所	アメリカ、イギリス、イスラエル、イタリア、ウクライナ、オーストラリア、オーストリア、オランダ、カナダ、ギリシャ、スイス、スウェーデン、スペイン、チェコ、トルコ、ドイツ、ハンガリー、フランス、ベルギー、ポーランド、ポルトガル、リトアニア、ロシア、韓国、台湾、日本の26ヵ国142施設
試験の登録期間	2019年1月2日から終了日記載なし(推定で2027年9月28日)
対象集団	IPSS-R分類がVery low, Low又はIntermediateのMDS患者
適格基準	• 18歳以上 • ESA未治療 • WHO2016年基準によるMDSの文書化された診断を有する • 骨髓中の芽球が5%未満 • 赤血球輸血(無作為化日の直前8週間以上、8週間あたり2〜6単位)を必要とする • 内因性血清エリスロポエチン濃度が500 U/L未満
主な除外基準	• ESA、疾患修飾薬(レナリドミドを含む)、メチル化阻害薬又はルスパテルセプトによる治療歴のある患者 • 染色体5q欠失を伴う、もしくは分類不能のMDSと診断された患者
介入方法の詳細	• ルスパテルセプト 1.0 mg/kgで投与を開始し、3週間ごとに皮下投与を行う(1.33 mg/kgもしくは1.75 mg/kgまで増量可能) • BSC(輸血、抗菌薬、抗ウイルス薬、抗真菌薬を含む)の実施が許可されている
比較対照の詳細	• エポエチンアルファ 450 IU/kgで投与を開始し、1週間に1回皮下投与を行う(787.5 IU/kgもしくは1050 IU/kgまで増量可能[最大許容総投与量: 80000 IU]) • BSC(輸血、抗菌薬、抗ウイルス薬、抗真菌薬を含む)の実施が許可されている
試験デザイン	多施設共同、第III相、オープンラベルプラセボ対照比較試験
盲検化法	オープンラベル
主要評価項目	投与開始後24週間以内に連続12週間以上の赤血球輸血非依存(赤血球輸血を必要としない状態)を達成し、かつ平均ヘモグロビン濃度がベースライン値より1.5 g/dL以上増加した患者割合
主な副次的評価項目	• 投与開始後24週間以内に8週間以上のIWG 2006基準に基づくHI-E(血液学的改善-赤血球反応)を達成した患者割合 • 投与開始後24週間以内に8週間以上の赤血球輸血非依存を達成した患者割合 • 投与開始後24週間以内に12週間以上の赤血球輸血非依存を達成した患者割合 • 投与開始後24週間以内に24週間以上の赤血球輸血非依存を達成した患者割合 • IPSS-R分類におけるHigh又はVery highリスクへ移行した患者割合 • AMLへ移行した患者割合
有効性	• ITT集団(RS+/-患者)における主要評価項目の患者割合 介入: n=110/182(60%)、比較対照:n=63/181(35%) • RS+患者における主要評価項目の患者割合 介入: n=87/133(65.4%)、比較対照: n=38/130(29.2%)、 • RS-患者における主要評価項目の患者割合 介入: n=23/49(46.9%)、比較対照:n=25/50(50.0%)
安全性	• 1つ以上の治療関連有害事象が生じた患者割合 介入: n=153/182 (84.1%) 比較対照:n=134/179 (74.9%) • グレード3または4の重篤な有害事象が生じた患者割合 介入: n=82/182(45.1%) 比較対照: n=71/179(39.7%) • 有害事象のために試験レジメンを中止した患者割合 介入: n=13/153例(8.5%)、比較対照: 6/76(7.8%) • 治療関連有害事象による患者死亡割合 介入: n=5/153例(3.2%)、比較対照: 6/76(5.2%)
日本人集団における有効性	日本人集団における24週間以内に連続12週間以上の赤血球輸血非依存(RBC-TI)を達成し、かつ平均Hb濃度がベースライン値より1.5 g/dL以上増加した患者割合 介入: n=3/5(60.0%) 比較対照: n=6/11(54.4%)

日本人集団における安全性	• 全有害事象 介入:n=6/7(85.7%)、比較対照:n=9/13(69.2%) • Grade 3以上の有害事象 介入:n=3/7(42.9%)、比較対照n=3/13(23.1%) • 死亡に至った有害事象 介入:n=0/7(0.0%)、比較対照n=1/13(7.7%) • 投与中止に至った有害事象 介入:n=2(28.6%)、比較対照n=0/0(0.0%)
--------------	--

表2-1-7-2 MEDALIST試験の概要[10, 12]

試験名	MEDALIST試験
書誌情報	• Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. P. Fenaux, U. Platzbecker, G.J. Mufti, G. Garcia-Manero, R. Buckstein, V. Santini et.al N Engl J Med 2020;382:140-51. • Improved benefit of continuing luspatercept therapy: sub-analysis of patients with lower-risk MDS in the MEDALIST study. U Germing, P Fenaux, U Platzbecker, R Buckstein, V Santini et.al. Annals of Hematology 2023;102:311–321
臨床試験登録情報	NCT02631070
試験を実施した場所	アメリカ、イギリス、イタリア、オランダ、カナダ、スウェーデン、スペイン、ドイツ、トルコ、フランス、ベルギーの11ヵ国65施設
試験の登録期間	2016年3月から2017年6月まで
対象集団	IPSS-R分類がVery low, Low又はIntermediateのMDS患者(WHO分類改訂第4版[2017年]において定義される環状鉄芽球と血小板増加を伴う骨髓異形成/骨髓増殖性腫瘍に該当する患者を含む)
適格基準	• 18歳以上 • 赤血球輸血依存(無作為化日の直前16週間で、8週間あたり2単位以上の赤血球輸血を必要とする) • ESAに対して不応、不耐容又は不適格 • 環状鉄芽球陽性
主な除外基準	• 染色体5q欠失又は二次性MDS • レナリドミド、低メチル化剤、免疫抑制療法、ルスパテルセプト、ソタテルセプトによる治療歴のある患者 • 鉄、ビタミンB12、又は葉酸の欠乏(自己免疫性又は遺伝性)、あるいは消化管出血による貧血の患者 • 同種又は自家幹細胞移植を受けた患者 • AMLの診断を受けた患者 • 無作為化後5週間以内に化学療法、コルチコステロイド、鉄キレート剤、その他の赤血球造血成長因子、治療薬を使用した患者
介入方法の詳細	• ルスパテルセプト 1.0 mg/kgを 3週間ごとに24週間皮下投与を行う(1.33 mg/kgもしくは1.75 mg/kgまで増量可能で、輸血非依存的と判断された後、新たな輸血が必要と判断された場合、投与を継続することができる)
比較対照の詳細	プラセボ±赤血球輸血を含むBSC
試験デザイン	多施設共同、第III相、ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験
盲検化法	二重盲検法
主要評価項目	投与開始後24週間以内に連続8週間以上の赤血球輸血非依存(赤血球輸血を必要としない状態)を達成した患者割合
主な副次的評価項目	• 投与開始後24週間以内に連続12週間以上の赤血球非依存を達成した患者割合 • 投与開始後48週間以内に連続12週間以上の赤血球非依存を達成した患者割合 • IPSS-R分類におけるHigh又はVery highリスクへ移行した患者割合 • AMLへ移行した患者割合
有効性	• 投与開始後24週間以内に連続12週間以上の赤血球輸血非依存を達成した患者割合 介入: n=43/153(28%)、比較対照: n=6/76(8%) • 投与開始後48週間以内に連続12週間以上の赤血球輸血非依存を達成した患者割合 介入:n=51/153(33.3%)、比較対照:n=9/76(11.8%) • IPSS-R分類におけるHigh又はVery highリスクへ移行した患者割合 介入: n=1/153(0.7%)、比較対照: n=1/76(1.3%) • AMLへ移行した患者割合 介入: n=3/153(2.0%)、比較対照: n=1/76(1.3%)



安全性	1つ以上の治療関連有害事象が生じた患者割合 介入：n=150/153(98.0%) 比較対照:n=70/76 (92.1%) - グレード3または4の重篤な有害事象が生じた患者割合 介入：n=66/153(43.1%) 比較対照：n=24/76(31.6%) - 有害事象のために試験レジメンを中止した患者割合 介入：n=13/153例(8.5%)、比較対照：6/76(7.8%) - 治療関連有害事象による患者死亡割合 介入：n=5/153例(3.2%)、比較対照：6/76(5.2%)
日本人集団における有効性	なし
日本人集団における安全性	なし

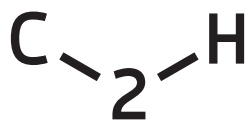
表2-1-7-3 PACE-MDS試験(A536-03試験/A536-05試験)の概要[13, 14]

試験名	PACE-MDS試験(A536-03/A536-05)
書誌情報	- Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study. U. Platzbecker, U Germing, KS Götze, P Kiewe, K Mayer et.al. Lancet Oncol 2017; 18: 1338–47. - Long-Term Efficacy and Safety of Luspatercept for Anemia Treatment in Patients With Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes: The Phase II PACE-MDS. U Platzbecker, KS Götze, P Kiewe, U Germing, K Mayer et.al. J clin Oncol. 2022;40(33):3800-3807
臨床試験登録情報	NCT01749514, NCT02268383
試験を実施した場所	アメリカ、イギリス、イタリア、オランダ、カナダ、スウェーデン、スペイン、ドイツ、トルコ、フランス、ベルギーの11ヵ国65施設
試験の登録期間	2016年3月から2017年6月まで
対象集団	IPSS-R分類がVery low, Low又はIntermediateのMDS患者(WHO分類改訂第4版[2017年]において定義される環状鉄芽球と血小板増加を伴う骨髓異形成/骨髓増殖性腫瘍に該当する患者を含む)
適格基準	18歳以上 - IPSS分類の低または中等度-1リスク疾患を満たす、WHO基準(白血球数、13,000/μL)に基づく特発性/新生骨髓異形成症候群(MDS)または非増殖性慢性骨髓単球性白血病(CMML) - ECOG PSスコアが0、1又は2の患者 - A536-03試験 - 血清エリスロポエチン値が500 U/Lを超える >500U/L以下の場合、患者はESAに反応しない、難治性、または不耐症あるいはESAが禁忌 - A536-05試験 - 環状鉄芽球陽性でESA治療歴なく血清エリスロポエチン200U/L以下 - 環状鉄芽球陰性でESA治療歴があり血清エリスロポエチンの値はどの数値でも許容される
主な除外基準	- 治療期間の終了前に、ベース研究 A536-03 の中止/撤退 - アザンチジンまたはデシタピンによる前治療 - 投与前28日以内に赤血球造血刺激因子(ESA)または顆粒球コロニー刺激因子、及び顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、レナリドミドの治療を受けた患者 - 投与前56日以内に鉄キレート療法を開始した患者 - 投与前28日前以内に大手術を受けた患者 - ヒト免疫不全ウイルス、活動性感染性B型肝炎、または活動性感染性C型肝炎の陽性が判明している - 収縮期血圧≥ 150 mm Hgまたは拡張期血圧≥ 100 mm Hgの制御できない血圧
介入方法の詳細	ルスパテルセプト 1.0 mg/kgを 3週間ごとに24週間皮下投与を行う(1.33 mg/kgもしくは1.75 mg/kgまで増量可能で、輸血非依存的と判断された後、新たな輸血が必要と判断された場合、投与を継続することができる)
比較対照の詳細	プラセボ±赤血球輸血を含むBSC
試験デザイン	多施設共同、第II相、ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験

盲検化法	二重盲検法
主要評価項目	• A536-03試験 ➢ 低輸血負担(<4単位/8週)患者におけるModified HI-E(mHI-E)の割合 ➢ mHI-Eを有する高輸血負担(HTB ≥4単位/8週)の割合 • A536-05試験 ➢ 有害事象を経験した患者の数 ➢ 有害事象により試験治療を中止した患者の数
主な副次的評価項目	• IWG 2006基準に基づく赤血球反応を達成した患者割合 ➢ 低輸血負担患者：赤血球輸血なしで、8週間にわたり平均ヘモグロビン濃度がベースラインから1.5g/dL以上の上昇 ➢ 高輸血負担患者：投与直前8週間と比べて、赤血球輸血量が連続8週間にわたり4単位以上減少又は50%以上減少 • RBC-TI • HI-E達成までの時間 • IWG 2006反応基準による試験期間中連続8週間における好中球数$<1.0 \times 10^9/L$の患者の好中球増加が100%以上かつ絶対値で$>0.5 \times 10^9/L$となる好中球反応率(HI-N)
有効性	• HI-E達成率$n=32/51(62.7\%)$ 低輸血群$n=11/17(64.7\%)$、高輸血群$n=21/34(61.7\%)$ • RBC-TI(≥ 8週)$n=16/42(38.1\%)$ $n=42$の内訳は低輸血群8、高輸血群34 • HI-E達成まで平均2.3ヶ月 • 好中球増加が100%以上かつ絶対値で$>0.5 \times 10^9/L$ $n=4/14(28.5\%)$
安全性	• 有害事象発現 $n=75/75(100\%)$ ウイルス性上気道感染$n=25/75(33.3\%)$、高血圧$n=23/75(30.7\%)$、下痢、疲労、尿路感染 各$n=17/75(22.7\%)$ ➢ ルスパテルセプトとの関連疑われる有害事象 高血圧$n=5/75(6.7\%)$、頭痛、関節痛及び疲労 各$n=4/75(5.3\%)$、末梢性浮腫及び骨痛 各$n=3/75(4.0\%)$ • 重篤な有害事象発現 77.3%($n=58/75$) • AMLへの転化6.7%($n=5/75$)、丹毒、敗血症、MDS、心不全、失神5.3%(各$n=4/75$)
日本人集団における有効性	なし
日本人集団における安全性	なし

表2-1-7-4 ACE-536-MDS-003試験の概要[15]

試験名	ACE-536-MDS-003試験
書誌情報	A phase 2 clinical trial of luspatercept in non-transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes H.Kosugi, T Fujisaki, H Iwasaki, A Shinagawa, H Iida, T Jo et.al Int J Hematol 2024;121(1):68–78.
臨床試験登録情報	NCT03900715
試験を実施した場所	日本国内16施設
試験の登録期間	2019年6月19日から2022年7月1日
対象集団	赤血球輸血を必要としない(すなわち、組入れ前16週間に赤血球輸血を受けていない)患者におけるIPSS-Rで Very Low、Low 又はIntermediate リスクのMDSによる貧血がある患者
適格基準	• 20歳以上 • WHO 2016 分類に従って診断が確認されており、かつIPSS-R分類のVery Low、Low 又はIntermediate リスクに該当し、かつ骨髓内の芽球が5%未満以下のMDSを有する患者 • 赤血球輸血を必要としないヘモグロビン 2回測定(①投与前1日以内、②投与前35日前～7日前までの間に各1回実施)の平均値が10.0g/dL未満の症候性貧血患者 • 投与前16週間に以内に赤血球輸血を受けていない(ただし、投与16週前から8週前までの間に生じた失血又は感染症に起因する輸血を除く) • ECOG PSスコアが0、1又は2の患者



主な除外基準	- 基礎疾患に対して疾患修飾薬(レナリトミドなど)、低メチル化剤の注射を2回以上受けていないこと、ルスパテルセプト(ACE-536)またはsotatercept (ACE-011)、同種、及び/または自己造血細胞移植 - WHO 2016 分類による骨髄異形成症候群/骨髄増殖性腫瘍 (MDS/MPN)の患者 - 二次性MDS、すなわち化学傷害または他の疾患に対する化学療法や放射線治療の結果として発生したことが分かっているMDSの患者。 鉄、ビタミン B12、または葉酸欠乏症、自己免疫性または遺伝性溶血性貧血、または甲状腺機能低下症による臨床的に重大な貧血、あるいは薬剤誘発性貧血 - 鉄欠乏症は血清フェリチン<100 $\mu\text{g/L}$ で判定し、臨床的に必要な場合は追加検査を実施 - AMLの診断歴のある被験者 - 投与前8週間以内に抗癌細胞傷害性化学療法剤または治療、ESA、顆粒球コロニー刺激因子、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(発熱性好中球減少症の治療に使用されない場合)、MDSに対する免疫抑制療法、全身性コルチコステロイド(MDS以外の病状で投与前1週間前以上にわたり用量を安定または減量している被験者を除く)などの薬物が投与されている場合) - 収縮期血圧が150 mmHg以上、及び/または拡張期血圧が100 mmHg以上と繰り返し上昇する、または高血圧性クリーゼまたは高血圧性脳症の病歴がある、コントロール不良の高血圧 - 以下のいずれかの検査結果異常がある患者 >絶対好中球数< 500/μL($0.5 \times 10^9/\text{L}$) >血小板数< 30,000/μL($30 \times 10^9/\text{L}$) >推定糸球体濾過率< 40mL/分/1.73 m^2 >AST/SGOTまたはALT/SGPT$\geq 3.0 \times \text{ULN}$ >総ビリルビン$\geq 2.0 \times \text{ULN}$ - MDS以外の悪性腫瘍の既往歴 - 投与前の6か月以内に脳血管障害(虚血性、塞栓性、出血性脳血管障害を含む)、一過性脳虚血発作、深部静脈血栓症(DVT、近位、及び遠位を含む)、肺塞栓症または動脈塞栓症、動脈血栓症またはその他の静脈血栓症の病歴がある患者 - 投与前の6か月以内に心筋梗塞、制御不能な狭心症、急性非代償性心不全、ニューヨーク心臓協会クラスIII-IV心不全、または治験責任医師が判定した制御不能な不整脈がある患者
介入方法の詳細	- ルスパテルセプトを3週(21日)ごとに皮下投与 - 開始用量は1.0mg/kgとし、1.33mg/kg、1.75mg/kgまで段階的に増量できる。ヘモグロビン値及び有害事象の発現に応じて0.45~1.75mg/kgの範囲で投与量を調節
比較対照の詳細	なし
試験デザイン	多施設共同、第II相、単群試験
盲検化法	なし
主要評価項目	投与開始後24週間以内に連続8週間以上の赤血球輸血非依存(赤血球輸血を必要としない状態)で、連続56日間にわたってヘモグロビンが1.5g/dL以上増加を達成した患者割合
主な副次的評価項目	- 投与開始後第48週まで、赤血球輸血を行わない状態で、ベースラインと比較してヘモグロビンの平均増加が56日間連続して1.5g/dL以上のmHI-E基準を満たす患者割合 - 投与開始後24週、及び48週間以内に連続12週間以上の赤血球非依存を達成した患者割合 - 投与開始24週目、及び48週目までの赤血球反応の血液学的改善までの時間 (HI-E) - AMLへ移行した患者割合 - 全生存期間
有効性	- 投与開始後24週間以内に連続12週間以上の赤血球輸血非依存を達成した患者割合 n=10/21(47.6%,95%CI:25.7-70.2) - 投与開始後24週、及び48週間以内に連続12週間以上の赤血球輸血非依存を達成した患者割合 24週：n=12/21(57.1%) 48週：n=14/21(66.7%) - 投与開始24週目、及び48週目までの赤血球反応の血液学的改善までの時間 (HI-E) 24週目: 全範囲14~87日、中央値26.5日(n=10/12) 48週目：全範囲14~275日、中央値36.5日(n=12/12) - AMLへ移行した患者割合 n=0/21(0%)

安全性	- 有害事象 n=20/21(95.2%) うちGrade3または4 n=7/21(33.3%) - 治療関連有害事象はn=7/21(33.3%) うちGrade3または4 n=3/21(14.3%) 高トリグリセリド血症(n=1)、高尿酸血症(n=1)、 低リン血症(n=1)、及び高血圧(n=1)
日本人集団における有効性	日本人集団のみ
日本人集団における安全性	日本人集団のみ

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

製造販売業者は、ルスパテルセプトの追加的有用性を検討するためにRCTを対象としたSRを実施した。対象集団は、貧血を伴う低リスクMDS患者であり、そのリスク分類はIPSS-RによってVery Low、Low、またはIntermediateに該当する患者とした。分析対象集団(a)(b)の比較対照技術であるダルベポエチンアルファとルスパテルセプトとの直接比較試験は存在しない可能性が高いため、比較対照技術としては、ダルベポエチンアルファと同様の作用機序を有するESA±赤血球輸血を含むBSCを比較対照とした。また、赤血球輸血を含むBSCを対照とした研究についてもあわせて調査を行った。

その結果、製造販売業者は、ESAによる治療歴がない患者を対象にした臨床研究を2件(いずれもCOMMANDS試験に関連)同定した。また、ESAによる治療に不応、不耐容又は不適格な環状鉄芽球陽性患者に関しては、臨床研究を1件(MEDALIST試験)同定した一方、ESAによる治療に不応、不耐容又は不適格な環状鉄芽球陰性患者集団に関する臨床研究は特定されなかったと報告した。

公的分析のSRにおいて特定された文献の中において、6件は製造販売業者のSRによっても特定されたCOMMANDS、及びMEDALISTに関連するものであった。これらの臨床試験には対象集団(a)~(c)に相当する患者集団が含まれると考えられた。しかしながら、公的分析のSRにおいても、予備的な調査により対象集団(d)に相当する患者集団が含まれるRCTが限られていることが予想されていた。ここで、費用対効果評価の分析ガイドライン(2024年度版)においては、「5.3 (前略)SRの結果、適切なものが存在しない場合、(中略)非RCT(観察研究等)のSRを実施し、追加的有用性を評価する」と定められており[16]、RCTのみに絞って実施された製造販売業者のSRには課題があると考えられたため、公的分析のSRにおいては、単群の臨床試験や観察研究を対象とするSRを実施した。その結果、公的分析のSRにおいては、MEDALIST、COMMANDSの他に、対象集団(d)の患者を一部含むと想定される臨床研究を2件[MDS-003試験、PACE-MDS試験(A563-03試験/A563-05試験)]特定した。これらの臨床試験は、製造販売業者報告書内の「製造販売業者が実施した検証的試験の一覧と概要」の項目に記載されているが、製造販売業者のSRによって特定されたものではない。

以上により、製造販売業者のSRの手法には妥当でない部分があり、ルスパテルセプトの追加的有用性を評価する上で重要な文献が欠けていると判断した。

【製造販売業者の提出資料(システマティックレビュー)に対するレビュー結果】

システマティックレビューの結果は、製造販売業者の提出したものと

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

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

2.3.1 製造販売業者による追加的有用性評価

製造販売業者は、分析対象集団(a)~(d)におけるルスパテルセプトの比較対照技術に対する追加的有用性に関する評価を下記の通りに行った。

<分析対象集団(a) ESAによる治療歴のない環状鉄芽球陽性患者>

COMMANDS試験のESAによる治療歴がない環状鉄芽球陽性患者において、治療開始後24週目までの、ヘモグロビン値1.5 g/dL以上の上昇を伴う連続する12週間の輸血非依存達成割合はルスパテルセプト±赤血球輸血を含むBSC群で65.4%(133例中87例)、ダルベポエチンアルファと同一の作用機序を持つエポエチンアルファ±赤血球輸血を含むBSC群で29.2%(130例中38例)であり、risk differenceは36.18%(95%CI: 23.67 – 47.24)と統計学的な有意差が認められた。このことからルスパテルセプト±赤血球輸血を含むBSCは、ダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含むBSCに対して追加的有用性が示されていると判断した。

<分析対象集団(b) ESAによる治療歴のない環状鉄芽球陰性患者>

COMMANDS試験のESAによる治療歴がない環状鉄芽球陰性患者において、治療開始後24週目までの、ヘモグロビン値1.5 g/dL以上の上昇を伴う連続する12週間の輸血非依存達成割合はルスパテルセプト±赤血球輸血を含むBSC群で46.9%(49例中23例)、ダルベポエチンアルファと同一作用機序を持つエポエチンアルファ±赤血球輸血を含むBSC群で50.0%(50例中25例)であり、risk differenceは-3.06%(95%CI: -23.18 – 17.03)と統計学的な有意差は認められなかった。このことからルスパテルセプト±赤血球輸血を含むBSCは、ダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含むBSCに対してレスポンス率の追加的有用性が示されていないと判断した。

<分析対象集団(c) ESAによる治療に不応、不耐容又は不適格な環状鉄芽球陽性患者>

MEDALIST試験のESAによる治療に不応、不耐容又は不適格な環状鉄芽球陽性患者において、治療開始後24週目までの、連続する8週間の輸血非依存達成割合はルスパテルセプト±赤血球輸血を含むBSC群で37.9%(153例中58例)、赤血球輸血を含むBSC群で13.2%(76例中10例)であり、p値は0.001以下と統計学的な有意差が認められた。このことからルスパテルセプト±赤血球輸血を含むBSCは、赤血球輸血を含むBSCに対して追加的有用性が示されていると判断した。

<分析対象集団(d) ESAによる治療に不応、不耐容又は不適格な環状鉄芽球陰性患者>

ESAによる治療に不応、不耐容又は不適格な環状鉄芽球陰性患者を対象に、ルスパテルセプト±赤血球輸血を含むBSCと赤血球輸血を含むBSCを比較した臨床試験は確認することができなかった。このことからルスパテルセプト±赤血球輸血を含むBSCの、赤血球輸血を含むBSCに対する追加的有用性の有無は既存のデータを基に判断することは困難であった。

2.3.2 公的分析におけるレビュー結果

<分析対象集団(a) ESAによる治療歴のない環状鉄芽球陽性患者>

<分析対象集団(b) ESAによる治療歴のない環状鉄芽球陰性患者>

製造販売業者が特定し、本集団の追加的有用性評価に用いたCOMMANDS試験は、公的分析が実施したSRにおいても含まれていた。この試験における対象集団は、日本人20例含む、赤血球輸血依存で、ESAの治療歴がなく、環状鉄芽球陽性又は陰性を問わない、低リスク(IPSS-Rによるリスク分類のVery low、Low又はIntermediate)MDS患者であった。これらは本分析における対象集団(a)(b)に相当する。COMMANDS試験において用いられた比較対照は、本分析枠組みにおいてこの集団の比較対照技術として設定されたダルベポエチンアルファではなく、エポエチンアルファであった。ダルベポエチンアルファは、エポエチンアルファといったエリスロポエチン製剤のアミノ酸配列を一部改変したものであり、この点に関して製造販売業者は、「費用効果分析の項目」において、エポエチンアルファとダルベポエチンアルファの有効性に関する同等性を複数の文献を用いて説明していた[17-19]。公的分析では、ルスパテルセプトとの比較検討に際して、ダルベポエチンアルファの利用可能な臨床データが限られていることを考慮して、ダルベポエチンアルファの代替としてエポエチンアルファの結果を用いるという主張を受け入れた。以上により、COMMANDS試験を用いて分析対象集団(a)(b)の追加的有用性評価を行った。

COMMANDS試験において、主要評価項目は投与開始後24週間以内に連続12週間以上の赤血球輸血非依存を達成し、かつ平均ヘモグロビン濃度がベースライン値より1.5 g/dL以上増加した患者割合となっており、製造販売業者はこれを基に追加的有用性を評価している。輸血依存性の患者において、

定期的な赤血球輸血の施行は、鉄過剰症や心不全といった合併症の発症リスクの増加、及び生存率の低下と関連することが報告されており[20-23]、赤血球輸血非依存状態の達成は臨床的に重要であることが考えられ、これを指標として追加的有用性を評価した。

環状鉄芽球陽性患者集団における輸血非依存達成割合は、評価対象群において65% (133例中87例)、比較対照群において29%(130例中38例)であり、ルスパテルセプト群において優越性が確認された。一方、環状鉄芽球陰性患者集団における輸血非依存達成割合は、評価対象群において47% (49例中23例)、比較対照群において50%(50例中25例)であり、ルスパテルセプト群において明確な優越性は確認されなかった。したがって、製造販売業者が、対象集団(a)においては追加的有用性があると判断し、対象集団(b)において追加的有用性がないと判断したことは適切であると判断された。

本評価における留意点としては、COMMANDS試験において日本人集団は含まれるが一部に留まること、輸血非依存の達成割合が唯一の追加的有用性の根拠として用いられていること等が挙げられる。

以上により、公的分析は、分析対象集団(a)においては追加的有用性が示されている、分析対象集団(b)においては追加的有用性が示されていないと評価した。

<分析対象集団(c) ESAによる治療に不応、不耐容又は不適格な環状鉄芽球陽性患者>

製造販売業者が特定し、本集団の追加的有用性評価に用いたMEDALIST試験は、公的分析が実施したSRの結果にも含まれていた。この試験における対象集団は、赤血球輸血依存で、ESAに対して不応、不耐容又は不適格で環状鉄芽球陽性の低リスクMDS患者集団であった。これらは本分析枠組みにおいて分析対象集団(c)に相当する。試験において比較対照とされたのはプラセボであるが、必要に応じてBSC(輸血、抗生物質、抗ウイルス剤、抗真菌療法、栄養補給療法など)を併用できるとされており、対象集団(c)における比較対照技術と考えて差し支えない。以上により、MEDALIST試験を用いて分析対象集団(c)の追加的有用性評価を行った。

ESAに対して不応、不耐容又は不適格で環状鉄芽球陽性の患者集団において、主要評価項目である24週間以内に連続8週間以上赤血球輸血非依存を達成した患者割合は、分析対象群で38% (153例中58例)(95%CI：30-46)、比較対照群で13%(76例中10例)(95%CI：6-23)であり、ルスパテルセプトにおいて比較対照に対する優越性が確認された。

従って、公的分析においては、本試験が日本人を含まない外国人患者集団の試験であるといった留意点を認めつつも、分析対象集団(c)において追加的有用性があるとした製造販売業者の評価は適切であると判断した。

<分析対象集団(d) ESAによる治療に不応、不耐容又は不適格な環状鉄芽球陰性患者>

製造販売業者は、本集団においてRCTを対象としたSRでは確認することができず、最終的な評価として追加的有用性は示されていないと報告した。

公的分析では、予備的な調査によって、RCTにおけるエビデンスが限られていることが予想されたため、観察研究を含めた幅広い検索条件でSRを実施することとした。その結果、製造販売業者の関与した海外第II相臨床試験(PACE-MDS試験)、及び国内第II相臨床試験(MDS-003試験)を特定した。これらの臨床試験は、比較対照群を持たない単群試験であるが、環状鉄芽球陽性又は陰性を問わずに患者取り込みが行われており、少なからず、分析対象集団(d)に相当する患者が含まれていることが推測された。単群試験しか存在しない場合、費用対効果評価の分析ガイドライン(2024年度版)においては、マッチング調整間接比較(MAIC)も含めた間接比較等の実施が認められている[16]。そこで、公的分析では、製造販売業者に対してこれらの臨床試験を利用しなかった理由について照会を実施し、可能であれば、患者数や患者背景因子(年齢や性別、リスク分類等)、解析結果(有効性や安全性)に関するデータの提供を求めた。

この点に関して、以下の理由を根拠に製造販売業者によるデータの提供はなかった。

- MDS-003試験に参加した患者21名のうち、当該集団に相当する患者は■■■■のみであったため、追加的有用性評価に用いることは困難と考えられ、データの提供も個人情報保護の観点から難しい
- PACE-MDS試験は、用量漸増コホート及び拡大コホートのA536-03試験と後続試験のA536-05試験から成っていた

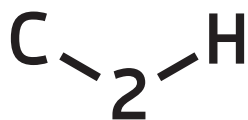
➤本試験においては、ルスパテルセプトのMDSに伴う貧血に対して薬事承認された開始用量とは異なる用量で投与開始された被験者を多数含んでいた

➤試験デザインにおいて主要評価項目がA536-03/05両試験共に、他の試験(MEDALIST)とは異なる指標(A536-03: 輸血負荷の状態が低いか高いかで異なり前者では赤血球輸血なしで2週間以上のヘモグロビン値上昇、後者は赤血球輸血量の減少; A536-05: 安全性、忍容性評価)となっていた

➤A536-05試験に含まれる本邦承認用量で投与された対象集団(d)に相当する患者集団は8名しかいないため、PACE-MDS試験からルスパテルセプトの有効性を定量的に評価することは難しい

公的分析では、上記主張に関して検討を行ったが、MDS-003試験、PACE-MDS試験の当該集団のデータを用いて、MAIC等の間接比較を実施することによる追加的有用性の評価は困難であると考えた。

続いて、公的分析は、対象集団(d)におけるルスパテルセプトの追加的有用性評価に利用できるかどうかを確認するために、進行中のものも含めてレジストリに登録された臨床試験を参照した。Clinicaltrials.govに登録されたルスパテルセプトに関連した試験は52件あったが(2025年6月時点)、



データが公表されている試験としてMEDALIST試験やCOMMANDS試験などが確認された一方、追加的有用性評価に利用可能な試験は確認されなかった。進行中の試験では、対象集団(d)に相当する患者集団を含むと予想される試験がいくつか確認されたが、追加的有用性評価への利用可能性に関しては不明であった。例えば、NCT05181735は多施設共同無作為化第I/II相試験であり、対象にESAが無効または不適格である、環状鉄芽球陰性の低リスクMDS患者を含んでいる[24]。しかしながら、この研究は、ルスパテルセプトとESAの併用療法がルスパテルセプト単剤に対して優越性を有するかどうかを確認することであり、研究の目的が異なる。加えて、ルスパテルセプトの開始用量の相違も確認された。何れにしても、現時点において、公的分析では、臨床試験、観察研究を併せて、当該集団の追加的有用性評価に利用可能なエビデンスは存在しないという結論に至った。

以上により、公的分析は、対象集団(d)におけるルスパテルセプトの追加的有用性を評価することは困難であるという製造販売業者の主張を受け入れざるを得ないと判断した。

2.4 追加的有用性に関する評価

公的分析は、製造販売業者の報告書及び公的分析のSRに基づいて、分析対象集団(a)~(d)におけるルスパテルセプトの追加的有用性を評価した。結果を表2-4-1~表2-4-4に要約する。

表2-4-1 分析対象集団(a)におけるルスパテルセプトの追加的有用性に関する評価

対象集団	赤血球造血刺激因子製剤による治療歴がない環状鉄芽球陽性患者
介入	ルスパテルセプト±赤血球輸血を含むBSC
比較対照	ダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含むBSC
アウトカム	治療開始後24週目までの、ヘモグロビン値1.5 g/dL以上の上昇を伴う連続する12週間の輸血非依存達成割合
追加的有用性	☒ 追加的有用性が示されている ☐ 追加的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()
追加的有用性を判断した理由	- COMMANDS試験において比較対照として用いられたのはエポエチンアルファであったが、ダルベポエチンアルファとの有効性に関する同等性は複数の文献において指摘されていることに加えて、ルスパテルセプトとの比較検討に際して、ダルベポエチンアルファの利用可能な臨床データが限られていることを考慮して、COMMANDS試験を用いて追加的有用性を評価した。 - COMMANDS試験において、環状鉄芽球陽性患者集団における投与開始後24週間以内に連続12週間以上の赤血球輸血非依存を達成し、かつ平均ヘモグロビン濃度がベースライン値より1.5 g/dL以上増加した患者割合は、評価対象群において65% (133例中87例)、比較対照群において29% (130例中38例)であり、ルスパテルセプト群において優越性が確認されたため、追加的有用性が示されていると判断した。

表2-4-2 分析対象集団(b)におけるルスパテルセプトの追加的有用性に関する評価

対象集団	赤血球造血刺激因子製剤による治療歴がない環状鉄芽球陰性患者
介入	ルスパテルセプト±赤血球輸血を含むBSC
比較対照	ダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含むBSC
アウトカム	治療開始後24週目までの、ヘモグロビン値1.5 g/dL以上の上昇を伴う連続する12週間の輸血非依存達成割合
追加的有用性	☐ 追加的有用性が示されている ☒ 追加的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()
追加的有用性を判断した理由	- COMMANDS試験において比較対照として用いられたのはエポエチンアルファであったが、ダルベポエチンアルファとの有効性に関する同等性は複数の文献において指摘されていることに加えて、ルスパテルセプトとの比較検討に際して、ダルベポエチンアルファの利用可能な臨床データが限られていることを考慮して、COMMANDS試験を用いて追加的有用性を評価した。 - COMMANDS試験において、環状鉄芽球陰性患者集団における投与開始後24週間以内に連続12週間以上の赤血球輸血非依存を達成し、かつ平均ヘモグロビン濃度がベースライン値より1.5 g/dL以上増加した患者割合は、評価対象群において47% (49例中23例)、比較対照群において50% (50例中25例)であり、ルスパテルセプトが比較対照技術に対して追加的有用性が示されているとはいえない。

表2-4-3 分析対象集団(c)におけるルスパテルセプトの追加的有用性に関する評価

対象集団	赤血球造血刺激因子製剤による治療に応答、不耐容又は不適格な環状鉄芽球陽性患者
介入	ルスパテルセプト±赤血球輸血を含むBSC
比較対照	赤血球輸血を含むBSC
アウトカム	治療開始後24週目までの、連続する8週間の輸血非依存達成割合
追加的有用性	☒ 追加的有用性が示されている ☐ 追加的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()
追加的有用性を判断した理由	MEDALIST試験において、主要評価項目である24週間以内に連続8週間以上赤血球輸血非依存を達成した患者割合は、分析対象群で38% (153例中58例)(95%CI: 30-46)、比較対照群で13%(76例中10例)(95%CI: 6-23)であり、ルスパテルセプトにおいて比較対照に対する優越性が確認されたため、追加的有用性が示されていると判断された。

表2-4-4 分析対象集団(d)におけるルスパテルセプトの追加的有用性に関する評価

対象集団	赤血球造血刺激因子製剤による治療に応答、不耐容又は不適格な環状鉄芽球陽性患者
介入	ルスパテルセプト±赤血球輸血を含むBSC
比較対照	赤血球輸血を含むBSC
アウトカム	輸血非依存達成割合等
追加的有用性	☐ 追加的有用性が示されている ☐ 追加的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(2025年6月時点では臨床試験などのデータが存在しないため評価できず、分析不能)
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(臨床データなし)

追加的有用性を判断した理由	•SRの結果、特定されたRCTは0件であった。 •本分析対象集団を一部含む臨床試験として、単群試験であるPACE-MDS試験、MDS-003試験が特定されたが、いずれもサンプルサイズが小さいことに加えて、追加的有用性評価における利用に際して、研究デザイン等に課題があると考えられた。これらの理由により、追加的有用性評価に当該臨床試験データを活用することは困難であると判断した。 •現時点(2025年6月)において、利用可能なレジストりに登録された臨床試験等は確認されなかった。
---------------	--

【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

分析対象集団(a)

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

分析対象集団(b)

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

分析対象集団(c)

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

分析対象集団(d)

- ☐ 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(2025年6月時点では利用可能なデータが存在せず分析不能)

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 ダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含むBSC、もしくは赤血球輸血を含むBSCと比較した費用効果分析、及びダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含むBSCと比較した費用最小化分析の概要

製造販売業者は、本分析において費用効果分析を実施し、この分析の中では分析枠組みによって設定された各対象集団に対応するルスパテルセプト、及び各比較対照技術が考慮されていた。前述の通り、分析対象集団(a)(c)においては費用効果分析、分析対象集団(b)においては、費用最小化分析が実施された。対象集団(d)における分析は分析不能と判断されたため実施されなかった。

分析対象集団(a)~(c)のいずれの分析も、輸血依存(TD)状態、輸血非依存(TI)状態、高リスクMDS状態、AML状態、死亡状態の5つの各健康状態から成るマルコフモデルが用いられた(図3-1-1)。分析対象集団(a)(b)では、ルスパテルセプト±赤血球輸血を含むBSC、もしくはダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含むBSCによる治療を開始し、分析対象集団(c)では、ルスパテルセプト±赤血球輸血を含むBSC、もしくは赤血球輸血を含むBSCによる治療が開始される。

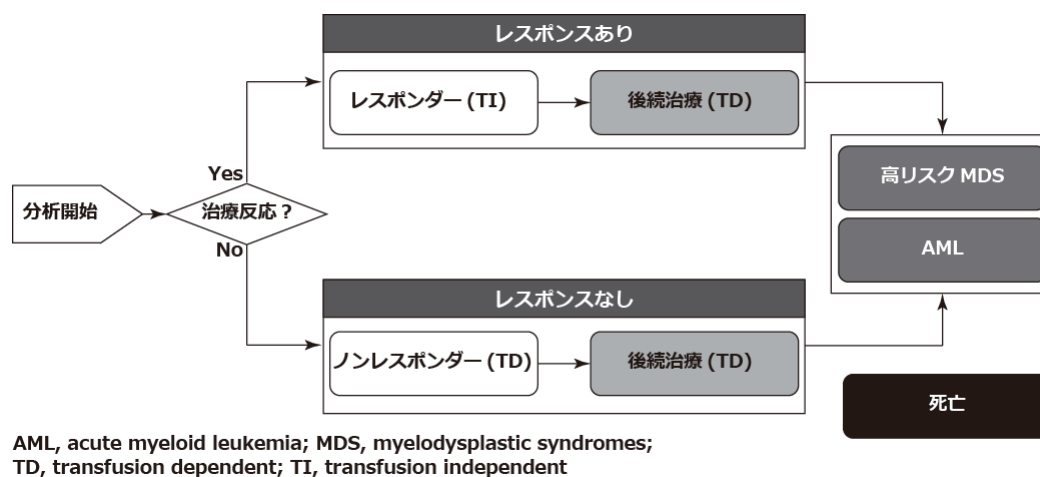


図3-1-1 モデル構造(製造販売業者報告書[1]の図を改変)

当該疾患の治療プロセスは、高リスクMDSやAML移行後も含めて、「造血器腫瘍診療ガイドライン2023年版」[25]の推奨事項が参照された。高リスクMDS移行後は同種造血幹細胞移植、アザシチジンなどの治療が実施され、AML移行後はアザシチジン単剤やアザシチジンを含む薬剤投与、シタラビンなどの治療が実施される。両健康状態においても必要に応じて赤血球輸血が、また鉄過剰症が生じた場合には鉄キレート療法が実施される。

輸血への依存は、長期生存と関連することが報告されており[22]、本分析では治療開始後24週目ま

でのレスポンスの有無によって集団(TD状態、TI状態)が分割され、それぞれに異なる生存率が適用された。分析期間は生涯、分析サイクルは12週間とし、半サイクル補正が実施された。

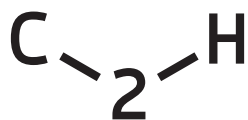
モデルで使用された仮定は以下の通りである。

- 臨床専門家意見に基づき、追加的有用性評価と同様にダルベポエチンアルファのデータとして臨床試験で得られたエポエチンアルファのデータを用いた。有害事象発生率に関しても同様の仮定をおいた。
- 臨床専門家意見に基づき、24週目のレスポンス判断時にノンレスポnderと判定された患者はその時点でルスパテルセプト、ダルベポエチンアルファによる治療を中止。
- ルスパテルセプト、もしくは比較対照技術による治療を中止した場合、TI状態だった集団はTD状態に移行。
- 臨床専門家意見に基づき、高リスクMDS状態のQOL値は、TD状態とAML状態の平均値とした。
- 臨床専門家意見に基づき、有害事象発生に伴うQOL値の減少期間は、すべての有害事象において7日間とした。
- 臨床専門家意見に基づき、高リスクMDS状態、及びAML状態における赤血球輸血の投与量、及び投与頻度はTD状態と同じとした。

製造販売業者が実施した費用効果分析の手法を表3-1-1-1に要約する。

表3-1-1-1 製造販売業者の費用対効果評価の手法[1]

項目	内容	製造販売業者報告書の該当ページ
分析対象とする集団	貧血を伴う低リスク*骨髓異形成症候群を有する以下の患者(5番染色体長腕の欠損を伴う5q-症候群患者を除く)。 (a) 赤血球造血刺激因子製剤による治療歴がない環状鉄芽球陽性患者 (b) 赤血球造血刺激因子製剤による治療歴がない環状鉄芽球陰性患者 (c) 赤血球造血刺激因子製剤による治療に不応、不耐容又は不適格な環状鉄芽球陽性患者 (d) 赤血球造血刺激因子製剤による治療に不応、不耐容又は不適格な環状鉄芽球陰性患者 *IPSS-Rによるリスク分類のVery low、Low又はIntermediate	8
シミュレーション開始時点での患者の年齢と性別割合	COMMANDS試験(日本人部分集団)の設定根拠より 年齢平均値: 74歳、男性割合: 75%	74,75
比較対照技術	• 分析対象集団(a)及び(b):ダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含むBSC • 分析対象集団(c)及び(d): 赤血球輸血を含むBSC	8,75
分析の立場と費用の範囲	公的医療の立場、公的医療費のみ	8
効果指標	質調整生存年(QALY)	8
分析期間	生涯	9
割引率	費用、効果ともに年率2%で現在価値に割引換算して計算	9
使用ソフトウェア	Microsoft EXCEL	129
シミュレーションの種類	マルコフモデルによるコホートシミュレーション	71



モデルで検討した健康状態	「赤血球輸血に依存している(TD)状態」、「赤血球輸血に依存していない(TI)状態」、「高リスクMDS状態」、「AML状態」、「死亡状態」の5つの健康状態	8,74
対象集団の特性	- COMMANDS試験における日本人集団(N=20)の中央値、及び割合を用いた - 体表面積は身長及び体重から以下の計算式に基づいて算出 体表面積=[体重]^{0.425}×[身長]^{0.725}×0.007184	84
レスポンス率	- 分析対象集団(a)、(b)はいずれもCOMMANDS試験で報告されている治療開始後24週目までの、ヘモグロビン値1.5 g/dL以上の上昇を伴う連続する12週間の輸血非依存達成割合を以下の集団で算出 >分析対象集団(a):環状鉄芽球陽性集団におけるルスパテルセプト65.4%、比較対照技術29.2% >分析対象集団(b):環状鉄芽球陰性集団におけるルスパテルセプト群とエポエチンアルファ群を統合した集団48.5%(ルスパテルセプト群: n=23/49, 46.9%;エポエチンアルファ群: n=25/50, 50.0%) - 分析対象集団(c)はMEDALIST試験で報告されている治療開始後24週目までの連続する8週間、群別の輸血非依存達成割合でルスパテルセプト37.9%、比較対照技術13.2%	84-85
高リスクMDS状態・AML状態への移行率	- 各臨床試験のルスパテルセプト群とエポエチンアルファ群、又はルスパテルセプト群とプラセボ群を統合した集団で移行患者数、サンプルサイズ、及び追跡期間を基に1サイクルあたりの移行確率を算出 - COMMANDS試験(ルスパテルセプト群+エポエチンアルファ群の統合値)より >分析対象集団(a): 高リスクMDS ■■■%, AML ■■■% >分析対象集団(b): 高リスクMDS ■■■%, AML ■■■% - MEDALIST 試験(ルスパテルセプト群+プラセボ群の統合値より) >分析対象集団(c): 高リスクMDS 0.9%、AML 1.7%	86
全生存率	- TI状態及びTD状態の全生存率は、治療開始からレスポンスの判定を行う24週目までは、COMMANDS試験及びMEDALIST試験における全体集団の情報を基に、カプランマイヤー法を用いて推定した生存率を適用 - 長期推計はカプランマイヤー法による推定結果にパラメトリック関数をあてはめた >分析対象集団(a): COMMANDS試験の環状鉄芽球陽性集団のデータ >分析対象集団(b): COMMANDS試験のITT集団のデータ >分析対象集団(c): MEDALIST試験のITT集団のデータ - 高リスクMDS状態及びAML状態に移行後は、TI状態及びTD状態とは異なる全生存率を設定している。AML状態の全生存率には文献値を使用し、高リスクMDS状態の全生存率はAML状態と同等であると仮定	88
有害事象発生率	- 有害事象発生率はCOMMANDS試験、及びMEDALIST試験においていずれかの治療群で発生割合が5%以上のGrade3以上の有害事象を考慮 - 分析対象集団(a)(b)については17か月、分析対象集団(c)は11.6か月の追跡期間で以下のとおり >分析対象集団(a) ルスパテルセプト/比較対照技術:貧血■■■%/■■■%、肺炎■■■%/■■■%、高血圧■■■%/■■■% >分析対象集団(b) ルスパテルセプト/比較対照技術:貧血■■■%/■■■%、好中球減少症■■■%/■■■%、肺炎■■■%/■■■%、高血圧■■■%/■■■% >分析対象集団(c) ルスパテルセプト/比較対照技術:貧血■■■%/■■■%、好中球減少症■■■%/■■■%	77-79

QOL値	健康状態別QOL値	- 分析対象集団(a)及び(c)におけるTI状態及びTD状態のQOL値は、COM-MANDS試験及びMEDALIST試験においてEORTC QLQ-C30を用いて測定されたQOLデータを基に、EQ-5D-5Lにマッピング - 高リスクMDS状態のQOL値は、適切な出典が存在せずTD状態とAML状態の平均値と仮定 - AML状態のQOL値は、AML関連のQOLを対象にシステマティックレビューを実施した文献値から引用 - 分析対象集団(a): TI/TD/高リスクMDS/AML : ██████████ 0.524 - 分析対象集団(c): TI/TD/高リスクMDS/AML : ██████████ 0.524 - 年齢(70-79歳、80歳以上)で加齢による減少を調整	97-98
	有害事象に伴う減少QOL値	いずれの有害事象においても専門医の意見に基づき、QOL値の減少は7日間継続するものと仮定し、貧血:0.110、好中球減少症:0.150、肺炎:0.110、高血圧:0.172を減算	98
費用	評価対象技術・比較対照技術の費用	- 分析対象集団(a)に対する費用効果分析では、評価対象技術及び比較対照技術の費用、後続治療費用、高リスクMDS及びAML治療費用、鉄キレート療法の費用、管理費用、有害事象治療費用、及び終末期医療費用を考慮 - 分析対象集団(c)に対する費用効果分析では後続治療費用を除く費用を考慮 - 分析対象集団(b)に対する費用最小化分析では、本剤及びダルベポエチンアルファの費用及び有害事象費用のみを考慮 - 治療継続率の長期推計には、カプランマイヤー法による推定結果にパラメトリック関数をあてはめたものを使用 ➢分析対象集団(a)にはCOMMANDS試験の環状鉄芽球陽性集団のデータを使用 ➢分析対象集団(b)にはCOMMANDS試験のITT集団のデータを使用 ➢分析対象集団(c)にはMEDALIST試験のITT集団のデータを使用 - 分析に考慮した費用のうち、本剤及びダルベポエチンアルファの費用を除くその他の費用は、低リスクMDSの治療に精通する専門医に対するインタビュー調査を基に推定 2024年4月時点の薬価及び2024年6月時点の診療報酬点数を使用し、薬剤にかかる費用は残量廃棄を考慮して費用算出	99-100
	後続治療費用	- 分析対象集団(a)では、本剤又はダルベポエチンアルファ中止後の後続治療にかかる費用を考慮 - 実施が想定される各治療にかかる薬剤費用及び投与費用の合計に、各治療の実施割合を乗算して算出	105
	高リスクMDS・AML治療費用	- 実施が想定される各治療にかかる薬剤費用及び投与費用の合計に、各治療の実施割合を乗算して算出 - 高リスクMDSに対する同種造血幹細胞移植にかかる費用は、専門医意見、標準的な診療プロセスに基づき積み上げで推計	106-107
	鉄キレート療法費用	- 赤血球輸血を実施しているTD状態、高リスクMDS状態、AML状態では、専門医意見に基づく鉄キレート療法の実施割合及び使用薬剤に基づいて推計 - 有害事象のモニタリングにかかる費用も分析に考慮	108
	管理費用	各健康状態で、外来受診、合併症のモニタリング、貧血に関連する入院等の、疾患管理のための医療資源消費による費用を考慮	108-109
	有害事象治療費用	- 貧血、好中球減少、肺炎、高血圧の発生から治療終了までの1イベントあたりの費用として推計 - 標準的な診療行為に上乗せして消費される項目についてのみ考慮 - 治療費用は分析サイクルごとに計上	109-111
	終末期医療費用	- 入院、外来診療、輸血、及び低用量の化学療法にかかる費用を専門家意見に基づき推計 - 入院については、継続的に入院する場合 ██████████、外来診療と2週間の入院を併用する場合 ██████████ を想定 - 費用は死亡状態への移行時に計上	111-112

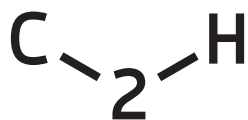


表3-1-1 製造販売業者による費用効果分析の基本分析の結果

<分析対象集団(a) ESAによる治療歴のない環状鉄芽球陽性患者>

	効果(QALY)	増分効果(QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER(円/QALY)
ルスパテルセプト±赤血球輸血を含むBSC	4.37	0.85	34,232,566	23,170,618	27,139,992
ダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含むBSC	3.52		11,061,948		

表3-1-2 製造販売業者による費用最小化分析の基本分析の結果

<分析対象集団(b) ESAによる治療歴のない環状鉄芽球陰性患者>

	費用(円)	増分費用(円)
ルスパテルセプト±赤血球輸血を含むBSC	17,990,988	16,375,094
ダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含むBSC	1,615,894	

表3-1-3 製造販売業者による費用効果分析の基本分析の結果

<分析対象集団(c) ESAによる治療に不応、不耐容又は不適格な環状鉄芽球陽性患者>

	効果(QALY)	増分効果(QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER(円/QALY)
ルスパテルセプト±赤血球輸血を含むBSC	3.56	0.42	26,567,085	17,299,887	41,138,889
赤血球輸血を含むBSC	3.14		9,267,198		

<分析対象集団(d) ESAによる治療に不応、不耐容又は不適格な環状鉄芽球陰性患者>

製造販売業者は分析不能と判断したため、基本分析の結果は存在しない。

3.1.2 ダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含むBSC、もしくは赤血球輸血を含むBSCと比較した費用効果分析、及びダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含むBSCと比較した費用最小化分析に対する見解

本分析においては、TD状態とTI状態を層別化して異なるQOL値が適用されており、低リスクMDSからの増悪後の健康状態として高リスクMDSやAMLが考慮されていた。類似のモデル構造は、他国のHTA機関(CADTH、米国ICER)の分析や他文献においても採用されていた[6, 7, 26, 27]。

一方で、以下の論点が挙げられた。

3.1.2.1 分析対象集団(b)における治療継続率

製造販売業者の分析において、24週時点でレスポnderと判定された患者のその後の治療継続率は、COMMANDS試験及びMEDALIST試験の治療中止に関する情報を基に長期推計されたものであった。この点に関して、分析対象集団(a)、及び(c)においては各臨床試験(COMMANDSもし

くはMEDALIST)の当該集団に相当する環状鉄芽球陽性集団のデータが用いられたが、分析対象集団(b)においてはCOMMANDS試験の環状鉄芽球陰性、及び陽性集団を含む全体集団のデータが用いられていた。長期推計は Kaplan-Meier 法による推定結果にパラメトリック関数(Exponential、Weibull、Gompertz、Log-logistic、Log-normal、Gamma、Generalized gamma)を当てはめることによって行われた。また、ルスパテルセプト群、もしくは比較対照群それぞれの治療継続率が適用されており、この集団においてはルスパテルセプト群が比較対照群と比較して長期にわたって治療を継続する傾向にあった(図3-1-2-1、図3-1-2-2)。



図3-1-2-1 治療継続率の長期推計結果[分析対象集団(b)、レスポナー、ルスパテルセプト群、報告書の図[1]を改変]

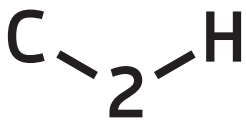


図3-1-2-2 治療継続率の長期推計結果[分析対象集団(b)、レスポナー、ダルベポエチンアルファ群、報告書[1]の図を改変]

公的分析は、分析対象集団(b)の治療継続率に関して、COMMANDS試験の環状鉄芽球陰性、及び陽性集団を含む全体集団のデータが用いられていることに関して製造販売業者に照会を行った。この照会に関して、製造販売業者は、COMMANDS試験の環状鉄芽球陰性集団における治療継続率に関する解析が行われておらず、企業分析の提出期限までに治療継続率の長期推計を実施することが困難であったことを理由として挙げた。しかしながら、枠組みに沿った適切な分析を行うためには、分析対象集団(b)に相当するCOMMANDS試験の環状鉄芽球陰性集団のデータを用いることが必要であると考えられる。

分析対象集団(b)の分析において、製造販売業者は追加的有用性が示されなかったことから24週時のレスポンス率にはルスパテルセプト群、及びエポエチンアルファ群(ダルベポエチンアルファの代替)を統合した集団の値(ルスパテルセプト群: n=23/49; エポエチンアルファ群: n=25/50; 統合集団: n=48/99, 48.5%)を使用していた一方(表3-1-1-1「レスポンス率」参照)、上記の通り治療継続率にはそれぞれの群の値が個別に適用されており、分析の整合性に関して不一致があるといえる。

ルスパテルセプト、及びダルベポエチンアルファの添付文書においては、治療継続の可否に関して「(前略)輸血量の減少やヘモグロビン濃度の上昇などの効果が認められない場合には、本剤の投与継続の可否を検討すること。」(ルスパテルセプト)、や「本剤を投与しても、十分な貧血改善効果が認められない場合、又は病勢の進行が認められた場合には、他の治療法への切り替えを考慮す

ること。」(ダルベポエチンアルファ)といった記載があり[28, 29]、実臨床においてはルスパテルセプト、ダルベポエチンアルファ共に治療継続の判断には有効性の観点が少なからず含まれることが想定される。この点に関しては、製造販売業者においても照会への回答の中で同意するところであった。従って、分析対象集団(b)における費用最小化分析では、2群の治療継続率が同等であるという前提で分析を行うことが適切であると考えた。

以上により、分析対象集団(b)においては、COMMANDS試験の環状鉄芽球陰性集団に関して、ルスパテルセプト群、及び比較対照群の両群を統合した治療継続率を利用する費用最小化分析を再分析として実施した。

3.1.2.2 健康状態別QOL値

<TI状態、TD状態におけるQOL値>

製造販売業者の実施した分析では、TI状態及びTD状態のQOL値として、COMMANDS試験、及びMEDALIST試験においてEORTC QLQ-C30により測定されたQOLデータをEQ-5D-5Lにマッピングした値が使用された(TI状態: ■■■■; TD状態: ■■■■) (表3-1-1-1「QOL値」参照)。マッピングでは、日本で固形がんの薬物治療を受けている903名の患者を対象とした研究で開発された間接マッピングアルゴリズムが用いられた[30]。費用対効果評価の分析ガイドライン(2024年度版)においては、QALYを算出する際のQOL値について、選好に基づく尺度(PBMs)によって測定されたものを用いることが原則とされており、日本における一般集団の選好を反映した値として、日本語版のEQ-5D-5Lで取得されたQOL値が推奨されている[16]。一方で、そのような値が得られない場合には、適切な健康関連QOLデータからQOL値へマッピングした値を使用することも認められている[16]。この点に関して、製造販売業者はマッピングによって得られたQOL値を用いることについての詳細な理由を提示しなかった。

公的分析では、本分析を実施するにあたり、QOL値に関してより適切と考えられる値が存在するかどうかをハンドサーチにより調査した。他国のHTA機関により実施された、ルスパテルセプト等に関する低リスクMDS患者を対象とした費用効果分析においては、米国、フランス、ドイツ、英国のMDS患者を対象に実施された、TI、TD、輸血回数減少(Reduced transfusion burden, RT)の各状態に対応するQOL値(TI: 0.84、RT: 0.77、TD: 0.60)の研究が参照されていた[31]。しかしながら、これらのQOL値は、ガイドライン上で優先的に使用が推奨されるPBMsによるものではなく、時間得失(TTO)法により算出されたものであった。また、患者背景や当該研究が2009年に報告されたものであり患者のリスク分類に不明な点があることなど、妥当性に関して懸念があった。加えて、MDS患者に関してEQ-5Dを用いて取得されたQOL値を報告している文献はいくつか存在するものの、いずれの文献においても、本分析の対象と同一の患者集団でありかつTI状態、及びTD状態の

双方のQOL値に対して同時に報告しているものは確認されなかった[32-35]。

EORTC QLQ-C30は、がん患者における症状及び健康関連QOLの測定のために有効性が確認されている測定法であり、さらにMDSの患者報告アウトカムの研究において頻用されている尺度でもある[36]。今回用いられたマッピングアルゴリズムは、日本人を対象に開発されたものであり、適切なQOL値が特定されていない状況を考慮して、製造販売業者の手法を受け入れた。一方で、本マッピングアルゴリズムは固形がん患者を対象に開発されたこと、COMMANDS試験における日本人の割合が低いことは、留意点として挙げられる。

<AML、及び高リスクMDSの各健康状態におけるQOL値>

製造販売業者の実施した分析において用いられたAML状態のQOL値は、AML関連のQOLを対象としたSRから引用された(AML状態: 0.524) (表3-1-1-1「QOL値」参照)[37]。一方で、高リスクMDS状態のQOL値は、適切な出典が存在しないと判断され、専門医意見を根拠にTD状態とAML状態の平均値と仮定された(高リスクMDS状態: ■■■)。

本分析において用いられたAML状態のQOL値は、慢性骨髄性白血病(CML)患者を対象にEQ-5Dにより取得されたものであり、文献中ではCMLの急性転化期の健康状態として使用されていた[38]。CMLの急性転化期とAMLは類似した臨床像を呈するとの報告も存在するが[27, 39]、両者は本質的に異なる疾患背景、及び患者背景を有すると考えられ、当該QOL値の適用に際しては慎重な解釈が求められる。また、TD状態とAML状態のQOL値の平均をとった値である高リスクMDS状態のQOL値は明確なエビデンスに基づくものではない点についても留意する必要がある。

公的分析においては、代替可能なAML状態、高リスクMDS状態のQOL値の有無について、ハンドサーチにより調査した。他国のHTA機関で実施された費用効果分析では、下記のようなQOL値が用いられていた。

- AML状態、及び高リスクMDS状態: 0.65[6]

60歳以上のオランダ人AML患者を対象に、EQ-5D(versionは不明)により取得された初回寛解導入療法時の値:0.648[37, 40]

- 高リスクMDS状態: 0.67[7]

平均年齢67.5歳で、RAEB、及びRAEB-tを60%以上含むアザシチジン投与対象のMDS患者において得られたEORTC QLQ-C30[41]からEQ-5Dへマッピングして得られた値:0.67[42]

- AML状態: 0.53[7]

平均年齢72.1歳のAML患者65名を対象に、EORTC QLQ-C30[43]からEQ-5Dへマッピングして得られた値: 0.53[26]

これらの値は、何れも推奨されるべき適切なQOL値といえるかは不明であり、製造販売業者の

用いた値よりも妥当か否かについても明確な結論は得られなかった。また、調査により得られたQOL値と製造販売業者が用いたQOL値に大きな乖離は認められず、結果に与える影響も軽微であると考えられた。従って、公的分析においては、不確実性が指摘されつつも、製造販売業者の用いた値を受け入れる判断がなされた。

3.1.2.3 費用のパラメータ

<分析対象集団(b)における有害事象治療費用>

製造販売業者は、分析対象集団(b)における費用最小化分析において、ルスパテルセプト、又はダルベポエチンアルファの薬剤費用、及び投与費用以外に、有害事象の治療費用を考慮していた(表3-1-2-3)。

表3-1-2-3 分析対象集団(b)における分析結果

	評価対象技術	比較対照技術	増分費用
ルスパテルセプト又はダルベポエチンアルファの薬剤費用(円)	17,959,409	1,573,395	16,386,015
ルスパテルセプト又はダルベポエチンアルファの投与費用(円)	7,288	7,894	-607
有害事象の治療費用(円)	24,291	34,605	-10,314
総費用(円)	17,990,988	1,615,894	16,375,094

分析対象集団(b)においては追加的有用性が認められなかったことから、費用最小化分析が選択された。一方で、有害事象にかかる治療費用については、評価対象技術において比較対照技術と比べて費用が減少する結果となっており、事実上費用削減効果として算定されている。

費用最小化分析における一般的な解釈としては、追加的有用性が認められない場合薬剤費用(関連する投与・管理費用含む)以外の項目は同等と見なされるため、薬剤費用のみが考慮されと考えられる。一方、費用対効果評価の分析ガイドライン(2024年度版)においては、費用最小化分析においてどの費用パラメータを考慮するかについての記載はなく、ガイドラインに則った分析においても、有害事象費用を含めることが否定されているわけではない[16]。過去品目の分析においても有害事象関連費用が費用最小化分析において考慮された事例は存在する[44]。結論として、本報告書においては、有害事象費用のデータが環状鉄芽球陰性集団ではなく全体集団に由来するものである点に留意した上で、有害事象費用を費用最小化分析に含めることの是非については、今後の検討課題とすべきであることを指摘するにとどめる。

<終末期医療費>

本分析においては、入院、外来診療、輸血、及び低用量の化学療法にかかる費用を含む終末期医療費用として、XXXXXXXXXX円が死亡状態への移行時に計上された(表3-1-1-1「終末期医療費用」参

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) 治療継続率について[分析対象集団(b)]

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

b) 薬価の変更[分析対象集団(a)(b)]

3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容

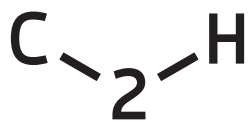
3.4.1 治療継続率について[分析対象集団(b)]

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)
4.2.3	100-104	図15、図16

【報告書等の記述】

本剤及びダルベポエチンアルファは治療開始からレスポンスの判定を行う24週目までは治療を継続し、ノンレスポnderと判定された患者は、専門医意見に基づき24週目で治療を中止するものと仮定した。レスポnderのその後の治療継続率は、COMMANDS試験及びMEDALIST試験の治療中止に関する情報を基に長期推計した結果を用いて分析を行った。分析対象集団(a)にはCOMMANDS試験の環状鉄芽球陽性集団のデータを、分析対象集団(b)にはCOMMANDS試験のITT集団のデータを、分析対象集団(c)にはMEDALIST試験のITT集団のデータを使用した。ダルベポエチンアルファの治療継続率の推定には、COMMANDS試験におけるエポエチンアルファ群のデータを用いた。長期推計はカプランマイヤー法による推定結果にパラメトリック関数(Exponential、Weibull、Gompertz、Log-logistic、Log-normal、Gamma、Generalized gamma)を当てはめることで行った。パラメトリック関数によって長期推計した結果を図13~図17に、カプランマイヤー曲線にフィッティングして得られたAIC、BIC及び分析に使用したパラメトリック関数を表44から表46に示す。下記に示す分析で使用したパラメトリック関数は、AIC、BIC、外観上の自然さ、及び専門医意見を基に選択した。また、ノンレスポnderについては、レスポnderの治療期間を超えないこと、及び長期的な治療群間の差を最小化することも考慮した。カプランマイヤー曲線の作成に用いた生存率表は別添2(2)に示す。



【報告書等の記述】

図 1 治療継続率の長期推計結果[分析対象集団(b)、レスポナー、本剤]



図 2 治療継続率の長期推計結果[分析対象集団(b)、レスポナー、ダルベポエチンアルファ]



【具体的な再分析の内容】

公的分析においては、「3.1.2.1」節で議論したように、分析対象集団(b)においては、環状鉄芽球陰性集団におけるルスパテルセプト群、及び比較対照群の両群を統合した治療継続率を利用した分析を行うことが適切であると考えた。製造販売業者への照会により、COMMANDS試験(2023年9月時点のカットオフデータ)の環状鉄芽球陰性集団を対象として長期推計されたルスパテルセプト群、及び比較対照群の両群を統合した治療継続率を得た。

治療継続率に関しては、COMMANDS試験の治療中止に関する情報を基に長期推計が行われ、 Kaplan-Meier法による推定結果にパラメトリック関数(Exponential、Weibull、Gompertz、Log-logistic、Log-normal、Gamma、Generalized gamma)を当てはめることで得られた。パラメトリック関数の当てはまりの良さは、Akaike's information criterion (AIC)、Bayesian information criterion (BIC)、及び推定された生存曲線の外観上の自然さに基づいて検討された。



図3-4-1 治療継続率の長期推計結果[ルスパテルセプト、比較対照技術の統合群]

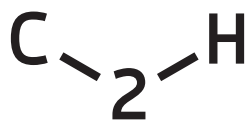


表3-4-2 治療継続率のパラメトリック関数によるフィッティング結果[ルスパテルセプト、比較対照技術の統合群]

パラメトリック関数	AIC	BIC
Exponential	204.76	206.63
Weibull	201.77	205.51
Gompertz	205.27	209.01
Log-logistic	198.96	202.71
Log-normal	197.79	201.53
Gamma	200.40	204.14
Generalized Gamma	199.29	204.91

AIC, Akaike's Information Criterion; BIC, Bayesian information criterion.

AIC、及びBICの両指標において、Log-normal分布が最も低い値を示した。また、Kaplan-Meier曲線との視覚的な適合性も良好であったことから、基本分析にはLog-normal分布に基づく結果が用いられた。

3.5 3.4以外に検討が必要な点における再分析の内容

3.5.1 薬価の変更[分析対象集団(a)(b)]

表3-5-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.3	99-100	表43

【報告書等の記述】

表 1 本剤及びダルベポエチンアルファの費用に関するパラメータ

	本剤	ダルベポエチンアルファ
薬価	レプロジル皮下注用 25 mg: 184,552円 75 mg: 551,000円	ネスプ注射液 60 µg: 6,054円 180 µg: 13,877円
用法	3週間に1回皮下投与する。	週に1回皮下投与する。
用量	分析対象集団(a) 1.0 mg/kg: ■% 1.33 mg/kg: ■% 1.75 mg/kg: ■% 分析対象集団(b) 1.0 mg/kg: ■% 1.33 mg/kg: ■% 1.75 mg/kg: ■% 分析対象集団(c) 1.0 mg/kg: ■% 1.33 mg/kg: ■% 1.75 mg/kg: ■%	240 µg: 100%
投与費用	皮下注射: 250円/回	皮下注射: 250円/回
出典	用法:[33] 用量: (a)(b) COMMANDS試験 CSR、(c) MEDALIST試験 CSR	用法・用量:[40]

【具体的な再分析の内容】

費用対効果評価の分析ガイドライン(2024年度版)において、「10.8 単価は可能な限り最新時点の診療報酬点数表や薬価基準等を使用する。特に評価対象技術あるいは比較対照技術については必ず最新時点の価格を用いなければならない」と記載されているため[16]、ダルベポエチンアルファの最新の薬価(2025年6月時点)を用いて再分析を実施した。ダルベポエチンアルファの最新の薬価を表3-5-2に示す。

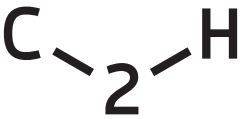


表3-5-2 ダルベポエチンアルファ(ネスブ注射液)の最新の薬価

ネスブ注射液	薬価(変更前)	薬価(最新)
20 μg	2,354円	2,097円
30 μg	3,813円	3,633円
40 μg	4,440円	4,157円
60 μg	6,054円	5,669円
120 μg	10,284円	9,434円
180 μg	13,877円	12,376円

4. 分析結果

4.1 再分析における基本分析の結果

分析対象集団(a)実施した分析

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

分析対象集団(b)実施した分析

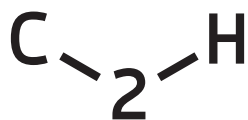
- ☐ 費用効果分析(増分費用効果比を算出する)
- ☒ 費用最小化分析(効果は同等として費用を比較する)
- ☐ 比較対照技術に対し効果が劣ることから費用効果分析は実施しない
- ☐ その他()

分析対象集団(c)実施した分析

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

分析対象集団(d)実施した分析

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



4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比

<分析対象集団(a) ESAによる治療歴のない環状鉄芽球陽性患者>

表4-1-1-1 製造販売業者による基本分析の結果

	効果(QALY)	増分効果(QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER(円/QALY)
ルスパテルセプト±赤血球輸血を含むBSC	4.37	0.85	34,232,566	23,170,618	27,139,992
ダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含むBSC	3.52		11,061,948		

表4-1-1-2 再分析における基本分析の結果

	効果(QALY)	増分効果(QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER(円/QALY)
ルスパテルセプト±赤血球輸血を含むBSC	4.37	0.85	34,232,566	23,280,337	27,268,507
ダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含むBSC	3.52		10,952,229		

<分析対象集団(b) ESAによる治療歴のない環状鉄芽球陰性患者>

表4-1-1-3 製造販売業者による基本分析の結果

	費用(円)	増分費用(円)
ルスパテルセプト±赤血球輸血を含むBSC	17,990,988	16,375,094
ダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含むBSC	1,615,894	

表4-1-1-4 再分析における基本分析の結果

	費用(円)	増分費用(円)
ルスパテルセプト±赤血球輸血を含むBSC	15,488,959	14,089,839
ダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含むBSC	1,399,120	

<分析対象集団(c) ESAによる治療に不応、不耐容又は不適格な環状鉄芽球陽性患者>

表4-1-1-5 製造販売業者による基本分析の結果

	効果(QALY)	増分効果(QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER(円/QALY)
ルスパテルセプト±赤血球輸血を含むBSC	3.56	0.42	26,567,085	17,299,887	41,138,889
赤血球輸血を含むBSC	3.14		9,267,198		

分析対象集団(c)においては、再分析を実施した箇所は無かった。

<分析対象集団(d) ESAによる治療に不応、不耐容又は不適格な環状鉄芽球陽性患者>

分析不能と判断されたため、製造販売業者及び公的分析共に分析を実施しなかった。

4.1.3 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

<分析対象集団(a) ESAによる治療歴のない環状鉄芽球陽性患者>

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	0.85	23,170,618	27,139,992
bダルベポエチンアルファの薬価の変更	最新薬価[2025年6月時点]	0.85	23,280,337	27,268,507

<分析対象集団(b) ESAによる治療歴のない環状鉄芽球陰性患者>

表4-1-3 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		増分費用(円)
	製造販売業者の基本分析の結果	16,375,094
a 治療継続率のデータの変更	データを環状鉄芽球陰性集団におけるルスパテルセプト、比較対照統合群のものに変更	13,947,845
b ダルベポエチンアルファの薬価の変更	最新薬価[2025年6月時点]	16,523,979
a+b		14,089,839

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

該当なし

4.2 再分析における感度分析の結果

治療継続率、薬価を変更した再分析における分析対象集団(a)、及び(b)の一元感度分析の結果を、それぞれ表4-2-1、及び表4-2-2に示す。変動範囲は製造販売業者の設定に従っている。分析対象集団(c)においては企業分析の結果と同一のため、本報告書には記載しない。分析対象集団(d)に関しては分析不能であったため、一元感度分析を実施しなかった。

表4-2-1 分析対象集団(a)における一元論的感度分析の結果

基本分析のICER(円/QALY)	パラメータの範囲		設定の根拠	ICERの範囲	
27,268,507					
パラメータ	下限	上限		下限	上限
レスポンス率(比較対照技術)	21.8%	37.3%	製造販売業者設定(95% CI)	¥23,030,291	¥34,364,986
レスポンス率(評価対象技術)	57.2%	73.2%	製造販売業者設定(95% CI)	¥31,787,639	¥24,529,374
健康状態別QOL値：TI状態	■	■	製造販売業者設定(+/- 20%と仮定)	¥28,775,417	¥22,742,740
割引率	0%	4%	製造販売業者設定(分析ガイドライン)	¥24,363,951	¥30,346,060
体重	■	■	製造販売業者設定(95% CI)	¥24,934,353	¥29,597,442
年齢	■	■	製造販売業者設定(95% CI)	¥24,716,068	¥28,423,504
ルスパテルセプトの用量: 1.75 mg/kg	■	■	製造販売業者設定(95% CI)	¥26,501,396	¥28,051,565
ルスパテルセプトの用量: 1.0 mg/kg	■	■	製造販売業者設定(95% CI)	¥27,982,467	¥26,522,851
高リスクMDS状態への移行率	■	■	製造販売業者設定(95% CI)	¥26,833,456	¥27,709,198
男性割合	■	■	製造販売業者設定(95% CI)	¥27,016,312	¥27,646,360

表4-2-2 分析対象集団(b)における一元論的感度分析の結果

基本分析の増分費用(円)	パラメータの範囲		設定の根拠	増分費用の範囲	
14,089,839					
パラメータ	下限	上限		下限	上限
レスポンス率	38.7%	58.3%	製造販売業者設定(95% CI)	¥12,580,379	¥15,608,285
体重	■	■	製造販売業者設定(95% CI)	¥12,801,620	¥15,375,083
ルスパテルセプトの用量: 1.75 mg/kg	■	■	製造販売業者設定(95% CI)	¥13,665,283	¥14,524,529
ルスパテルセプトの用量: 1.0 mg/kg	■	■	製造販売業者設定(95% CI)	¥14,486,623	¥13,676,528
割引率	0%	4%	製造販売業者設定(分析ガイドライン)	¥14,506,565	¥13,708,696
高リスクMDS状態への移行率	■	■	製造販売業者設定(95% CI)	¥14,150,160	¥14,030,150
ルスパテルセプトの用量: 1.33 mg/kg	■	■	製造販売業者設定(95% CI)	¥14,129,147	¥14,046,352
AML状態への移行率	■	■	製造販売業者設定(95% CI)	¥14,129,637	¥14,050,317
年齢	■	■	製造販売業者設定(95% CI)	¥14,105,399	¥14,047,662
男性割合	■	■	製造販売業者設定(95% CI)	¥14,095,269	¥14,082,745

4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果

該当なし

4.4 分析結果の解釈

ルスパテルセプトの費用対効果評価に関するレビュー及び再分析の結果の解釈を、表4-4-1~表4-4-4の通り要約する。

表4-4-1 分析対象集団(a)の分析結果の解釈

分析対象集団	貧血を伴う低リスク*骨髓異形成症候群を有する以下の患者をそれぞれ分析対象集団とする(5番染色体長腕の欠損を伴う5q-症候群患者を除く)。 赤血球造血刺激因子製剤による治療歴がない環状鉄芽球陽性患者 *IPSS-Rによるリスク分類のVery low、Low又はIntermediate
比較対照技術	ダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含むBSC(評価対象技術：ルスパテルセプト±赤血球輸血を含むBSC)
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	再分析における基本分析の結果から、ICER は27,268,507円/QALYであることが示された。

表4-4-2 分析対象集団(b)の分析結果の解釈

分析対象集団	貧血を伴う低リスク*骨髓異形成症候群を有する以下の患者をそれぞれ分析対象集団とする(5番染色体長腕の欠損を伴う5q-症候群患者を除く)。 赤血球造血刺激因子製剤による治療歴がない環状鉄芽球陰性患者 *IPSS-Rによるリスク分類のVery low、Low又はIntermediate
比較対照技術	ダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含むBSC(評価対象技術：ルスパテルセプト±赤血球輸血を含むBSC)
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	費用最小化分析による再分析の結果、ルスパテルセプトは比較対照技術と比較して14,089,839円の費用増加となることが示された。

(群患者を除く)

分析対象集団	赤血球造血刺激因子製剤による治療に不応、不耐容又は不適格な環状鉄芽球陽性患者 *IPSS-Rによるリスク分類のVery low、Low又はIntermediate
比較対照技術	赤血球輸血を含むBSC(評価対象技術：ルスパテルセプト±赤血球輸血を含むBSC)
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	基本分析の結果から、ICERは41,138,889円/QALYであることが示された。

群患者を除く)。

分析対象集団	赤血球造血刺激因子製剤による治療に不応、不耐容又は不適格な環状鉄芽球陰性患者 *IPSS-Rによるリスク分類のVery low、Low又はIntermediate
比較対照技術	赤血球輸血を含むBSC(評価対象技術：ルスパテルセプト±赤血球輸血を含むBSC)
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(臨床試験などのデータが存在しないため評価できず、分析不能)
そのように判断した理由	追加的有用性評価及び費用対効果評価に利用可能なルスパテルセプトの臨床データが存在しないと考えられたため、分析不能と判断した。

4.5 価格調整率の重み

製造販売業者は分析対象集団割合の算出に際して、血液内科医及び一般内科医を対象としたオンライン調査結果とダルベポエチンアルファの有効性を評価した国際共同第II相試験の患者割合データを用いた[29]。その結果、各分析対象集団の患者割合を、表4-5のように推計した。

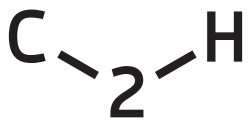
表4-5 製造販売業者による患者割合の推計結果

分析対象集団	患者割合
赤血球造血刺激因子製剤による治療歴がない環状鉄芽球陽性患者	14.3%
赤血球造血刺激因子製剤による治療歴がない環状鉄芽球陰性患者	56.1%
赤血球造血刺激因子製剤による治療に不応、不耐容又は不適格な環状鉄芽球陽性患者	7.0%
赤血球造血刺激因子製剤による治療に不応、不耐容又は不適格な環状鉄芽球陰性患者	22.6%

製造販売業者が赤血球造血刺激因子製剤による治療歴がない患者(分析対象集団(a)+(b))と赤血球造血刺激因子製剤による治療に不応、不耐容又は不適格な患者(分析対象集団(c)+(d))の割合の算出に用いた国際共同第II相試験は、ダルベポエチンアルファの臨床試験であり、ルスパテルセプトの臨床試験ではないことから、分析対象集団の割合設定に、適当なエビデンスとは言えない可能性があった。

また、製造販売業者が実施したオンライン調査については、対象施設やその規模が不明であり、当該データが分析対象集団の割合設定に適当かどうかを十分に判断することは困難であった。そこで、公的分析では、文献調査を実施し、MDS患者の患者特性について検討を行った研究として、成人白血病治療共同研究機構が主導する観察研究(JALSG-CS-11)を特定した[46]。本研究(JALSG-CS-11)では、IPSS-Rによるリスク分類のVery low、Low又はIntermediateであったMDS患者1,574例(Very low: 197例、Low: 777例、Intermediate: 600例)を含む研究参加者のうち、WHO基準で定義した環状鉄芽球を伴う不応性貧血であった患者は87例(IPSS-Rによるリスク分類のVery low、Low又はIntermediateであったMDS患者のうち最大でも5.1%)であったことが示されている[46]。この報告を考慮すると、製造販売業者が設定した環状鉄芽球陽性患者の割合21.3%(14.3%+7.0%)は高く推計されている可能性を否定することができない。一方で、ルスパテルセプトの添付文書では、「臨床試験に組み入れられた患者の病型、貧血の状態等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。」とされており、臨床試験において、より多くのデータが蓄積されている環状鉄芽球陽性患者に対して、ルスパテルセプトが優先的に投与される可能性も踏まえる必要があると考えられた。これらの点を考慮すると、JALSG-CS-11の報告を、そのまま分析対象集団である(ルスパテルセプトの投与が想定される)「貧血を伴う低リスクMDS患者」に適用することの妥当性については、さらなる検討が必要であると考えられた。

以上の様に、製造販売業者の患者割合の推計方法には大きな課題があると考えられたが、赤血球造血刺激因子製剤の治療歴や治療反応、環状鉄芽球陽性陰性等の情報を有するデータソースが限られている



こともふまえ、製造販売業者の設定を受け入れた。ただし、今後は日本におけるリアルワールドデータ等を含めたさらなるデータの蓄積や検討が必要である。

5. 参考文献

- [1] ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社. レプロジルに関する費用対効果評価 [第1.0版]. 2025.
- [2] Natioanl Institute for Health Care Excellence. [TA844] Luspatercept for treating anaemia caused by myelodysplastic syndromes (terminated appraisal) 2022 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta844>].
- [3] Haute Autorité de Santé. REBLOZYL (luspatercept) (syndrome myélodysplasique - SMD) 2021 [Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3281443/en/reblozyl-luspatercept-syndrome-myelodysplasique-smd].
- [4] Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A23-44] Luspatercept (myelodysplastic syndrome) – Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V 2023 [Available from: <https://www.iqwig.de/en/projects/a23-44.html>].
- [5] Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A24-50] Luspatercept (myelodysplastic syndromes) – Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V 2024 [Available from: <https://www.iqwig.de/en/projects/a24-50.html>].
- [6] Canada’s Drug Agency. luspatercept 2021 [Available from: <https://www.cda-amc.ca/luspatercept-0>].
- [7] The Institute for Clinical and Economic Review. Imetelstat for Anemia in Myelodysplastic Syndrome: Effectiveness and Value 2024 [Available from: <https://icer.org/news-insights/press-releases/institute-for-clinical-and-economic-review-publishes-final-evidence-report-on-treatment-for-anemia-in-myelodysplastic-syndrome/>].
- [8] Platzbecker U, Della Porta MG, Santini V, Zeidan AM, Komrokji RS, Shortt J, et al. Efficacy and safety of luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naïve, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): interim analysis of a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2023;402(10399):373-85.
- [9] Della Porta MG, Garcia-Manero G, Santini V, Zeidan AM, Komrokji RS, Shortt J, et al. Luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naïve, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): primary analysis of a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet Haematology*. 2024;11(9):e646-e58.
- [10] Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, Santini V, et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(2):140-51.
- [11] Oliva EN, Platzbecker U, Garcia-Manero G, Mufti GJ, Santini V, Sekeres MA, et al. Health-Relat-

-
- ed Quality of Life Outcomes in Patients with Myelodysplastic Syndromes with Ring Sideroblasts Treated with Luspatercept in the MEDALIST Phase 3 Trial. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;11(1):22.
- [12] Germing U, Fenaux P, Platzbecker U, Buckstein R, Santini V, Diez-Campelo M, et al. Improved benefit of continuing luspatercept therapy: sub-analysis of patients with lower-risk MDS in the MEDALIST study. *Annals of Hematology*. 2023;102(2):311-21.
- [13] Platzbecker U, Germing U, Gotze KS, Kiewe P, Mayer K, Chromik J, et al. Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study. *Lancet Oncology*. 2017;18(10):1338-47.
- [14] Platzbecker U, Gotze KS, Kiewe P, Germing U, Mayer K, Radsak M, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Luspatercept for Anemia Treatment in Patients With Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes: The Phase II PACE-MDS Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(33):3800-7.
- [15] Kosugi H, Fujisaki T, Iwasaki H, Shinagawa A, Iida H, Jo T, et al. A phase 2 clinical trial of luspatercept in non-transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. *International Journal of Hematology*. 2025;121(1):68-78.
- [16] 国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター. 中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン 2024年版. 2024.
- [17] Moyo V, Lefebvre P, Duh MS, Yektashenas B, Mundle S. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes: a meta-analysis. *Ann Hematol*. 2008;87(7):527-36.
- [18] Ak MA, Sahip B, Geduk A, Ucar MA, Kale H, Hacibekiroglu T, et al. The Clinical Efficacy of Epoetin Alfa and Darbepoetin Alfa in Patients with Low-Risk or Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndrome: Retrospective Multi-center Real-Life Study. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2022;38(2):299-308.
- [19] Aslaner Ak M, Geduk A, Acar IH, Polat MG, Sunu C, Bolaman AZ, et al. Long-Term Efficacy of Erythropoiesis-Stimulating Agents in Patients with Low-Risk or Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndrome: Multicenter Real-Life Data. *Turk J Haematol*. 2023;40(2):92-100.
- [20] Fenaux P, Ades L. How we treat lower-risk myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2013;121(21):4280-6.
- [21] Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglino E, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis

-
- for clinical decision making. *J Clin Oncol*. 2005;23(30):7594-603.
- [22] Platzbecker U, Santini V, Komrokji RS, Zeidan AM, Garcia-Manero G, Buckstein R, et al. Long-term utilization and benefit of luspatercept in transfusion-dependent, erythropoiesis-stimulating agent-refractory or -intolerant patients with lower-risk myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts. *Leukemia*. 2023;37(11):2314-8.
- [23] 医薬局医薬品審査管理課. 審議結果報告書(レプロジル皮下注用25mg、同皮下注用75mg) 2023 [Available from: https://www.pmda.go.jp/drugs/2024/P20240112001/670605000_30600AMX00021_A100_1.pdf].
- [24] Groupe Francophone des Myelodysplasies. Study Evaluating Combination of Luspatercept in LR-MDS Without RS Having Failed or Being Ineligible to ESA 2025 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05181735?term=NCT05181735&rank=1>].
- [25] 日本血液学会. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2023年版 第3版2023.
- [26] Pan F, Peng S, Fleurence R, Linnehan JE, Knopf K, Kim E. Economic analysis of decitabine versus best supportive care in the treatment of intermediate- and high-risk myelodysplastic syndromes from a US payer perspective. *Clin Ther*. 2010;32(14):2444-56.
- [27] Gidwani R, Khan ZM, Fenaux P, Beach CL, Pashos CL. A cost-effectiveness analysis of using azacitidine vs. decitabine in treating patients with myelodysplastic syndromes. *J Med Econ*. 2012;15(1):145-54.
- [28] ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社. レプロジル 皮下注用25mg/75mg 添付文書 2024 [Available from: <https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00071222.pdf>].
- [29] 協和キリン株式会社. ネスブ注射液5 μ g/10 μ g/15 μ g/20 μ g/30 μ g/40 μ g/60 μ g/120 μ g/180 μ g プラシリンジ 添付文書 2020 [Available from: <https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00062562.pdf>].
- [30] Hagiwara Y, Shirowa T, Taira N, Kawahara T, Konomura K, Noto S, et al. Mapping EORTC QLQ-C30 and FACT-G onto EQ-5D-5L index for patients with cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2020;18(1):354.
- [31] Szende A, Schaefer C, Goss TF, Heptinstall K, Knight R, Lubbert M, et al. Valuation of transfusion-free living in MDS: results of health utility interviews with patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:81.
- [32] Stanworth SJ, Killick S, McQuilten ZK, Karakantza M, Weinkove R, Smethurst H, et al. Red cell transfusion in outpatients with myelodysplastic syndromes: a feasibility and exploratory randomised trial. *Br J Haematol*. 2020;189(2):279-90.
- [33] Stojkov I, Conrads-Frank A, Rochau U, Arvandi M, Koinig KA, Schomaker M, et al. Determinants

-
- of low health-related quality of life in patients with myelodysplastic syndromes: EUMDS Registry study. *Blood Adv.* 2023;7(12):2772-83.
- [34] Stauder R, Yu G, Koinig KA, Bagguley T, Fenaux P, Symeonidis A, et al. Health-related quality of life in lower-risk MDS patients compared with age- and sex-matched reference populations: a European LeukemiaNet study. *Leukemia.* 2018;32(6):1380-92.
- [35] Buckstein R, Chodirker L, Mozessohn L, Yee KWL, Geddes M, Zhu N, et al. A natural history of lower-risk myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts: an analysis of the MDS-CAN registry. *Leuk Lymphoma.* 2022;63(13):3165-74.
- [36] Stauder R, Lambert J, Desruol-Allardin S, Savre I, Gaugler L, Stojkov I, et al. Patient-reported outcome measures in studies of myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia: Literature review and landscape analysis. *Eur J Haematol.* 2020;104(5):476-87.
- [37] Forsythe A, Brandt PS, Dolph M, Patel S, Rabe APJ, Tremblay G. Systematic review of health state utility values for acute myeloid leukemia. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2018;10:83-92.
- [38] Dalziel K, Round A, Garside R, Stein K. Cost effectiveness of imatinib compared with interferon-alpha or hydroxycarbamide for first-line treatment of chronic myeloid leukaemia. *Pharmacoeconomics.* 2005;23(5):515-26.
- [39] Patel BB, Mohamed AN, Schiffer CA. "Acute myelogenous leukemia like" translocations in CML blast crisis: two new cases of inv(16)/t(16;16) and a review of the literature. *Leuk Res.* 2006;30(2):225-32.
- [40] Uyl-de Groot CA, Lowenberg B, Vellenga E, Suciu S, Willemze R, Rutten FF. Cost-effectiveness and quality-of-life assessment of GM-CSF as an adjunct to intensive remission induction chemotherapy in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Br J Haematol.* 1998;100(4):629-36.
- [41] Kornblith AB, Herndon JE, 2nd, Silverman LR, Demakos EP, Odchimar-Reissig R, Holland JF, et al. Impact of azacytidine on the quality of life of patients with myelodysplastic syndrome treated in a randomized phase III trial: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol.* 2002;20(10):2441-52.
- [42] Crespo C, Moreno E, Sierra J, Serip S, Rubio M. Cost-effectiveness analysis of azacitidine in the treatment of high-risk myelodysplastic syndromes in Spain. *Health Econ Rev.* 2013;3(1):28.
- [43] Alibhai SM, Leach M, Kermalli H, Gupta V, Kowgier ME, Tomlinson GA, et al. The impact of acute myeloid leukemia and its treatment on quality of life and functional status in older adults. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007;64(1):19-30.
- [44] 国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター. Expedium Verse Fenestrated Screwシステム

ムに関する公的分析の結果. 2023.

[45] ノバルティス ファーマ株式会社. [キムリア点滴静注]に関する費用対効果評価[第1.1版]. 2020.

[46] Usuki K, Ohtake S, Honda S, Matsuda M, Wakita A, Nawa Y, et al. Real-world data of MDS and CMML in Japan: results of JALSG clinical observational study-11 (JALSG-CS-11). *Int J Hematol.* 2024;119(2):130-45.

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。

