

Cost-effectiveness evaluation of elranatamab for patients with relapsed or refractory multiple myeloma

Kimiko Honda¹⁾, Manami Takai²⁾, Kaori Fujito³⁾, Mari Makishi³⁾,
Tetsuya Iwamoto²⁾, Yoko Akune¹⁾, Takeru Shiroyiwa²⁾,
Rei Goto^{1,4)}, Takashi Fukuda²⁾

¹⁾ Graduate School of Health Management, Keio University

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

³⁾ Health Technology Assessment Unit, Department of Preventive Medicine and Public Health, Keio University School of Medicine

⁴⁾ Graduate School of Business Administration, Keio University

National Institute of Public Health (NIPH)

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

再発又は難治性多発性骨髄腫患者に 対するエルラナタマブの費用対効果 評価

本多 貴実子¹⁾, 高井 まなみ²⁾, 藤戸 香理³⁾, 眞喜志 まり³⁾,
岩本 哲哉²⁾, 阿久根 陽子¹⁾, 白岩 健²⁾, 後藤 励^{1,4)},
福田 敬²⁾

¹⁾ 慶應義塾大学大学院 健康マネジメント研究科

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⁾ 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

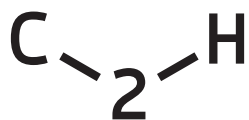
⁴⁾ 慶應義塾大学大学院 経営管理研究科

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	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	13
1.3 公的分析における参考事項	13
2. 追加的有用性の評価	17
2.1 公的分析におけるシステマティックレビュー	17
2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション	17
2.1.2 実施の流れ	17
2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準	18
2.1.4 使用したデータベース	18
2.1.5 使用した検索式	19
2.1.6 検索結果	25
2.1.7 臨床試験の概要	27
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	34
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	34
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	34
【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】	35
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	35
2.3.1 製造販売業者による追加的有用性評価	35
2.3.2 公的分析によるレビュー結果	35
2.4 追加的有用性に関する評価	37
【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】	38
3. 費用対効果の評価	39
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	39
3.1.1 EPdと比較した費用効果分析の概要	39
3.1.2 EPdと比較した費用効果分析に対する見解	41
3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無	45
3.3 実施が必要な再分析の概要	45
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)	45



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)	45
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	45
3.4.1 エルラナタマブの投与期間の長期推計について	45
【具体的な再分析の内容】	45
3.4.2 IVIGの投与について	47
【具体的な再分析の内容】	47
4. 分析結果	48
4.1 再分析における基本分析の結果	48
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	48
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	48
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	48
4.2 再分析における感度分析の結果	50
4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果	50
4.3.1 公的分析によるシナリオ分析	50
4.3.2 専門組織の指示に基づくシナリオ分析	51
4.4 分析結果の解釈	51
4.5 価格調整率の重み	51
5. 参考文献	52

Abstract

The Academic Technology Assessment Group (ATAG) reviewed a report by the manufacturer (Pfizer Japan Inc.) on the additional benefits and cost-effectiveness of elranatamab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. This report summarizes the ATAG review and reanalysis. The target population was patients with relapsed or refractory multiple myeloma who had received at least three prior therapies, including an immunomodulatory drug, a proteasome inhibitor, and an anti-CD38 monoclonal antibody, with no prior exposure to B-cell maturation antigen-directed therapies. The comparator was elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone (EPd).

The manufacturer conducted a systematic review (SR) to assess the additional benefits of elranatamab in the target population and found no randomized controlled trials (RCTs) directly comparing elranatamab and EPd. Instead, the pivotal single-arm trial of elranatamab (MagnetisMM-3) and non-RCTs including EPd among physician's choice of treatment (PCT) were identified. The manufacturer regarded the target population in the observational study of PCT (LocoMMotion) as the population demonstrating the efficacy of EPd. The manufacturer conducted an unanchored matching-adjusted indirect comparison (MAIC) using individual patient data from the MagnetisMM-3 trial and aggregate data from the LocoMMotion study. Elranatamab significantly prolonged overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) compared with EPd according to the results of this indirect comparison. The manufacturer concluded that elranatamab provides additional benefits compared with EPd. The ATAG independently conducted the SR. The ATAG identified an RCT comparing EPd and pomalidomide plus dexamethasone and observational EPd studies in addition to the MagnetisMM-3 trial. The ATAG noted concerns about substituting PCT outcomes for EPd efficacy because the comparator in the framework of analysis was EPd. However, the ATAG accepted the unanchored MAIC-based findings of the manufacturer and considered elranatamab as providing additional benefits compared with EPd for the target population given the limited and fragmented evidence available and the difficulty of conducting alternative reanalyses. Thus, the ATAG examined the analysis provided by the manufacturer as the cost-effectiveness analysis was appropriate.

The manufacturer built a partitioned survival model with three health states—progression-free, progressed disease, and death—using quality-adjusted life year (QALY) as the outcome and EPd as the comparator for the economic evaluation. EPd parameterization, including OS and PFS, relied on the LocoMMotion data. The ATAG conducted a reanalysis owing to the several challenges identified in the analysis by the manufacturer. First, the manufacturer estimated the time to discontinuation of elranatamab using the median treatment duration in the MagnetisMM-3 trial using a constant hazard model. However, this approach diverged from the observed treatment duration and was inconsistent with the PFS curve. The ATAG evaluated alternative parametric curves and selected a log-normal distribution based on a visual inspection of model fit, the Akaike information criterion, the Bayesian information criterion, and consistency with follow-up data from the MagnetisMM-3 trial. Second, the manufacturer did not consider intravenous immunoglobulin (IVIG) use, despite hypogammaglobulinemia being a clinically important adverse outcome of elranatamab therapy. The ATAG incorporated IVIG use through assuming that 43.1% of patients treated with elranatamab received IVIG, consistent with the MagnetisMM-3 trial results, and added the costs of IVIG.

The reanalysis of the ATAG showed that elranatamab led to an incremental effectiveness of 1.77 QALYs and an incremental cost of JPY 11,352,276 compared with EPd, resulting in an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of JPY 6,419,472 per QALY. In conclusion, for patients with relapsed or refractory multiple myeloma, the results by the ATAG suggested that the ICER for elranatamab compared to EPd was likely to belong to the interval between JPY 2 and 7.5 million per QALY from the perspective of public healthcare payer in Japan.

Keywords: elranatamab, relapsed or refractory multiple myeloma, cost-effectiveness analysis, health technology assessment

抄録

公的分析は、エルラナタマブの製造販売業者(ファイザー株式会社)より提出された、再発又は難治性多発性骨髄腫(RRMM)に対するエルラナタマブの追加的有用性、および経済評価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。分析対象集団は免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤および抗CD38モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも3つの標準的な治療が無効または治療後に再発したB細胞成熟抗原を標的とした治療による治療歴のない多発性骨髄腫患者である。比較対照技術はエロツズマブ+ポマリドミド+デキサメタゾン(EPd)、評価対象技術はエルラナタマブであった。

追加的有用性の評価に際して、製造販売業者がシステマティックレビュー(SR)を実施した結果、エルラナタマブとEPdを直接比較したランダム化比較試験(RCT)は特定されず、エルラナタマブのピボタル試験(MagnetisMM-3試験)と医師の選択した治療(PCT)の一部としてEPdを含む非RCT研究が特定された。製造販売業者は、PCTの観察研究(LocoMMotion試験)の対象集団をEPdの有効性を示す集団とみなし、MagnetisMM-3試験とLocoMMotion試験の結果を用いてマッチング調整された間接比較を実施した。その結果、エルラナタマブ群で全生存期間、無増悪生存期間の有意な延長が認められたことから、製造販売業者はエルラナタマブがEPdに対して追加的有用性を有すると判断した。公的分析は、独自に実施したSRの結果、MagnetisMM-3試験に加えてEPdとPdを比較したRCTとEPdの観察研究を特定した。分析枠組みでは比較対照技術をEPdと設定していることから、公的分析はEPdの有効性をPCTの観察研究の結果で代替することには課題があると考えた。しかしながら、現時点で利用可能なエビデンスが限られており、代替の再分析も困難であることから、製造販売業者が実施したMagnetisMM-3試験とLocoMMotion試験の間接比較の結果により追加的有用性を有すると判断した。したがって、費用効果分析を実施することが妥当であり、公的分析は製造販売業者から提出された分析内容を精査した。

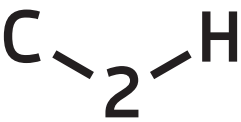
製造販売業者は、RRMMにおけるエルラナタマブの費用対効果評価においてProgression Free、Progressed、Deathの3つの健康状態を考慮したPartitioned survival modelを構築し、EPdを比較対照技術、質調整生存年(QALY)をアウトカムとする費用効果分析を実施した。ただし、分析対象集団に対するEPdのエビデンスは限定的だったため、EPdの全生存期間、無増悪生存期間を含むパラメータに関しては、LocoMMotion試験のデータが使用された。公的分析は、製造販売業者が実施した分析にいくつかの課題があることを理由に再分析を実施した。エルラナタマブの投与期間について製造販売業者は、MagnetisMM-3試験における中央値を用いて指数分布に基づく長期の推計を行ったが、MagnetisMM-3試験の観察値やPFSと乖離していた。公的分析は、パラメトリック分布を検討し、最も当てはまりがよくMagnetisMM-3試験における観察値とよく一致した対数正規分布を用いてエルラナタマブの投与期間を推計した。静注用免疫グロブリン製剤(IVIG)について製造販売業者は、エルラナタマブ投与に伴う重大な副作用の一つである低γグロブリン血症を考慮せず、IVIG投与にかかる費用も計上していなかった。公的分析では、MagnetisMM-3試験に基づきエルラナタマブ群の43.1%にIVIGを投与するとして再分析を行った。

公的分析による再分析の結果、エルラナタマブはEPdと比較して1.77QALYsの増分効果と11,352,276円の増分費用が生じ、増分費用効果比(ICER)は6,419,472円/QALYであった。以上より、本邦における公的医療の立場において、EPdに対するエルラナタマブのICERは、「200万円/QALY以上750万円/QALY未満」の区間に所属する可能性が高いことが示唆された。

キーワード：エルラナタマブ, 多発性骨髄腫, 費用効果分析, 医療技術評価

略語表

略語	正式表記
AE	Adverse Event
AIC	Akaike Information Criterion
ASMR	Amelioration du Service Médical Rendu
BCMA	B-cell Maturation Antigen
BIC	Bayesian Information Criterion
BICR	Blinded Independent Central Review
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAR-T	Chimeric Antigen Receptor T-cell
CDA-AMC	Canada's Drug Agency-L'Agence des médicaments du Canada
CI	Confidence Interval
CMRG	Cancer Medicines Regulation Group
CNS	Central Nervous System
CR	Complete Response
CRR	Complete Response Rate
CRS	Cytokine Release Syndrome
DOCR	Duration of Complete Response
DOR	Duration of Response
EAG	External Assessment Group
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EHR	Electronic Health Record
EQ-5D-5L	EuroQol 5-Dimension 5-Level
ESC	Economics Sub Committee
HAS	Haute Autorité de Santé
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HR	Hazard Ratio
ICANS	Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
米国ICER	Institute for Clinical and Economic Review
IMiD	Immunomodulatory drug
IMWG	International Myeloma Working Group
IPD	Individual Patient Data
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISS	International Staging System
IVIG	Intravenous Immunoglobulin
KM	Kaplan-Meier
mAb	monoclonal antibody
MAIC	Matching Adjusted Indirect Comparison
MM	Multiple Myeloma
MRD	Minimal Residual Disease
MRDR	Myeloma and Related Diseases Registry
MSAC	Medical Services Advisory Committee
NCT	National Clinical Trial
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ORR	Objective Response Rate
OS	Overall Survival
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBS	Pharmaceutical Benefits Scheme
PCT	Physician's Choice of Treatment
PD	Progressive Disease
PFS	Progression-Free Survival
PI	Proteasome Inhibitor



略語	正式表記
POEMS	Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-protein, and Skin Changes
PR	Partial Response
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PS	Performance Status
QALY	Quality-Adjusted Life Year
QOL	Quality of Life
QW	Once Weekly
RCT	Randomized Controlled Trial
RDI	Relative Dose Intensity
RRMM	Relapsed or Refractory Multiple Myeloma
sCR	Stringent Complete Response
SD	Stable Disease
SMC	Scottish Medicines Agency
SMR	Service Médical Rendu
SOC	Standard of Care
SR	Systematic Review
TCE	Triple-Class Exposed
TCR	Triple-Class Refractory
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event
TTD	Time to treatment discontinuation
TTNT	Time to Next Treatment
TTR	Time to Response
VGPR	Very Good Partial Response

0. 分析枠組み

対象品目名は「エルラナタマブ(遺伝子組み換え)(エルレフィオ皮下注)」で、製造販売業者名はファイザー株式会社である。エルラナタマブは、再発又は難治性の多発性骨髄腫(標準的な治療が困難な場合に限る)の患者を対象とした治療薬であり、2024年5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。市場規模予測(ピーク時)は165億円で、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8月23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)	免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤および抗CD38モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも3つの標準的な治療が無効または治療後に再発したB細胞成熟抗原を標的とした治療による治療歴のない多発性骨髄腫患者
分析対象集団を設定した理由 (適宜記載)	- 臨床専門家への意見聴取等によると、イデカブタゲンビクルユーセルによるキメラ受容体T(CAR-T)細胞療法が実施可能であれば、治療実績が蓄積されつつあるなどの理由からエルラナタマブよりも優先されると考えられるため、イデカブタゲンビクルユーセルによる治療の対象となる集団については分析対象集団に含まれない。 - 再発・難治性多発性骨髄腫におけるイデカブタゲンビクルユーセルを使用する患者の割合は限定的と考えられることから、当該治療歴のある集団については除外する。
比較対照技術名	エロツズマブ+ボマリドミド+デキサメタゾン
比較対照技術を選定した理由	「造血器腫瘍診療ガイドライン2023年版」によると、免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤および抗CD38モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも3つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者に対する治療として様々な救援療法が提案されており、明確に推奨されたレジメンは存在しない。3剤併用療法の方が一般的に臨床的効果は高いが毒性も増強することがあり、前治療薬に対する抵抗性や個々の患者の状態を把握した上で治療レジメンを決定するとされている。 - レナリドミドとボルテゾミブの両者に抵抗性および抗CD38モノクローナル抗体製剤に抵抗性の再発・難治性多発性骨髄腫に対しては、ボマリドミド、カルフィルゾミブを含む併用療法が推奨されている。 - 臨床専門家への意見聴取等によると、ボマリドミド、カルフィルゾミブのいずれかを含む3剤併用療法のうち、エロツズマブ+ボマリドミド+デキサメタゾンが広く使用されており、かつ安価なレジメンである。
「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、イギリス、フランス、ドイツ、カナダ、オーストラリアの医療技術評価機関におけるエルラナタマブの評価結果を報告した。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比較した。諸外国の評価の概要と費用対効果評価の結果の有無を、表1-1-1、1-1-2に要約した。

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評価機関の費用対効果評価の詳細を要約し、製造販売業者の報告内容と比較した。

表1-1-1 主要国における評価の一覧表

国名	機関名	評価結果	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	- 条件付き推奨(Managed Access) - 評価ステータス:最終ガイダンス	左記に同じ[1]
	SMC	- 推奨 - 主要なICERの値:£106,996/QALY	- 条件付き推奨(具体的に:Interim acceptance) - 主要なICERの値:£106,996/QALY[2]
フランス	HAS	- SMR:Important - ASMR:V(absence) - 効率性評価:未実施	左記に同じ[3]
ドイツ	IQWiG	Added value not proven	左記に同じ[4]
カナダ	CDA-AMC	条件付き推奨(具体的に:償還条件については次ウェブサイトを参照:https://www.cadth.ca/elranatamab)	左記に同じ[5]
オーストラリア	PBAC	非推奨	左記に同じ[6]
米国	ICER	2025年1月17日時点で公表されていない。	2025年6月6日時点で公表されていない。

表1-1-2 各国における費用対効果評価実施の有無

国名	機関名	評価結果の有無	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	あり	左記に同じ
	SMC	あり	左記に同じ
フランス	HAS	なし	左記に同じ
カナダ	CDA-AMC	あり	左記に同じ
オーストラリア	PBAC	あり	左記に同じ
米国	ICER	なし	左記に同じ

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	https://www.nice.org.uk/guidance/ta102	
評価対象技術	エルラナタマブ(遺伝子組換え)	左記に同じ
評価結果	条件付き推奨	条件付き推奨(Managed Access)

条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	Managed Access（詳細については次のウェブサイト参照： https://www.nice.org.uk/guidance/ta1023 ）	成人の再発難治性多発性骨髄腫の治療の選択肢として、3ライン以上の治療(PI、IMiD及び抗CD38 mAbを含む)を受け、かつ直近の治療で病勢が進行した場合
評価対象疾患	(PI、IMiDおよび抗CD38 mAbを含む) 3ライン以上の前治療を受け、かつ、直近の治療に対して病勢進行が認められた成人における再発または難治性の多発性骨髄腫（原文: Relapsed and refractory multiple myeloma in adults, only after 3 or more lines of treatment (including an immunomodulatory drug, a proteasome inhibitor and an anti-CD38 antibody) when the multiple myeloma has progressed on the last treatment)	左記に同じ
使用方法(※)	1日目に12 mg、4日目に32 mgを1回皮下投与する。8日目以降は1回76 mgを1週間間隔で投与する。なお、24週間以上投与し、奏効が認められている場合は、投与間隔を2週間間隔とすること。	1日目に12mg、4日目に32mgのステップアップ投与を行い、その後2週目から24週目まで週1回76mgの全治療用量を投与する。その後、患者が奏効を示した場合、投与間隔を2週間ごとに変更する。2週間ごとのスケジュールで少なくとも24週間の治療を受け、奏効が維持された患者については、投与間隔は4週間ごとのスケジュールに移行する。
比較対照	ポマリドミド+デキサメタゾン	左記に同じ
主要な増分費用効果比の値	非公開	左記に同じ

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://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/elranatamab-elrexio-full-smc2669/	
評価対象技術	エルナタマブ(遺伝子組換え)	左記に同じ
評価結果	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	NA	継続的な評価と将来の再評価を前提に、暫定的に使用が認められる
評価対象疾患	PI、IMiDおよび抗CD38 mAbを含む3ライン以上の前治療を受け、かつ、直近の治療に対して病勢進行が認められた成人における再発または難治性の多発性骨髄腫（原文: Adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma, who have received at least three prior therapies, including an immunomodulatory agent, a proteasome inhibitor, and an anti-CD38 antibody and have demonstrated disease progression on the last therapy)	左記に同じ
使用方法(※)	1日目に12 mg、4日目に32 mgを1回皮下投与する。8日目以降は1回76 mgを1週間間隔で投与する。なお、24週間以上投与し、奏効が認められている場合は、投与間隔を2週間間隔とすること。	左記に同じ
比較対照	LocoMMotionに基づいた医師の選択した治療(バスケット)	左記に同じ
主要な増分費用効果比の値	£106,996/QALY	左記に同じ

表1-1-3-3 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	
評価結果のURLなど	https://www.cda-amc.ca/elranatamab	
評価対象技術	エルラナタマブ (遺伝子組換え)	左記に同じ
評価結果	条件付き推奨	左記に同じ
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	償還条件については次のウェブサイトを参照: https://www.cadth.ca/elranatamab	- 以下のすべての基準を満たす18歳以上の成人患者 - 多発性骨髄腫の診断が確認されている - 過去6か月以内に進行性疾患が記録されている - PI、IMiD及び抗CD38 mAbを含む少なくとも3ライン以上の前治療歴がある - BCMAを標的とした治療の既往がない - 直近の治療に対して難治性である - 良好な全身状態である - 活動性CNS病変を有する患者、MMの髄膜障害の徴候を示す患者、アミロイドーシス、POEMS症候群又は形質細胞性白血病を有する患者には投与を開始してはならない - 病勢進行や許容できない毒性のいずれかが発生した時点で中止すべきである - サイトカイン放出症候群及び神経毒性を含む重篤な反応を管理するための適切な医療資源と人員を有する治療センターにおいて、医療専門家により投与されるべきである - 価格の引き下げ - エルラナタマブ導入の実行可能性に対処しなければならない - エルラナタマブを投与し、有害事象を管理するために必要なインフラと資源を備えた専門治療センターを有する管轄区域の組織的実行可能性に対処しなければならない
評価対象疾患	PI、IMiDおよび抗CD38 mAbを含む3ライン以上の前治療を受け、かつ、直近の治療に対して病勢進行が認められた成人における再発または難治性の多発性骨髄腫 (原文: adult patients with relapsed or refractory (r/r) multiple myeloma (MM) who have received at least 3 prior lines of therapy, including a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent, and an anti-CD38 monoclonal antibody, and who have demonstrated disease progression on the last therapy)	左記に同じ
使用方法(※)	1日目に12 mg、4日目に32 mgを1回皮下投与する。8日目以降は1回76 mgを1週間間隔で投与する。なお、24週間以上投与し、奏効が認められている場合は、投与間隔を2週間間隔とすること。	左記に同じ
比較対照	- 現在償還されている併用療法のミックス (医師の選択した治療): Kd、KCd、Pd、PCdおよびCMRG研究に基づくその他のPI、IMiDおよび抗CD38 mAbの併用療法 - cilta-cel - SVd (シナリオ分析のみ)	左記に同じ
主要な増分費用効果比の値	- 医師の選択した治療との比較: \$73,938/QALY - cilta-celとの比較: 劣位 (dominated)	- 医師の選択した治療との比較: \$208,582/QALY - Cilta-celとの比較: - \$359,929(増分費用)、- 1.34QALYs(増分効果)

表1-1-3-4 オーストラリア(PBAC)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	オーストラリア	
機関名	PBAC	
評価結果のURLなど	https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2024-07/elranatamab-PSD-July-2024	
評価対象技術	エルラナタマブ	左記に同じ
評価結果	非推奨	左記に同じ
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	NA	左記に同じ
(評価対象疾患)	PI、IMiDおよび抗CD38 mAbを含む3ライン以上の前治療を受けた、成人における再発または難治性の多発性骨髄腫（原文：Adult patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) who have received at least 3 prior therapies including a proteasome inhibitor (PI), an immunomodulatory drug (IMiD) and an anti-CD38 monoclonal antibody (mAb)）	左記に同じ
使用方法(※)	1日目に12 mg、4日目に32 mgを1回皮下投与する。8日目以降は1回76 mgを1週間間隔で投与する。なお、24週間以上投与し、奏効が認められている場合は、投与間隔を2週間間隔とすること。	左記に同じ
比較対照	SOC (TCR MMに用いられる治療法のバスケット)	SOC[PBS10% dataset と the Australian & New Zealand Myeloma and Related Diseases Registry(MRDR)dataに基づく治療のバスケット]
主要な増分費用効果比の値	非公開	\$75,000 to < \$95,000/QALY

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おおむ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> [1]

- エルラナタマブは4次治療以降で使用されると考え、ポマリドミド+デキサメサゾン(Pd)、パノビノスタット+ボルテゾミブ+デキサメサゾン(PANO+BORT+DEX)、セリネクスル+デキサメサゾン(SEL+DEX)が比較対照技術であることに同意し、そのうちPdを主な比較対照技術とした。
- エルラナタマブの有効性は、MagnetisMM-3試験の追跡期間中央値28か月のデータに基づいて評価された。結果は有望ではあるもののデータが不十分で推定値にはかなりの不確実性があると指摘された。

- MagnetisMM-3試験には対照群が含まれていなかったため、製造販売業者はMM-003試験のPd群のデータとMagnetisMM-3試験のエルラナタマブのデータを間接的に比較するためにアンカーのないMAICを実施した。
- EAGは、Pdとの比較において、アンカーのないMAICで用いられた2つの臨床試験間の対象集団に違いがあることや、マッチングの際にサンプルサイズが大きく減少したことを指摘し、結果の解釈には留意が必要であると述べた。Committeeは多発性骨髄腫の試験で対照群がないことは異例と指摘し、RCTのデータが欠如しているため、有効性の比較推定には大きな不確実性があると結論付けた。
- エルラナタマブのPFS及びOSのモデリングに、製造販売業者は一般化ガンマ分布を採用した。製造販売業者のPFS及びOSは、外挿期間の初期段階で交差した。この問題を解決するため、製造販売業者はPFSを優先し、OSがPFSに収束するようにした。これにより、この時点以降、進行のリスクはなく、進行前の死亡のみが発生すると仮定された。EAGは、このアプローチは進行後期間や治療コストを過小評価し、QALYの増加を過大評価すると指摘した。EAGは、OSには製造販売業者と同じ一般化ガンマ分布を使用するが、PFSにはガンマ分布を使用する代替アプローチを提示した。このアプローチでは、PFSとOSの曲線が収束せず、進行後状態にある患者の割合が維持された。Committeeは、EAGが推奨するPFSのガンマ分布はやや悲観的かもしれないという臨床専門家の見解に留意しつつ、EAGのアプローチはPFSとOSの曲線の交差の問題を回避しており、進行後の健康状態を別個に想定しているためより妥当性が高いと考えた。
- IVIG投与について、製造販売業者は「予防的なIVIGがNHSで利用できない」という仮定をもとに、MagnetisMM-3試験よりも投与割合を少なく、費用を低く見積もっていた。EAGは、予防的なIVIG使用を想定しない場合、エルラナタマブを投与された患者は、MagnetisMM-3試験及び製造販売業者のモデルにおける患者よりも感染率が高くなる可能性があるとは指摘した。NHSがん医薬品基金の臨床責任者は、エルラナタマブの使用において予防的なIVIG使用がNHSで認められる可能性が高いと説明した。Committeeは、製造販売業者がIVIG使用を少なく見積もっている一方で感染率の増加や感染による費用と効果への影響をモデリングしておらず、さらに、MagnetisMM-3試験の追跡期間が短いためIVIGの使用量と投与期間が過小評価されている可能性があるとは指摘した。

<SMC> [2]

- SMCでは、LocoMMotion試験に基づく複数の治療法(バスケット)で構成されたPCTを比較対照として評価が行われた。
- エルラナタマブの有効性は、MagnetisMM-3試験のデータに基づいた。MagnetisMM-3試験は単群試験で、アンカーのないMAICには様々な課題がある。また、評価には追跡期間15か月時点のデータが使用されているが、これは分析期間(25年)よりはるかに短く、OS、PFSともに中央値に到達して

いない。

- エルラナタマブ群のOSとPFSの推計において、製造販売業者は一般化ガンマ分布をMagnetisMM-3試験データに当てはめた。その推定により、ある時点で生存患者よりも無増悪患者の方が多いという現実にはあり得ない結果が提示された。これに対処するため、製造販売業者はPFSの方がよりデータの信頼性が高いことに留意し、OSがPFSを下回ることはないと仮定した。しかし、エルラナタマブ投与患者がある時点から病勢進行しなくなるというモデルの臨床的妥当性は不確実であった。
- エルラナタマブ投与に伴うIVIGについて、製造販売業者はMagnetisMM-3試験における使用率をスコットランドの臨床ガイドラインで調整し、IVIGの使用率をわずか21.1%と見積もった。臨床専門家は、エルラナタマブを投与される患者の大多数がIVIGも投与されるとして、IVIGの使用率を約75%と予測した。

<CDA-AMC(旧CADTH)> [5]

- CDAでは、現在償還されている併用療法のミックス(PCT)、Cilta-cel、セリネクソル+ボルテゾミブ+デキサメタゾン(SEL+BORT+DEX)(シナリオ分析のみ)を比較対照として評価が行われた。
- エルラナタマブの有効性は、MagnetisMM-3試験のデータに基づいた。エルラナタマブと比較対照技術を直接比較した臨床試験データは存在せず、また頑健な長期の臨床データも不足しているため、比較は不確実性が高い。
- 製造販売業者は、ほぼすべての患者が2.5年より前にエルラナタマブを中止するが、無期限の治療効果が維持され、2.5年を超えて病勢進行を経験する患者はいないと仮定した。臨床専門家のフィードバックに基づくと、この試験データの外挿は非常に可能性が低く、おそらくエルラナタマブの治療費用を過小評価し治療効果を過大評価していると考えられる。
- 長期の有効性のデータがない中で、製造販売業者はMagnetisMM-3試験のPFSとOSの両方にワイブル分布を当てはめて外挿した。CDAは、PFSについて、製造販売業者が提出した曲線はいずれもOSと交差するか試験データとの当てはまりも良くないため表面的妥当性を満たさないと判断した。そのため、TTDの生存率にハザード比0.7を適用してPFS曲線を作成した。
- エルラナタマブのTTDについて、製造販売業者は、治療中止率が時間とともに一定であると仮定して、MagnetisMM-3試験のエルラナタマブの治療期間中央値(5.55か月)に基づき指数分布を仮定した。CDAは、中央値の使用はデータのゆがみを無視するものであり、OSやPFSと異なる方法でTTDを外挿する臨床的又は方法論上の根拠はなく、試験データを表していないTTD曲線を作成したと考えた。CDAの基本分析では、TTDを外挿する際にガンマ分布を仮定した。さらに、製造販売業者は治療中止と病勢進行の間に相関がないと仮定しているが、これは病勢進行が中止の最も多い理由であるという臨床データと矛盾していると指摘した。

- CDAの基本分析では、PCTと比較して、エルラナタマブが\$50,000/QALYの閾値において費用対効果が高いとみなされるには、72%の価格引き下げが必要であることが示唆された。

<PBAC> [6]

- PBACでは、SOC[PBS10% datasetとthe Australian & New Zealand Myeloma and Related Diseases Registry (MRDR) dataに基づく治療のバスケット]を比較対照として評価が行われた。
- PBACは、エルラナタマブの有効性が単群試験から得られたもので、そのデータは追跡期間中央値が15か月と不十分であり、打ち切りが多く、追跡期間後半のat risk集団の患者数が少ないことを指摘した。
- 外部対照群の患者は、米国の2つのEHRデータベース(COTA及びFlatiron Health)から抽出された。PBACは、MagnetisMM-3試験とCOTA及びFlatiron Healthの患者間で、ベースラインの人口統計学的特徴と臨床的特徴に複数の相違点があり、これらは臨床的に重要で遷移に影響する可能性が高いことを指摘した。
- 製造販売業者は、PFS、OS、TTDの外挿にすべてワイブル分布を当てはめた。PFSがOSを上回らないようにした結果、35か月以降はPFSとOSが収束し、すべての患者が病勢進行を経験することなく死亡する設定となった。ESCは、OSが生存に対する効果を示唆していることを認めたが、27か月以降のデータについては、at risk集団の患者割合が減少していることから不確実性が高いと指摘した。
- PBACは、エルラナタマブは有効である可能性が高いものの、間接比較における推移性と適用可能性の重大な問題により、その効果の大きさは不確実性が高いと指摘した。それに伴い、経済モデルも非常に不確実性が高いと判断した。

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

2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション

公的分析はエルラナタマブの追加的有用性を検討するために、表2-1-1-1に示すリサーチクエスションに基づくRCTのシステマティックレビューを実施した。

加えて、エルラナタマブの主要な臨床試験は単群試験であることを考慮し、表2-1-1-2に示すリサーチクエスションに基づく非RCTのシステマティックレビューも併せて実施した。RCT、非 RCTにおける検索期間は文献検索実施日までの全期間とした。

表2-1-1-1 公的分析によるRCTの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	再発・難治性の多発性骨髄腫患者(TCE又はTCR患者を含む)
介入	エルラナタマブ
比較対照	エロツズマブ+ボマリドミド+デキサメタゾン(EPd)
アウトカム	指定なし
研究デザイン	RCT
文献検索期間	2025年3月4日までの全期間

表2-1-1-2 公的分析による非RCTの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	再発・難治性の多発性骨髄腫患者(TCE又はTCR患者を含む)
介入	エルラナタマブ
比較対照	EPd
アウトカム	指定なし
研究デザイン	単群、又は非無作為化試験
文献検索期間	2025年3月4日までの全期間

2.1.2 実施の流れ

エルラナタマブの追加的有用性の評価にあたり、医学情報サービス・文献検索の専門家がリサーチクエスションに基づいて検索式を構築し、所定のデータベースを用いた検索を実施した。検索は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文献及びRCT・非RCTを特定する作業から成り、2名の独立したレビューアーにより盲検下で実施された。文献の採否は事前に設定した適格基準(表2-1-3-1、表2-1-3-2)にしたがって判定した。文献の採否において生じたレビューアー間の判定結果の不一致等は、両者の協議及び第三者の評価により解消された。最後に特定された試験の概要を整理し、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

システマティックレビューの主な適格基準を表2-1-3-1及び表2-1-3-2に示す。

表2-1-3-1 RCTの適格基準

	組み入れ基準	除外基準
患者	再発・難治性の多発性骨髄腫患者（TCE又はTCR患者を含む）	・無症候性多発性骨髄腫 ・くすぶり型多発性骨髄腫 ・その他の癌種
介入/比較対照	・エルラナタマブ ・EPd	左記以外
アウトカム	指定なし	アウトカム報告のないもの
研究デザイン	RCT	・単群、又は非無作為化試験 ・間接比較研究 ・システマティックレビュー ・メタアナリシス ・ヒト以外を対象とした研究 ・レビュー、論説、レター ・第I相臨床試験 ・症例報告 ・ケーススタディ ・用量比較又は投与経路を比較した研究
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

表2-1-3-2 非RCTの適格基準

	組み入れ基準	除外基準
患者	再発・難治性の多発性骨髄腫患者（TCE又は3次治療を超えた患者を含む）	・無症候性多発性骨髄腫 ・くすぶり型多発性骨髄腫 ・その他の癌種
介入/比較対照	・エルラナタマブ ・EPd	左記以外
アウトカム	指定なし	アウトカム報告のないもの
研究デザイン	単群、又は非無作為化試験	・間接比較研究 ・システマティックレビュー ・メタアナリシス ・ヒト以外を対象とした研究 ・レビュー、論説、レター ・第I相臨床試験 ・症例報告 ・ケーススタディ ・用量比較又は投与経路を比較した研究
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

対象研究の収集には、下記のデータベースを使用した。

- ・MEDLINE(Ovid)
- ・Embase

- Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)
- 医中誌Web

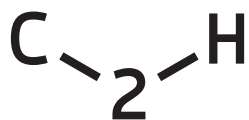
2.1.5 使用した検索式

公的分析が実施したシステマティックレビューにおいて、各データベースの検索で使った検索式をRCTについては表2-1-5-1-1から表2-1-5-1-4、非RCT(単群、又は非無作為化試験)については表2-1-5-2-1から表2-1-5-2-3に示す。

表2-1-5-1-1 MEDLINE(Ovid)に対して用いたRCTの検索式

検索日: 2025年3月4日

通番	検索式	結果数
#1	myeloma/ or multiple myeloma/	49,755
#2	(myeloma\$ or multiple-myeloma\$ or Kahler\$).ti,ab.	66,990
#3	or/1-2	75,080
#4	exp Recurrence/	208,086
#5	exp relapse/	208,086
#6	exp Neoplasm Recurrence, Local/	153,055
#7	(relap\$ or refract\$ or resist\$ or persist\$ or return\$ or reoccur\$ or reocur\$ or (re adj2 occur) or (re adj2 ocur\$) or recurren\$ or salvage\$ or RRMM).ti,ab,kf.	3,359,977
#8	(prior or progress\$ or (previously adj3 treat\$) or (previously adj2 receiv\$) or pretreat\$ or fail\$ or unre-spon\$).ti,ab,kf.	3,782,673
#9	(repeat* or recurrent or (prior adj3 exposure\$) or triple-class exposed).ti,ab,kf.	1,052,766
#10	or/4-9	7,077,024
#11	3 and 10	27,131
#12	elranatamab.af. or (elrexfio or "pf 06863135" or pf 6863135 or pf-06863135).ti,ab,kf. or 2408850 14 4.rn.	55
#13	11 and 12	42
#14	elotuzumab.ti,ab,kf. or 1351PE5UGS.rn. or empliciti*.ti,ab,kf. or bms 901608.ti,ab,kf. or bms-901608.ti,ab,kf.	450
#15	pomalidomide.ti,ab,kf. or D2UX06XLB5.rn. or pomalyst*.ti,ab,kf. or actimid.ti,ab,kf. or cc 4047.ti,ab,kf. or cc-4047.ti,ab,kf.	1,353
#16	or/14-15	1,681
#17	11 and 16	943
#18	13 or 17	985
#19	exp Randomized Controlled Trial/ or exp Random Allocation/ or exp randomization/	724,755
#20	exp Randomized Controlled Trials as Topic/	183,118
#21	randomized controlled trial.pt.	632,703
#22	random\$.ti,ab,kw.	1,607,690
#23	or/19-22	1,851,715
#24	18 and 23	134
#25	(newly diagnos\$ or newly-diagnos\$ or newlydiagnos\$ or NDMM or first line or first-line or firstline).ti.	29,555
#26	(untreat\$ or naive or treatment-naive or treatmentnaive).ti.	26,208
#27	(bibliography or biography or consensus development conference or letter or comment or editorial or duplicate publication or guideline or interview or news or practice guideline or review or twin study or Study Guide or Published Erratum or Lecture).pt.	6,377,420



#28	exp animals/ not humans.sh.	5,311,502
#29	Case Reports/	2,464,803
#30	or/25-29	13,513,321
#31	24 not 30	89
#32	Journal Article.pt.	35,616,571
#33	31 and 32	89
#34	(english or japanese).lg.	34,073,492
#35	33 and 34	89

表2-1-5-1-2 Embaseに対して用いたRCTの検索式

検索日: 2025年3月4日

通番	検索式	結果数
#1	'myeloma'/de OR 'multiple myeloma'/de	124,729
#2	myeloma*:ti,tt,ab,oa,kw OR 'multiple myeloma':ti,tt,ab,oa,kw,ok OR kahler*:ti,tt,ab,oa,kw,ok	115,775
#3	#1 OR #2	144,477
#4	'recurrent disease'/exp OR 'cancer recurrence'/exp OR 'relapse'/exp OR 'refractory cancer'/exp OR 'disease exacerbation'/de	908,052
#5	relap*:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR refract*:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR resist*:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR persist*:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR return*:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR reoccur*:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR ((re NEAR/1 ocur*):ti,tt,ab,oa,kw,ok) OR reocur*:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR ((re NEAR/1 occur):ti,tt,ab,oa,kw,ok) OR recurren*:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR salvage*:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR rrrmm:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR recalcitrant:ti,tt,ab,oa,kw,ok	4,591,643
#6	((re NEAR/1 ocur*):ti,tt,ab,oa,kw,ok) OR prior:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR progress*:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR ((previously NEAR/2 treat*):ti,tt,ab,oa,kw,ok) OR ((previously NEAR/1 receiv*):ti,tt,ab,oa,kw,ok) OR pretreat*:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR fail*:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR unrespon*:ti,tt,ab,oa,kw,ok	5,550,070
#7	#4 OR #5 OR #6	9,253,953
#8	#3 AND #7	66,895
#9	'elranatamab'/exp	277
#10	elranatamab:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR 'elrexvio':ti,tt,ab,oa,kw,ok OR 'pf 06863135':ti,tt,ab,oa,kw,ok OR 'pf 6863135':ti,tt,ab,oa,kw,ok OR 'pf06863135':ti,tt,ab,oa,kw,ok OR '2408850 14 4':rn	264
#11	#9 OR #10	285
#12	#8 AND #11	221
#13	'elotuzumab'/exp	2,035
#14	'elotuzumab':ti,tt,ab,kw OR '915296 00 3':rn OR empliciti*:ti,ab,kw OR 'bms 901608':ti,ab,kw OR 'bms901608':ti,ab,kw	2,124
#15	#13 OR #14	2,139
#16	'pomalidomide'/exp	6,782
#17	pomalidomide:ti,tt,ab,kw OR pomalyst*:ti,ab,kw OR 'actimid':ti,ab,kw OR 'cc 4047':ti,ab,kw OR 'cc4047':ti,ab,kw	3,848
#18	#16 OR #17	7,080
#19	#15 OR #18	8,260
#20	#8 AND #19	5,013
#21	#12 OR #20	5,181
#22	'randomized controlled trial'/exp OR 'randomization'/exp	946,062
#23	random*:ti,tt,ab,kw	2,182,889
#24	#22 OR #23	2,332,736
#25	#21 AND #24	732

#26	'newly diagnos*:ti OR 'newly-diagnos*:ti OR newlydiagnos*:ti OR ndmm:ti OR 'first line':ti OR 'first-line':ti OR firstline:ti	56,983
#27	untreat*:ti OR naive:ti OR 'treatment-naive':ti OR treatmentnaive:ti	40,275
#28	'animal'/de NOT ('human'/de AND 'animal'/de)	1,650,985
#29	(rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*:ti,tt) AND 'animal experiment'/de	1,290,100
#30	'animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)	2,717,508
#31	('case study'/exp OR 'phase 1 clinical trial'/exp) NOT ('phase 1 clinical trial'/exp AND ('phase 1 clinical trial'/exp OR 'phase 2 clinical trial'/exp OR 'phase 3 clinical trial'/exp OR 'phase 4 clinical trial'/exp))	106,197
#32	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	19,801,002
#33	#25 NOT #32	171
#34	#25 NOT #32 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim)	164
#35	#25 NOT #32 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim) AND ([english]/lim OR [japanese]/lim)	162

表2-1-5-1-3 CENTRALに対して用いたRCTの検索式

検索日: 2025年3月4日

通番	検索式	結果数
#1	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] this term only	2,461
#2	(myeloma* OR (multiple NEXT/1 myeloma*) OR kahler*):ti,ab,kw	7,255
#3	#1 OR #2	7,255
#4	MeSH descriptor: [Recurrence] explode all trees	16,357
#5	MeSH descriptor: [Neoplasm Recurrence, Local] explode all trees	7,437
#6	(relap* or refract* or resist* or persist* or return* or reoccur* or reocur* or (re NEXT/1 occur) or (re NEXT/1 ocur*) or recurren* or salvage* or RRMM):ti,ab,kw	314,527
#7	(prior or progress* or (previously NEAR/2 treat*) or (previously NEAR/1 receiv*) or pretreat* or fail* or unrespon*):ti,ab,kw	412,412
#8	(repeat* or recurrent or (prior NEXT/2 exposure*) or "triple-class exposed"):ti,ab,kw	133,367
#9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	684,400
#10	#3 AND #9	4,823
#11	elranatamab OR "2408850-14-4" or (elrexio or "pf 06863135" or "pf 6863135" or "pf-06863135"):ti,ab,kw	23
#12	#10 AND #11	20
#13	elotuzumab or "915296-00-3" or (empliciti* or "bms 901608" or "bms-901608"):ti,ab,kw	182
#14	pomalidomide or "19171-19-8" or (pomalyst* or actimid* or "cc 4047" or "cc-4047"):ti,ab,kw	609
#15	#13 OR #14	728
#16	#10 AND #15	646
#17	#12 OR #16	656
#18	((newly NEXT/1 diagnos*) or (newly-diagnos*) or newlydiagnos* or NDMM or "first line" or "first-line" or firstline):ti	14,604
#19	(untreat* or naive or "treatment-naive" or treatmentnaive):ti	8,639
#20	#18 OR #19	23,100
#21	#17 NOT #20	613
#22	Journal article:pt	1,643,038
#23	#21 AND #22	449
#24	Conference proceeding:pt	255,516
#25	#23 NOT #24 in Trials	113

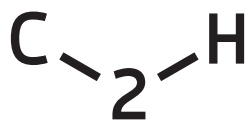


表2-1-5-1-4 医中誌Webに対して用いたRCTの検索式

検索日: 2025年3月4日

通番	検索式	結果数
#1	"骨髄腫-多発性"/TH	15,827
#2	形質細胞骨髄腫/TA or 多発性骨髄腫/TA or カーラー病/TA or カーレル病/TA or プラズマ細胞性骨髄腫/TA or 多発骨髄腫/TA or "Multiple Myeloma"/TA or Kahler/TA	14,040
#3	#1 or #2	18,439
#4	"腫瘍再発"/TH	86,188
#5	再発/TA or 再燃/TA or 難治性/TA or 治療抵抗性/TA or 抵抗/T	392,825
#6	#4 or #5	409,470
#7	#3 and #6	1,983
#8	Elranatamab/TH	9
#9	Elranatamab/TA or Elrexio/TA or "PF 06863135"/TA or エルラナタマブ/TA or エルレフィオ/TA	7
#10	#8 or #9	15
#11	#7 and #10	8
#12	Elotuzumab/TH or elotuzumab/TA or エロツズマブ/TA or エムプリシティ/TA or empliciti/TA or "bms 901608"/TA	258
#13	Pomalidomide/TH or Pomalidomide/TA or ボマリドミド/TA or ボマリドマイド/TA or アクチミド/TA or ポマリスト/TA or pomalyst/TA or actimid/TA or "cc 4047"/TA or "cc-4047"/TA	426
#14	#12 or #13	604
#15	#7 and #14	214
#16	#11 or #15	222
#17	(PT=総説,図説,解説,症例報告,事例,会議録,Q&A,講義,座談会,レター,症例検討会,コメント,一般)	12,433,472
#18	#16 not #17	9
#19	第I相試験/TH not (第II相試験/TH and (第II相試験/TH or 第III相試験/TH or 第IV相試験/TH))	3,840
#20	#18 not #19	7
#21	(RD=ランダム化比較試験 or ランダム化比較試験/TH or RCT/TA or random/TA or 無作為/TA or ランダム/TA or プラセボ/TA or プラシーボ/TA or placebo/TA or 盲検/TA or blind/TA or 対照/TA or 並行群間/TA or 第II相試験/TH or 第III相試験/TH or 第IV相試験/TH) not (動物/TH not CK=ヒト)	175,414
#22	#20 and #21	3

表2-1-5-2-1 MEDLILNE(Ovid)に対して用いた非RCTの検索式

検索日: 2025年3月4日

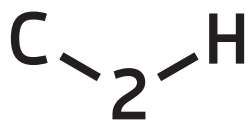
通番	検索式	結果数
#1	myeloma/ or multiple myeloma/	49,755
#2	(myeloma\$ or multiple-myeloma\$ or Kahler\$).ti,ab.	66,990
#3	or/1-2	75,080
#4	exp Recurrence/	208,086
#5	exp relapse/	208,086
#6	exp Neoplasm Recurrence, Local/	153,055
#7	(relap\$ or refract\$ or resist\$ or persist\$ or return\$ or reoccur\$ or reocur\$ or (re adj2 occur) or (re adj2 ocur\$) or recurren\$ or salvage\$ or RRMM).ti,ab,kf.	3,359,977
#8	(prior or progress\$ or (previously adj3 treat\$) or (previously adj2 receiv\$) or pretreat\$ or fail\$ or unre-spon\$).ti,ab,kf.	3,782,673
#9	(repeat* or recurrent or (prior adj3 exposure\$) or triple-class exposed).ti,ab,kf.	1,052,766
#10	or/4-9	7,077,024
#11	3 and 10	27,131

#12	elranatamab.af. or (elrexio or "pf 06863135" or pf 6863135 or pf-06863135).ti,ab,kf. or 2408850 14 4.rn.	55
#13	11 and 12	42
#14	elotuzumab.ti,ab,kf. or 1351PE5UGS.rn. or empliciti*.ti,ab,kf. or bms 901608.ti,ab,kf. or bms-901608.ti,ab,kf.	450
#15	pomalidomide.ti,ab,kf. or D2UX06XLB5.rn. or pomalyst*.ti,ab,kf. or actimid.ti,ab,kf. or cc 4047.ti,ab,kf. or cc-4047.ti,ab,kf.	1,353
#16	or/14-15	1,681
#17	11 and 16	943
#18	13 or 17	985
#19	exp Randomized Controlled Trial/ or exp Random Allocation/ or exp randomization/	724,755
#20	exp Randomized Controlled Trials as Topic/	183,118
#21	randomized controlled trial.pt.	632,703
#22	random\$.ti,ab,kw.	1,607,690
#23	or/19-22	1,851,715
#24	18 not 23	851
#25	(newly diagnos\$ or newly-diagnos\$ or newlydiagnos\$ or NDMM or first line or first-line or firstline).ti.	29,555
#26	(untreat\$ or naive or treatment-naive or treatmentnaive).ti.	26,208
#27	(bibliography or biography or consensus development conference or letter or comment or editorial or duplicate publication or guideline or interview or news or practice guideline or review or twin study or Study Guide or Published Erratum or Lecture).pt.	6,377,420
#28	exp animals/ not humans.sh.	5,311,502
#29	Case Reports/	2,464,803
#30	or/25-29	13,513,321
#31	24 not 30	434
#32	Journal Article.pt.	35,616,571
#33	31 and 32	430
#34	(english or japanese).lg.	34,073,492
#35	33 and 34	420

表2-1-5-2-2 Embaseに対して用いた非RCTの検索式

検索日: 2025年3月4日

通番	検索式	結果数
#1	'myeloma'/de OR 'multiple myeloma'/de	124,729
#2	myeloma*:ti,tt,ab,oa,kw OR 'multiple myeloma*':ti,tt,ab,oa,kw,ok OR kahler*:ti,tt,ab,oa,kw,ok	115,775
#3	#1 OR #2	144,477
#4	'recurrent disease'/exp OR 'cancer recurrence'/exp OR 'relapse'/exp OR 'refractory cancer'/exp OR 'disease exacerbation'/de	908,052
#5	relap*:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR refract*:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR resist*:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR persist*:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR return*:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR reoccur*:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR ((re NEAR/1 ocur*):ti,tt,ab,oa,kw,ok) OR reocur*:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR ((re NEAR/1 occur):ti,tt,ab,oa,kw,ok) OR recurren*:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR salvage*:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR rrrmm:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR recalcitrant:ti,tt,ab,oa,kw,ok	4,591,643
#6	((re NEAR/1 ocur*):ti,tt,ab,oa,kw,ok) OR prior:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR progress*:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR ((previously NEAR/2 treat*):ti,tt,ab,oa,kw,ok) OR ((previously NEAR/1 receiv*):ti,tt,ab,oa,kw,ok) OR pre-treat*:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR fail*:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR unrespon*:ti,tt,ab,oa,kw,ok	5,550,070
#7	#4 OR #5 OR #6	9,253,953
#8	#3 AND #7	66,895
#9	'elranatamab'/exp	277



#10	elranatamab:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR 'elrex fio':ti,tt,ab,oa,kw,ok OR 'pf 06863135':ti,tt,ab,oa,kw,ok OR 'pf 6863135':ti,tt,ab,oa,kw,ok OR 'pf06863135':ti,tt,ab,oa,kw,ok OR '2408850 14 4':rn	264
#11	#9 OR #10	285
#12	#8 AND #11	221
#13	'elotuzumab'/exp	2,035
#14	'elotuzumab':ti,tt,ab,kw OR '915296 00 3':rn OR empliciti*:ti,ab,kw OR 'bms 901608':ti,ab,kw OR 'bms901608':ti,ab,kw	2,124
#15	#13 OR #14	2,139
#16	'pomalidomide'/exp	6,782
#17	pomalidomide:ti,tt,ab,kw OR pomalyst*:ti,ab,kw OR 'actimid':ti,ab,kw OR 'cc 4047':ti,ab,kw OR 'cc4047':ti,ab,kw	3,848
#18	#16 OR #17	7,080
#19	#15 OR #18	8,260
#20	#8 AND #19	5,013
#21	#12 OR #20	5,181
#22	'randomized controlled trial'/exp OR 'randomization'/exp	946,062
#23	random*:ti,tt,ab,kw	2,182,889
#24	#22 OR #23	2,332,736
#25	#21 NOT #24	4,449
#26	'newly diagnos*':ti OR 'newly-diagnos*':ti OR newlydiagnos*:ti OR ndmm:ti OR 'first line':ti OR 'first-line':ti OR firstline:ti	56,983
#27	untreat*:ti OR naive:ti OR 'treatment-naive':ti OR treatmentnaive:ti	40,275
#28	'animal'/de NOT ('human'/de AND 'animal'/de)	1,650,985
#29	(rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*:ti,tt) AND 'animal experiment'/de	1,290,100
#30	'animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)	2,717,508
#31	('case study'/exp OR 'phase 1 clinical trial'/exp) NOT ('phase 1 clinical trial'/exp AND ('phase 1 clinical trial'/exp OR 'phase 2 clinical trial'/exp OR 'phase 3 clinical trial'/exp OR 'phase 4 clinical trial'/exp))	106,197
#32	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	19,801,002
#33	#25 NOT #32	1,105
#34	#25 NOT #32 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim)	1,081
#35	#25 NOT #32 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim) AND ([english]/lim OR [japanese]/lim)	1,044

表2-1-5-2-3 医中誌Webに対して用いた非RCTの検索式

検索日: 2025年3月4日

通番	検索式	結果数
#1	"骨髓腫-多発性"/TH	15,827
#2	形質細胞骨髓腫/TA or 多発性骨髓腫/TA or カーラー病/TA or カーレル病/TA or プラズマ細胞性骨髓腫/TA or 多発骨髓腫/TA or "Multiple Myeloma"/TA or Kahler/TA	14,040
#3	#1 or #2	18,439
#4	"腫瘍再発"/TH	86,188
#5	再発/TA or 再燃/TA or 難治性/TA or 治療抵抗性/TA or 抵抗/T	392,825
#6	#4 or #5	409,470
#7	#3 and #6	1,983
#8	Elranatamab/TH	9

#9	Elranatamab/TA or Elrex fio/TA or "PF 06863135"/TA or エルラナタマブ/TA or エルレフィオ/TA	7
#10	#8 or #9	15
#11	#7 and #10	8
#12	Elotuzumab/TH or elotuzumab/TA or エロツズマブ/TA or エムプリシティ/TA or empliciti/TA or "bms 901608"/TA	258
#13	Pomalidomide/TH or Pomalidomide/TA or ポマリドミド/TA or ポマリドマイド/TA or アクチミド/TA or ポマリスト/TA or pomalyst/TA or actimid/TA or "cc 4047"/TA or "cc-4047"/TA	426
#14	#12 or #13	604
#15	#7 and #14	214
#16	#11 or #15	222
#17	(PT=総説,図説,解説,症例報告,事例,会議録,Q&A,講義,座談会,レター,症例検討会,コメント,一般)	12,433,472
#18	#16 not #17	9
#19	第I相試験/TH not (第I相試験/TH and (第II相試験/TH or 第III相試験/TH or 第IV相試験/TH))	3,840
#20	#18 not #19	7
#21	(RD=ランダム化比較試験 or ランダム化比較試験/TH or RCT/TA or random/TA or 無作為/TA or ランダム/TA or プラセボ/TA or プラシーボ/TA or placebo/TA or 盲検/TA or blind/TA or 対照/TA or 並行群間/TA or 第II相試験/TH or 第III相試験/TH or 第IV相試験/TH) not (動物/TH not CK=ヒト)	175,414
#22	#20 not #21	4

2.1.6 検索結果

システマティックレビューの結果は、PRISMAフローチャートを参考に図2-1-6-1、図2-1-6-2の通り要約した。

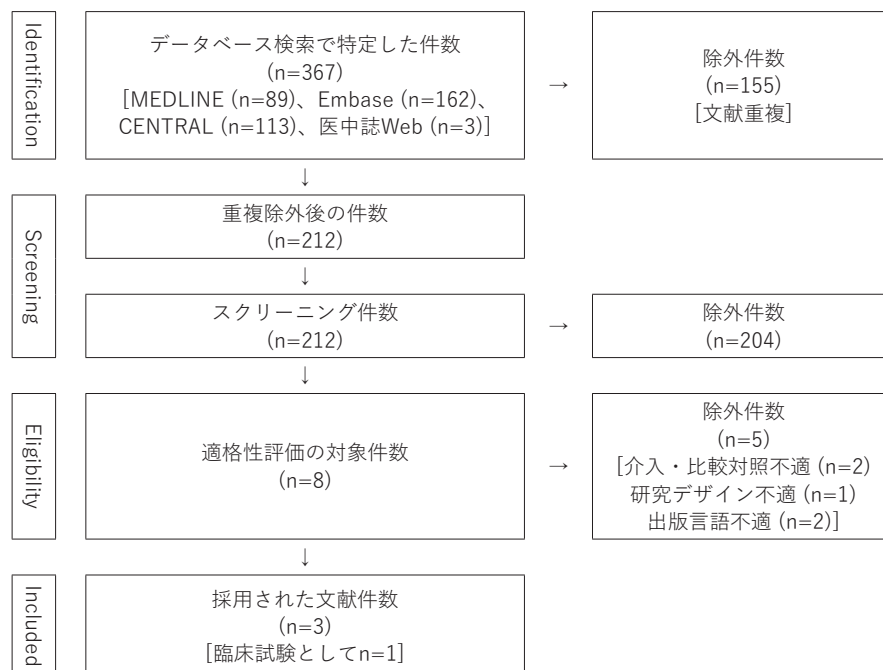


図2-1-6-1 フローチャート(RCT)

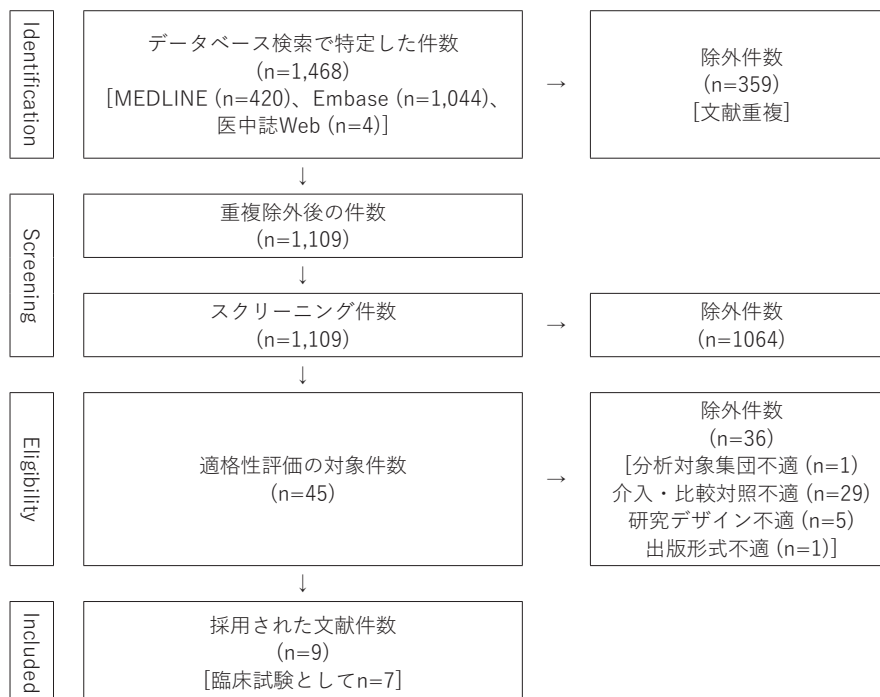


図2-1-6-2 フローチャート(非RCT)

RCTのシステマティックレビューの結果、EPdとPdを比較した第II相RCTであるELOQUENT-3試験[7]が特定された。エルラナタナブとEPdを直接比較したRCTは特定されなかった。

非RCTのシステマティックレビューの結果、エルラナタナブの単群試験である MagnetisMM-3試験[8]、EPdの後ろ向き観察研究6件[9-14]を特定した。EPdの後ろ向き観察研究6件で、対象集団の全例がTCE/TCRであった研究はなく、集団の一部にTCE/TCRを含んでいた。MagnetisMM-3試験については、公的分析のハンドサーチにおいて、最新の原著論文で報告されたデータカットオフ日(2023年3月14日)よりも新しいデータカットオフ日のレター1件及び学会発表資料を3件特定したので下記に示す。

1. Tomasson MH, Iida S, Niesvizky R, Mohty M, Bahlis N, Martinez-Lopez J, et al. Long-term survival and safety of elranatamab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Update from the MagnetisMM-3 study. HemaSphere. 2024;8(7):e136.[15]
2. Tomasson MH, Iida S, Niesvizky R, Mohty M, Bahlis NJ, Martinez-Lopez J, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Elranatamab Monotherapy in the Phase 2 MagnetisMM-3 Trial in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. [Available from: https://www.postersessiononline.eu/173580348_eu/congresos/ASH2023/aula/-SUN_3385_ASH2023.pdf].[16]

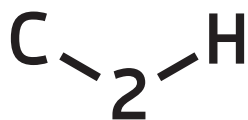
3. Mohty M, Iida S, Bahlis NJ, Sullivan S, Conte U, Leip E, et al. Long-Term Survival After Elranatamab Monotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: MagnetisMM-3. [Available from: https://pfizermedical.pfizerpro.com/api/vc/en/medical/assets/e1042d38-4b66-4827-9257-58e593dd182a/Mohty_P_932_EHA2024.pdf]. [17]
4. Prince HM, Bahlis NJ, Rodriguez Otero P, Karlin L, Akard L, Varshavsky Yanovsky A, et al. MagnetisMM-3: Long-Term Follow-Up of Elranatamab Monotherapy in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. [Available from: https://www.pfizermedicalinformation.de/files/NEW_Kongress-Updates-ASH-2024-MagnetisMM-3-Long-Term-Update.pdf]. [18]

2.1.7 臨床試験の概要

システマティックレビューで特定された8試験の概要を表2-1-7-1から表2-1-7-8に示す。

表2-1-7-1 臨床試験の概要 (ELOQUENT-3試験)

試験名	ELOQUENT-3試験
書誌情報	- Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N. Engl. J. Med. 2018;379(19):1811–1822.[7] - Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, et al. Elotuzumab Plus Pomalidomide and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Final Overall Survival Analysis From the Randomized Phase II ELOQUENT-3 Trial. J. Clin. Oncol. 2023;41(3):568–578.[19] - Weisel K, Dimopoulos M, San-Miguel J, Paner A, Engelhardt M, Taylor F, et al. Impact of elotuzumab plus pomalidomide/dexamethasone on health-related quality of life for patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): Final data from the phase 2 ELOQUENT-3 trial. Blood. 2021;138(Supplement 1):1662–1662.[20]
臨床試験登録情報	NCT02654132
試験を実施した場所	ヨーロッパ、北アメリカ、日本、オーストラリアの43施設
試験の登録期間	2016年3月から2017年4月
対象集団	レナリドミド及びPIを含む2ライン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者
適格基準	18歳以上 - 測定可能な多発性骨髄腫 - ECOG PS 0-2 2ライン以上の前治療歴(少なくとも2サイクルの連続したレナリドミド及びPIの単剤又は併用療法を含む) - 確認された難治性又は再発・難治性の多発性骨髄腫 - レナリドミド、プロテアソーム阻害薬、及び直近の治療に対して難治性
主な除外基準	- ボマリドミドによる前治療歴 - 活動性の形質細胞白血病 - クレアチニンクリアランス45mL/min未満 - 試験期間中の血栓塞栓予防療法に耐えられない 12週間以内の自家幹細胞移植の既往 - Human Immunodeficiency Virus(HIV)感染又は活動性A型、B型又はC型肝炎の既往



介入方法の詳細	EPd - エロツズマブ 10mg/kg点滴静注:サイクル1及び2の1、8、15、22日目 20mg/kg点滴静注:サイクル3以降は1日目のみ - ボマリドミド 4mg/日経口投与:1-21日目(7日間休薬) - デキサメタゾン 75歳以下:40mg/週(エロツズマブ投与日は28mg経口投与+8mg静脈注射) 75歳超:20mg/週(エロツズマブ投与日は8mg経口投与+8mg静脈注射) 治療は28日間を1サイクルとして、疾患進行、許容できない毒性、又は同意撤回まで継続した。
比較対照の詳細	Pd
試験デザイン	多施設共同、無作為化、第II相試験
盲検化法	非盲検
主要評価項目	PFS(治験医評価)
主な副次評価項目	- ORR(部分奏効以上、治験医評価) - OS
有効性	- PFS EPd:中央値10.3か月(95%CI:5.6–未到達) Pd:中央値4.7か月(95%CI:2.8–7.2) HR:0.54(95%CI:0.34–0.86), p=0.008 - OS EPd:中央値29.8か月(95%CI:22.9–45.7) Pd:中央値17.4か月(95%CI:13.8–27.7) HR:0.59(95%CI:0.37–0.93), p=0.022 - ORR EPd:53%(95%CI:40–66) Pd:26%(95%CI:16–40) OR:3.25(95%CI:1.49–7.11)

表2-1-7-2 臨床試験の概要 (MagnetisMM-3試験)

試験名	MagnetisMM-3試験
書誌情報	- Lesokhin AM, Tomasson M, Arnulf B, Bahlis N, Prince HM, Niesvizky R, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. Nat. Med. 2023;29(9):2259–2267.[8] - Iida S, Ito S, Yokoyama H, Ishida T, Nagai Y, Handa H, et al. Elranatamab in Japanese patients with relapsed/refractory multiple myeloma: results from MagnetisMM-2 and MagnetisMM-3. Jpn J Clin Oncol. 2024; 24;54(9):991-1000.[21] - Mohty M, Bahlis NJ, Nooka AK, DiBonaventura M, Ren J, Conte U. Impact of elranatamab on quality of life: Patient-reported outcomes from MagnetisMM-3. Br J Haematol. 2024;204(5):1801–1810.[22] - Tomasson MH, Iida S, Niesvizky R, Mohty M, Bahlis N, Martinez-Lopez J, et al. Long-term survival and safety of elranatamab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Update from the MagnetisMM-3 study. HemaSphere. 2024;8(7):e136.[15] - Tomasson MH, Iida S, Niesvizky R, Mohty M, Bahlis NJ, Martinez-Lopez J, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Elranatamab Monotherapy in the Phase 2 MagnetisMM-3 Trial in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. [Available from: https://www.postersessiononline.eu/173580348_eu/congresos/ASH2023/aula/-SUN_3385_ASH2023.pdf]. [16] - Mohty M, Iida S, Bahlis NJ, Sullivan S, Conte U, Leip E, et al. Long-Term Survival After Elranatamab Monotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: MagnetisMM-3. [Available from: https://pfizermedical.pfizerpro.com/api/vc/en/medical/assets/e1042d38-4b66-4827-9257-58e593dd182a/Mohty_P_932_EHA2024.pdf]. [17]p - Prince HM, Bahlis NJ, Rodriguez Otero P, Karlin L, Akard L, Varshavsky Yanovsky A, et al. MagnetisMM-3: Long-Term Follow-Up of Elranatamab Monotherapy in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. [Available from: https://www.pfizermedicalinformation.de/files/NEW_Kongress-Updates-ASH-2024-MagnetisMM-3-Long-Term-Update.pdf]. [18]
臨床試験登録情報	NCT04649359
試験を実施した場所	アメリカ、ベルギー、カナダ、フランス、ドイツ、ポーランド、スペイン、イギリス、日本、オーストラリア [23]

試験の登録期間	2021年2月9日から2022年1月7日
対象集団	少なくとも1種類のPI、1種類のIMiD、及び1種類の抗CD38 mAbに不応の再発難治性多発性骨髄腫
適格基準	18歳以上 - 少なくとも1種類のPI、1種類のIMiD、1種類の抗CD38 mAbに対して難治性 - IMWG基準で定義された再発難治性多発性骨髄腫及び測定可能病変を有する - ECOG Performance Status(PS) ≤ 2 - 十分な骨髄機能、腎機能、肝機能を有する - コホートA：BCMA指向療法を受けたことがない
主な除外基準	- くすぶり型多発性骨髄腫、活動性形質細胞白血病、アミロイドーシス、多発性神経炎、臓器腫、内分泌障害、単クローン性形質細胞障害、皮膚変化症候群(POEMS)を有する場合 - 登録前12週間以内の幹細胞移植、活動性の移植片対宿主病、活動性で制御されていない細菌、真菌、ウイルス感染を有する場合登録の6か月前までに心血管系の機能低下又は臨床的に意義のある心血管系疾患を有する場合
介入方法の詳細	エルラナタマブ76mgを週1回、1サイクルを28日として皮下投与 - 初回の週のみ12mg(1日目)と32mg(4日目)のステップアップ投与が行われた(最初の4例はこのレジメン導入前に登録)。 - 前投薬としてアセトアミノフェン、ジフェンヒドラミン、デキサメタゾンを投与。 6サイクル以上治療を受け、2か月以上PR以上の効果があった場合は隔週投与に変更。 - 毒性による減量・中断は許容され、治療は病勢進行、毒性、又は同意撤回まで継続された。
比較対照の詳細	単群試験のため該当なし
試験デザイン	第II相、単群、非盲検
盲検化法	該当なし
主要評価項目	ORR(IMWG基準に従ったBICR評価)
主な副次的評価項目	- ORR(BICRによる初回時の骨髄外病変の有無別、治験担当医による評価) - CRR - TTR - DOR、DOCR - MRD陰性率 - PFS - OS - 安全性 - 薬物動態 - 免疫原性
有効性	コホートA - ORR(BICR, IMWG準拠):61.0%(95%CI:51.8–69.6) - ORR(骨髄外病変有無別):有70.6%、無77.9% - ORR(治験医評価):59.3%(95%CI:50.1–68.1) - CRR(≥CR):35.0%(sCR:15.4%、CR:19.5%) - TTR:中央値1.2か月(範囲:0.9–7.4) - DOR:中央値未到達、15か月時点71.5%(95%CI:58.8–80.9) - DOCR(≥CR):中央値未到達、9か月時点89.0%(95%CI:69.6–96.4) - MRD陰性率(≥CRかつ評価可能例):90.3%(n=31) - PFS:中央値17.2か月(95%CI:9.8–NE) - OS:中央値24.6か月(95%CI:13.4–NE)
安全性	- TEAE発現率:100%、Grade 3–4:70.7% - 主なTEAE:感染症(69.9%)、CRS(57.7%、Grade ≥ 3なし)、貧血(48.8%)、好中球減少(48.8%)、ICANS(4.9%、Grade ≥ 3なし) - 病態進行以外でのTEAEによる死亡14例(11.4%)、うち8例(6.5%)は感染症による
日本人集団における有効性	- ORR(BICR, IMWG準拠):58.3%(95%CI:27.7–84.8) - CRR(≥CR):33.3% - TTR:中央値0.99か月(範囲0.95–1.87) - DOR:中央値未到達(推定12か月DOR率:83.3%) - DOCR(≥CR):中央値未到達 - MRD陰性率(≥CRかつ評価可能例):75.0%(3/7) - PFS:中央値未到達(推定12か月PFS率:75%) - OS:中央値未到達(推定12か月OS率:66.7%)
日本人集団における安全性	- TEAE発現率:100%(全例Grade 3以上) - 主なTEAE:好中球減少症(83.3%)、血小板減少症(50.0%)、CRS 58.3%(Grade ≥ 3なし)

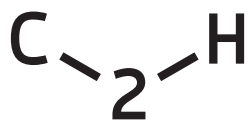


表2-1-7-3 臨床研究の概要 (Hose, et al.)

書誌情報	Hose D, Schreder M, Hefner J, Bittrich M, Danhof S, Strifler S, et al. Elotuzumab, pomalidomide, and dexamethasone is a very well tolerated regimen associated with durable remission even in very advanced myeloma: a retrospective study from two academic centers. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2021;147(1):205–212. [9]
臨床試験登録情報	該当なし
試験を実施した場所	ドイツ及びオーストリア2施設
試験の登録期間	2015年10月から2017年1月
対象集団	EPdによる治療を受けている再発難治性多発性骨髄腫患者22例
適格基準	• EPdによる治療を受けている再発難治性多発性骨髄腫患者 • IMWG基準で定義された測定可能病変を有する
主な除外基準	ポマリドミド抵抗性
介入方法の詳細	観察研究のため該当なし
比較対照の詳細	単群のため該当なし
試験デザイン	多施設後ろ向き観察研究
盲検化法	該当なし
主要評価項目	• ORR • OS • PFS
主な副次的評価項目	安全性
有効性	• ORR:50% • PFS:中央値6.4か月(追跡期間中央値:42.5か月) • OS:中央値未到達 • 12か月時点で、患者の82%(n=18)が生存しており、18か月時点でのOS率は73%
安全性	• Infusion reactionなし • Grade3、4の好中球減少3例。好中球減少性発熱なし • ポマリドミドの誤内服によるGrade3の血小板減少症1例 • Grade3、4の呼吸器感染症4例、Grade3の肺炎2例
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 臨床研究の概要 (Nakamura, et al.)

書誌情報	Nakamura N, Arima N, Takakuwa T, Yoshioka S, Imada K, Fukushima K, et al. Efficacy of elotuzumab for multiple myeloma deteriorates after daratumumab: a multicenter retrospective study. Ann. Hematol. 2024;103(12):5681–5690. [10]
臨床試験登録情報	該当なし
試験を実施した場所	日本
試験の登録期間	2016年3月から2022年4月
対象集団	関西骨髄腫フォーラムのレジストリに登録され、エロツズマブをベースとした治療を受けた多発性骨髄腫患者127例
適格基準	エロツズマブをベースとした治療を受けた多発性骨髄腫患者
主な除外基準	• イサツキシマブを投与された患者 • 観察期間が180日未満の患者
介入方法の詳細	観察研究のため該当なし
比較対照の詳細	エロツズマブ投与前にダラツムマブ投与のあった群(Dara群)となかった群の比較(No-Dara群)
試験デザイン	多施設後ろ向き観察研究
盲検化法	該当なし

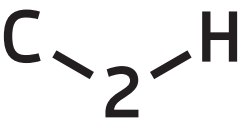
主要評価項目	OS
主な副次的評価項目	• TTNT • Best response
日本人集団における有効性	Dara群 • 1年OS率:68.7%(95%CI:61.6–74.9) • TTNT:中央値112日(95%CI:91–142) • CR:1例(2.1%)、VGPR:2例(4.3%)、PR:6例(12.8%)、SD:19例(40.4%)、PD:19例(40.4%) No-Dara群(80例) • 1年OS率:82.1%(95%CI:77.2–88.1) • TTNT:中央値188日(95%CI:152–211) • CR:9例(11.3%)、VGPR:9例(11.3%)、PR:22例(27.5%)、SD:18例(22.5%)、PD:22例(27.5%)
日本人集団における安全性	なし

表2-1-7-5 臨床研究の概要 (Nakayama, et al.)

書誌情報	Nakayama H, Aisa Y, Ito C, Sakurai A, Nakazato T. The real-world outcomes of relapsed/refractory multiple myeloma treated with elotuzumab, pomalidomide, and dexamethasone. Hematol. Rep. 2024;16(4):593–602. [11]
臨床試験登録情報	該当なし
試験を実施した場所	日本
試験の登録期間	2020年1月から2021年7月
対象集団	EPd治療を受けた再発難治性多発性骨髄腫患者22例
適格基準	• 再発難治性多発性骨髄腫を有する患者 • 少なくとも1サイクルのEPd療法を受けている
主な除外基準	記載なし
介入方法の詳細	観察研究のため該当なし
比較対照の詳細	単群のため該当なし
試験デザイン	単施設後ろ向き観察研究
盲検化法	該当なし
主要評価項目	• PFS • OS • ORR
主な副次的評価項目	• 安全性 • PFSに影響する因子
日本人集団における有効性	• ORR:55% • PFS:中央値9.1か月(ダラツムマブ使用歴なし:PFS 23.0か月、使用歴あり:2.1か月) • OS:中央値未達(追跡中央値20.2か月)
日本人集団における安全性	• 主なAE:貧血(91%)、リンパ球減少症(91%) • 治療関連死なし

表2-1-7-6 臨床研究の概要 (Gentile, et al.)

書誌情報	Gentile M, Vigna E, Palmieri S, Galli M, Derudas D, Mina R, et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: a multicenter, retrospective, real-world experience with 200 cases outside of controlled clinical trials. Haematologica. 2024;109(1):245–255.[12]
臨床試験登録情報	非登録
試験を実施した場所	イタリア35施設
試験の登録期間	2020年10月から2022年12月
対象集団	EPd治療を少なくとも1サイクル受けた再発難治性多発性骨髄腫患者200名
適格基準	• 再発難治性多発性骨髄腫を有する患者 • 少なくとも1サイクルのEPd治療を受けている



主な除外基準	記載なし
介入方法の詳細	該当なし(全患者は販売承認通りのEPd治療を受けた)
比較対照の詳細	単群試験のため該当なし
試験デザイン	多施設後ろ向き観察研究
盲検化法	該当なし
主要評価項目	• PFS • OS • TTNT
主な副次的評価項目	• ORR • 安全性
有効性	登録患者200例のうち最初の治療サイクルを終えた193例中 • ORR:107人(55.4%) • DOR:中央値1.8か月 • PFS:中央値7か月(95%CI:5.8-8.2)、1年PFS率は33.6% • OS:中央値17.5か月(95%CI:28-40.2)、1年OS率は57.9% • EPd療法中止後、71例(35.5%)の患者がその後の治療を受けた。 • TTNT:中央値8.1か月(95%CI:6.7-9.4)
安全性	• EPd治療を中止した126例(62.5%)のうち、9例は毒性(感染症6例及びボマリドミド関連の重篤な皮疹3例)による中止 • Grade1又は2のInfusion reaction(5.5%) • Grade3又は4の好中球減少症(21.5%)、貧血(11%)、リンパ球減少症(9.5%)、血小板減少症(9.5%)、感染症(14%)、肺炎(6.5%)、消化管毒性(4%)
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2-1-7-7 臨床研究の概要 (Martino, et al. 2024)

書誌情報	Martino EA, Palmieri S, Galli M, Derudas D, Mina R, Pepa RD, et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Extended follow-up of a multicenter, retrospective real-world experience with 321 cases outside of controlled clinical trials. Hematol. Oncol. 2024;42(4):e3290.[13]
臨床試験登録情報	該当なし
試験を実施した場所	イタリア41施設
試験の登録期間	2020年10月から2023年12月
対象集団	EPd治療を少なくとも1サイクル受けた再発難治性多発性骨髄腫患者321例
適格基準	• 再発難治性多発性骨髄腫を有する患者 • 少なくとも1サイクルのEPd治療を受けている
主な除外基準	記載なし
介入方法の詳細	観察研究のため該当なし(全患者は販売承認通りのEPd投与を受けた)
比較対照の詳細	単群のため該当なし
試験デザイン	多施設後ろ向き観察研究
盲検化法	該当なし
主要評価項目	• PFS • OS • TTNT • 安全性
主な副次的評価項目	ORR

有効性	• ORR:55.4% • PFS:7.5か月(95%CI:6.0-8.9) • 18か月PFS率:24.7% • OS:19.2か月(95%CI:14.9-23.6) • 18か月OS率:51.7% • TTNT:8.1か月(95%CI:6.9-9.3) • 18か月TTNT率:24%
安全性	• EPd治療を中止した225例(70.1%)のうち、14例は毒性により治療を中止(感染症11例、ポマリドミド関連の重篤な皮疹4例) • Grade1又は2のInfusion reaction(4.7%) • Grade3又は4の好中球減少症(24.9%)、貧血(13.4%)、リンパ球減少症(15.5%)、血小板減少症(9.3%)、感染症(19.3%)、肺炎(8.7%)、消化管毒性(4.7%)
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2-1-7-8 臨床研究の概要 (Martino, et al. 2025)

書誌情報	Martino EA, Palmieri S, Galli M, Derudas D, Mina R, Pepa RD, et al. Outcomes and prognostic indicators in daratumumab-refractory multiple myeloma: a multicenter real-world study of elotuzumab, pomalidomide, and dexamethasone in 247 patients. ESMO Open. 2025;10(2):104084.[14]
臨床試験登録情報	該当なし
試験を実施した場所	イタリア51施設
試験の登録期間	記載なし
対象集団	EPd治療を少なくとも1サイクル受けた再発難治性多発性骨髄腫患者のうちダラツムマブ抵抗性の再発難治性多発性骨髄腫患者(247例)。 • 全例がPI抵抗性 • 51.4%がTCR
適格基準	再発難治性多発性骨髄腫を有する患者 • ダラツムマブ抵抗性 • 少なくとも1サイクルのEPd治療を受けている
主な除外基準	記載なし
介入方法の詳細	観察研究のため該当なし(全患者は販売承認通りのEPd投与を受けた)
比較対照の詳細	単群のため該当なし
試験デザイン	多施設後ろ向き観察研究
盲検化法	該当なし
主要評価項目	• PFS • OS
主な副次的評価項目	PFSとOSの予後因子
有効性	• ORR:52.6% • PFS:中央値6.6か月(95%CI:5.5-7.8) • 12か月PFS率:33.2% • OS:中央値17か月(95%CI:13.7-20.4) • 12か月OS率:61.6% • 主な予後不良因子はISS II/III、低ヘモグロビン、症候性再発、ダラツムマブ使用歴 • TCR群、非TCR群でOS、PFSに有意差なし
安全性	記載なし
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

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

製造販売業者が行ったシステマティックレビューでは、エルラナタマブとEPdを直接比較したRCTは特定されず、エルラナタマブの第II相単群試験としてMagnetisMM-3試験[8]が特定された。一方で、EPdのみを評価した研究はRCT、非RCTともに特定されず、医師の選択した治療(バスケット)の一部としてEPdが含まれている研究のみが特定された。製造販売業者は「対象集団に実施される救療療法に、明確な有用性の優劣はないと考えられたから、EPdが標準治療または医師の選択した治療(バスケット)に含まれている治療集団をEPdの有用性を示す集団として取り扱う」(製造販売業者報告書 p.33)と判断し、TCE/TCR MM患者の実臨床で使用された医師の選択した治療に関する前向き観察研究であるLocoMMotion試験[24]、アメリカの電子カルテデータベースから作成したコホートとMagnetisMM-3試験の外部対照比較を行ったCosta et al. 2024[25]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

公的分析でSRを実施した結果、RCTではEPdとPdを比較した第II相RCTであるELOQUENT-3試験[7,19,20]が特定された。非RCTでは製造販売業者の特定したMagnetisMM-3試験の他に、EPdの観察研究6件が特定された。製造販売業者の特定したLocoMMotion試験は介入がPCTでEPdは含まれているもののEPd治療を受けた集団のアウトカムが示されていなかったため、Costa, et al. 2024は外部対照比較研究で研究デザインの組み入れ基準に合致しなかったため、公的分析のSRでは特定されなかった。

製造販売業者は、公的分析が特定したELOQUENT-3試験、EPdに関する観察研究6件をいずれも特定していなかった。その理由については、製造販売業者が対象集団を「再発・難治性の多発性骨髄腫患者(TCEまたは3次治療を超えた患者を含む)」と設定しつつも、除外基準に「TCEまたは3次治療以降ではない患者」を含めていたことから、実質的に全例がTCEである研究のみに絞られていたためと推察されるが、報告書には明記されていない。なお、Martino et al. 2025は、製造販売業者の文献検索期間終了後に公表された研究である。

【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(結果に解離はあるが、追加的有用性評価に重要な文献は含まれている。)

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

2.3.1 製造販売業者による追加的有用性評価

製造販売業者は、MagnetisMM-3試験[8]とLocoMMotion試験[24]の比較、Costa, et al.[25]によりエルラナタマブの追加的有用性を評価した。MagnetisMM-3試験のエルラナタマブとLocoMMotion試験のPCTとの比較においては、製造販売業者の有するMagnetisMM-3試験のIPDを使用し、MAICを実施した。Costa, et al. 2024はMagnetisMM-3試験(コホートA)とアメリカの電子カルテデータベースから作成したコホート(COTAコホート、FHコホート)の外部対照比較であるため、論文中的の評価が使用された。製造販売業者がMagnetisMM-3試験とLocoMMotion試験の間で患者特性を調整した結果、EPdに対するエルラナタマブのOSのHRは[REDACTED]、PFSのHRは[REDACTED]となりOS、PFSともに有意に延長させる事が示された。なお、製造販売業者はTCR状態を潜在的な予後因子の1つとして特定したが、「MagnetisMM-3試験に組み入れられた患者はほぼ全員がTCRであるため、MAICにこの因子を加えるとサンプルサイズが非常に小さくなる」(製造販売業者報告書p.54)という懸念があるとして、TCR状態という因子での調整は行わなかった。「TCR状態の患者はTCR状態でない患者よりも予後が悪く、MagnetisMM-3 コホートAはTCRの患者の割合が高いことから、MAICでこの因子を調整し、患者背景を一致させないことはエルラナタマブにとって保守的である」(製造販売業者報告書p.54)としている。また、Costa, et al. 2024よりMagnetisMM-3試験(コホートA)とPCT(COTAコホート、FHコホート)を比較した場合、エルラナタマブ群でORRの有意な改善が見られた。さらに、PCT(COTAコホート)との比較においてはエルラナタマブ群でOS、PFSの有意な延長が認められた。これらの結果により、製造販売業者はエルラナタマブのEPdに対する追加的有用性が示されたと判断した。

2.3.2 公的分析によるレビュー結果

分析枠組みでは「造血器腫瘍診療ガイドライン2023年版」[26]の記述や臨床専門家の意見に基づき比較対照技術をEPdと設定したが、製造販売業者のSRではEPdのみを評価した研究は特定されてい

ない。また、製造販売業者がEPdの有効性を示す集団として用いたLocoMMotion試験、COTAコホートには、EPdはそれぞれわずか2.4%、3.3%の患者にしか用いられていないため、EPdの有効性をPCTの観察研究の結果で代替することには課題があると考えた。

公的分析は、分析枠組みにしたがってEPdの観察研究を用いて追加的有用性を評価することがより適切であると考え、ELOQUENT-3試験及び6件の観察研究の妥当性について検討を行った。ELOQUENT-3試験のEPd群は68%がレナリドミド及びPIに抵抗性を示していたが、ダラツムマブの治療歴があったのは1例のみであった。EPdの6件の観察研究はいずれも単群・後ろ向き観察研究であり、対象となった患者の前治療歴や薬剤抵抗性、集団の規模、報告されているアウトカムはさまざまであった。Hose, et al.[9]及びNakayama, et al.[11]はどちらも前治療ライン数の中央値がそれぞれ5(1-16)、4(1-10)と高度に難治性を示す対象集団におけるEPdの治療効果を報告した研究である。しかし、22例という比較的小規模な観察研究であり、ダラツムマブの治療歴があるものは9%、41%と記載はされていたが、TCE/TCR例の割合は不明であった。また、Nakamura, et al.[10]はダラツムマブを直前に使用した群(Dara群)と非使用群(No-Dara群)に分け、エロツズマブベースの治療の効果を比較した日本の多施設共同研究である。EPdが投与されたサブグループで、ダラツムマブの前治療歴のある39例では94.9%にレナリドミド、64.1%にポマリドミドの前治療歴があり、TCE/TCR例の割合は60%以上と見込まれたが、アウトカムはOS、TTNT、best responseであり、PFSは評価されていなかった。Gentile, et al.[12]及びMartino, et al. 2024[13]、Martino, et al. 2025[14]は、EPdの実臨床下における有効性や予後因子に関するデータをイタリアの研究グループが段階的に報告した一連の多施設観察研究である。Gentile, et al.の報告に、参加施設・患者数を拡大し、追跡期間を延長して報告したものがMartino, et al. 2024である。Martino, et al. 2025は製造販売業者の文献検索期間(2014年1月から2014年9月)後に発表された研究であり、Martino, et al. 2024より対象集団を拡大したうえで、ダラツムマブ抵抗性例に限定し、その治療成績及び多変量解析を含む予後因子の検討、生存リスクスコアの導出が行われている。対象集団のうち51.4%がTCR例であり、PFS、OSのいずれについても単変量・多変量解析でTCRの有無による有意差は認められなかった。以上より公的分析は、Martino, et al. 2025が他の5研究と比して、症例数が十分でTCE/TCR例の構成比が比較的高く、OSとPFSの報告があり、MAICに必要な効果修飾因子・予後因子に関する情報を公表しているという点で、EPdの有効性を示すデータとしての妥当性が高いと評価した。

そこで公的分析は、2025年4月17日付で製造販売業者に、MagnetisMM-3試験のIPDとMartino, et al. 2025の結果を用いてMAICが実施可能であるかどうかを照会した。製造販売業者は、Martino, et al. 2025とMagnetisMM-3試験では、組み入れられた患者の前治療歴が大きく異なることや、Martino, et al. 2025では、MAICを実施するために重要となる予後因子及び効果修飾因子やTTD が報告されていないなどの理由により、Martino, et al. 2025を用いた間接比較によってエルラナタマブの追加

的有用性を評価するのは適切でないと回答した(2025年5月1日付)。これに対し公的分析は、MAICは観察可能なベースライン特性を補正する手法であり、すべての背景変数の一致を前提とするものではなく、TTDの情報の欠落は制約ではあるものの、Martino, et al. 2025を用いた間接比較の実施を妨げる決定的な要因とまでは言えないと考えた。しかし一方で、製造販売業者が指摘するように、Martino, et al. 2025の対象集団は、TCRの構成比や前治療ライン数に関してLocoMMotion試験よりもMagnetisMM-3試験の対象集団との間に異質性が高い(表2-3-2)。

表2-3-2 前治療ライン数とTCRの割合

	前治療ライン数	TCRの割合
MagnetisMM-3試験	中央値5 (2-22)	96.8%
LocoMMotion試験	中央値4 (2-13)	73.8%
Martino, et al. 2025	2 (54.3%)、3 (25.9%)、4以上(19.8%)	51.4%

Martino, et al. 2025を用いてMAICを実施した場合、これらの因子について調整を行うと、重み付け後の有効サンプルサイズが著しく減少し、推計の不確実性が高まる可能性がある。製造販売業者はMagnetisMM-3試験とLocoMMotion試験とのMAICにおいて、サンプルサイズの減少を懸念してTCR因子での調整を行っていないが、同様の理由からMartino, et al. 2025とのMAICにおいても調整によって大きなバイアスが生じることが懸念される。

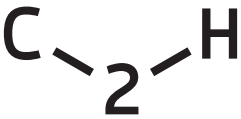
こうした背景を踏まえ、公的分析は、現時点で利用可能なエビデンスが限られていることや、薬剤の併用数と前治療歴のどちらが効果に与える影響が大きいかについても明確なエビデンスが存在しないことを考慮し、製造販売業者が実施したLocoMMotion試験とMagnetisMM-3試験のMAICをもって追加的有用性を評価することとした。しかしながら、治療薬剤の違いが効果に及ぼす影響については不確実性が残るため、結果の解釈にあたっては留意が必要である。

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システマティックレビューに基づいて、分析対象集団における追加的有用性を評価した。結果を表2-4に要約する。

表2-4 エルラナタマブの追加的有用性に関する評価

対象集団	再発・難治性の多発性骨髄腫患者 (TCE又はTCRを含む)
介入	エルラナタマブ
比較対照	EPd
アウトカム	OS、PFS
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	製造販売業者の提出したMagnetisMM-3試験とLocoMMotion試験とのMAICによると、PCT(EPdを含む)に対するエルラナタマブのOSのHRは、PFSのHRはとなりOS、PFSともに有意に延長させることが示されたため、エルラナタマブはEPdに対して追加的有用性を有すると判断した。

【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

2025年6月6日の薬事審議会医薬品第二部会において、エルラナタマブの投与開始48週時点で奏効が認められた場合、投与間隔が2週間隔から4週間隔に延長になる一変申請が承認された。この決定を受けて製造販売業者は、投与間隔の延長を反映するために報告書の修正を行った。以降は修正された報告書(エルレフィオ皮下注®44mg、エルレフィオ皮下注®76mgに関する費用対効果評価 [第2.0版] 2025年6月6日提出)に基づいた結果を記載する。

3.1.1 EPdと比較した費用効果分析の概要

<分析手法>

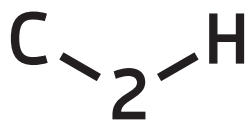
製造販売業者は、Progression Free、Progressed、Deathの3つの健康状態を考慮したPartitioned survival modelを構築し、EPdを比較対照技術とした費用効果分析を実施した。分析対象集団に対するEPdのみで実施された試験は存在しなかったことを理由に、EPdのOS、PFSを含むパラメータに関しては、TCE/TCR MMにおけるPCTの観察研究であるLocoMMotion試験のデータを使用した。分析開始年齢は67.10歳、分析期間は生涯(25年)とした。

製造販売業者は以下のようにエルラナタマブ及びEPdのOS、PFS、TTDを長期推計した。

- エルラナタマブ:MagnetisMM-3試験の28.4か月間のデータに基づいてOS、PFSのKM曲線にワイブル分布を当てはめた。TTD曲線は指数分布と仮定し、MagnetisMM-3試験の治療期間の中央値から導出した。
- EPd:MagnetisMM-3試験とLocoMMotion試験でMAICを実施し、OS及びPFSのHRを算出したが、比例ハザード性が成立しなかったため、MAIC調整曲線を適用して導出した。TTD曲線は指数分布と仮定し、LocoMMotion試験の治療期間の中央値から導出した。

QOL値は、MagnetisMM-3試験で収集されたEQ-5D-5Lデータをもとに、日本人の選好に基づく換算表で変換し算出された。ここで得られたProgression Free及びProgressedのQOL値、及び多変量解析によって得られた有害事象のQOL値はエルラナタマブ、EPdの両群で用いられた。

費用としては、エルラナタマブ及びEPdの薬剤費、後治療の薬剤費(エルラナタマブでは前投薬の費用も含む)、薬剤の投与費用、管理費用、外来及び入院費用、終末期に発生する費用、有害事象費用が計上された。エルラナタマブの投与間隔については、24週時点で100%の患者が1週間隔から2週間隔に切り替わり、48週時点で100%の患者が4週間隔に切り替わると仮定された。エルラナタマブ、EPdの薬剤費については、MagnetisMM-3試験、LocoMMotion試験のデータに基づいたRDIにより補正が行われた。エルラナタマブ、EPdによる治療が実施された後に後治療が行われる割合とレジメンは製造販売業者の実施した医師調査により設定された。



製造販売業者が実施した費用効果分析の手法を表3-1-1-1に要約する。

表3-1-1-1 製造販売業者による費用効果分析の手法

項目	内容	製造販売業者報告書の該当ページ
分析対象集団	PI、IMiD、抗CD38 mAb を含む少なくとも3つの標準的な治療が無効または治療後に再発したBCMAを標的とした治療による治療歴のないTCE MM患者	65
モデル開始時の患者の年齢と性別割合	MagnetisMM-3試験コホートAの患者の平均年齢、男性割合を用いて、67.10歳、男性割合55.3%	65,70
比較対照技術	EPd	27,64
分析の立場と費用の範囲	分析の立場:公的医療の立場 費用の範囲:公的医療費のみ	28
効果指標	質調整生存年 (QALY)	28
分析期間	生涯(25年)	28,65
割引率	費用、効果ともに年率2%	28
使用ソフトウェア	Microsoft Excel 365	64
モデルの種類	Partitioned survival model	64
モデルで考慮した健康状態	Progression Free、Progressed、Death	64
EPdの有効性、安全性	分析枠組みで決定した対象集団に対するEPdのみで実施された試験は存在しなかったため、LocoMMotion試験で報告されているデータを使用して推計した。	86
OS、PFS、TTD	- エルラナタマブ OS、PFS:MagnetisMM-3試験の28.4か月間のデータに基づくKM曲線にワイブル分布を当てはめ、長期推計された。 TTD:指数分布を仮定してMagnetisMM-3試験の治療期間の中央値から導出された。 - EPd OS、PFS:LocoMMotion試験とMagnetisMM-3試験とのMAICを実施したが、比例ハザード性が成立しなかったためMAIC調整曲線を適用して導出された。 TTD:指数分布を仮定してLocoMMotion試験の治療期間の中央値から導出された。	86-95
AE発生率	AE発生率はMagnetisMM-3試験及びLocoMMotion試験から設定された。CRSと神経毒性はすべてのGrade、その他一般的なAEはGrade3、4のみが分析に含められた。主なAEの発生率は以下の通りである。 - 血液及びリンパ系障害 エルラナタマブ/EPd:血小板減少症23.6%/17.7%、貧血37.4%/10.9%、好中球減少症49.6%/13.3% - 感染症及び寄生虫症 エルラナタマブ/EPd:感染11.4%/6.5%、肺炎8.9%/0.0%	96,97
QOL値	- Progression Free及びProgressed のQOL値は、MagnetisMM-3試験においてEQ-5D-5Lを用いて測定されたQOLデータを基に、日本人の選好に基づく換算表で変換し算出された。 - 有害事象のQOL値減少は多変量解析によって得られた。 - 主なQOL値の推定値は以下の通りである。 Progression Free ██████ Progressed: ██████ 一般的なAE、Grade3～4による減少: ██████ - 年齢、性別による減少が調整された。	98-106

費用	一次治療	- 薬価は令和6年度薬価基準から決定された。 エルラナタマブ(44mg) 558,501円 エルラナタマブ(76mg) 957,222円 エロツズマブ(400mg) 212,305円 ポマリドミド(4mg) 52,419円 デキサメタゾン(4mg) 27円 - RDI中央値は、エルラナタマブはMagnetisMM-3試験に基づき78.01%、EPdはLocoMMotion試験に基づき93.35%と設定された。 - エルラナタマブは24週間以降全例で投与間隔が2週間となり、48週間以降は全例で4週間となると仮定された。	107,108
	後治療	- 後治療のレジメン及びエルラナタマブ、EPd療法それぞれの後治療の使用割合は製造販売業者の行った医師調査によって推計された。 - 後治療は、新たに進行した患者のうち91.7%の患者に適用された。後治療期間の中央値は、モデルから算出した進行後生存期間(Progressed期間)の推定期間によって上限を設け、後治療期間が進行後生存期間より長くないように設定された。	111
	管理	- 検査項目及び実施頻度、外来受診の頻度は製造販売業者の行った医師調査によって推定され、単価は令和6年度診療報酬により決定された。 - エルラナタマブ開始前の入院期間は1週間(5日間)と仮定された。	106-107
	有害事象	製造販売業者の行った医師インタビューにより決定された。治療費用は有害事象の発生時に使用する薬剤及び診療報酬行為から、診療行為に該当する診療点数を掛け合わせて算出された。	117
	終末期	Hashimoto et al. 2021[27]で得られた終末期費用を現在の診療報酬改定に伴う医療費補正を行い、死亡時に一括して計上された。	117

<分析結果>

製造販売業者が行った基本分析の結果、エルラナタマブはEPdと比較して、増分効果は1.77QALY、増分費用は102,865円であり、ICERは58,168円/QALYであった。一次元感度分析の結果、ICERに最も大きな影響を与えたパラメータは、重み付け後のエルラナタマブのOSのワイブル分布のScale、エルラナタマブのRDI、重み付け後のエルラナタマブのPFSのワイブル分布のScaleであった。確率感度分析の結果、エルラナタマブのICERが750万円/QALYを下回る確率は95%であった。また、EPdの有効性としてCOTAコホートを用いたシナリオ分析が実施され、ICERは435,962円/QALYであった。

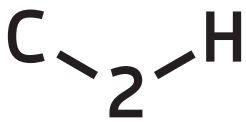
表3-1-1-2 製造販売業者による費用効果分析の基本分析の結果(第[2.0版])

	効果(QALY)	増分効果(QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER(円/QALY)
エルラナタマブ	2.59	1.77	23,359,766	102,865	58,168
EPd	0.82		23,256,901		

3.1.2 EPdと比較した費用効果分析に対する見解

3.1.2.1 エルラナタマブの投与期間の長期推計について

製造販売業者は、エルラナタマブの投与期間について、MagnetisMM-3試験のTTDにおいて観察された投与期間の中央値が■か月(観察期間:28.4か月間)であることを用いて、指数分布に基づく長期の推計を行った。製造販売業者が長期推計したTTD曲線においては、12か月時点で■%が、



33か月時点では■%がエルラナタマブを使用していると仮定されている。一方で、Lesokhin[8]らは、MagnetisMM-3試験において35.8%の患者が少なくとも12か月間エルラナタマブを使用していたことを報告した。加えて、より観察期間が長いPrince [18] らの追加報告によれば、33.9か月時点で16.3%の患者が治療継続中だった。これらの観察値は、製造販売業者が長期推計した使用率(12か月時点で■%、33か月時点で■%)と乖離している。

したがって、製造販売業者が長期推計したエルラナタマブのTTDは、エルラナタマブの治療期間を臨床試験よりも短く仮定しており治療費用を過小評価している懸念があるため、妥当ではないと考えた。

3.1.2.2 IVIGの投与について

エルラナタマブ投与に伴う重大な副作用として低 γ グロブリン血症が挙げられており[28]、製造販売業者は低 γ グロブリン血症の発現割合や治療について医師調査を行っている(製造販売業者報告書[第2.0版]p.209【質問12-2:CAR-T療法または二重特異抗体薬を施行した際の有害事象の管理について伺います。遷延する低ガンマグロブリン血症と血球減少の発現割合、それらの有害事象に対する標準的な治療およびその治療頻度を教えてください。】)。また、MagnetisMM-3試験[8]では43.1%の患者がIVIG投与を受けたと報告されている。同様に、フランスのcompassionate useプログラムの一環としてエルラナタマブを投与された再発難治性多発性骨髄腫患者101例の観察研究[29]においても、50%の患者がIVIGを投与された。しかしながら、製造販売業者の実施した分析においては、有害事象として低 γ ガンマグロブリン血症は考慮されておらず、IVIG投与にかかる費用は計上されていない。IVIG投与費用を計上しないことは、エルラナタマブの治療費用の過小評価につながるため、妥当ではないと考えた。

3.1.2.3 EPdの有効性にPCTの観察研究の結果を用いることについて

製造販売業者はエルラナタマブの追加的有効性の評価において、分析枠組みで定められたEPdではなくPCTの観察研究であるLocoMMotion試験[24]の結果を用いている。2.3.2項で述べたように、公的分析では、現時点で利用可能なエビデンスが限定的であることを考慮し、製造販売業者が実施したLocoMMotion試験とMagnetisMM-3試験のMAICをもって、追加的有用性を評価することとした。費用効果分析におけるEPdの有効性についても、同様に本MAICの結果を用いることとした。しかしながら、分析枠組みでは「造血器腫瘍診療ガイドライン2023年版」[26]の記述や臨床専門家の意見に基づき比較対照技術はEPdと設定された。特に同ガイドラインでは、2剤併用療法よりも3剤併用療法の方が一般的に有効性が高いとされている。また、MagnetisMM-3試験よりも対象集団は軽症であるものの、EPdとPdを直接比較したRCTであるELOQUENT-3試験[7]においても、

3剤併用療法の有効性が示されている。LocoMMotion試験においては3剤併用療法を受けた患者割合が64.5%にとどまっており、これをEPdと同等の治療効果を示す集団とみなすには課題があると考えられる。

TCE/TCRのような高度に治療抵抗性を示す集団において、治療レジメン間の効果の差異がどの程度現れるかについては、現在のところ明確なエビデンスは存在しない。仮にTCE/TCR集団においてEPdがPCTよりも高い有効性を示すことが確認される場合には、製造販売業者が提出した費用効果分析の結果は、エルラナタマブの費用対効果を相対的に過大に評価している可能性がある。

3.1.2.4 エルラナタマブのOS、PFSの外挿曲線について

エルラナタマブの有効性はMagnetisMM-3試験に基づいているが、単群試験であり、28.4か月時点のデータで分析期間(25年)よりもはるかに短いため、長期推計の不確実性が高い。

製造販売業者は、OSとPFSの長期推計のために、MagnetisMM-3試験コホートAのMAIC調整前のKM曲線にパラメトリック分布を当てはめ、ワイブル分布を選択した。その結果、■か月以降はPFSがOSを上回るためPFSの値としてOSを用いた。この仮定は、■か月以降病態が進行する患者が存在せず、治療効果が治療終了後も長期間にわたって維持されることを示すものであるが、TCE/TCR集団の一般的な疾患経過を踏まえると、この仮定が臨床実態に沿うものであるかどうかは議論がある[24,25,30]。一方で、PFSの推計のデータ源となっているMagnetisMM-3試験のKM曲線において[17]、30か月以降のat risk人数が1桁と極めて少数となっており、結果の解釈が困難である。

以上を踏まえると、製造販売業者のOSとPFSの長期推計を支持するエビデンスが十分に示されておらず、実臨床現場において実際にそのような効果が得られるのか、特に投与中止後も中止前と同等の有効性を有するかは判断が困難である。しかし公的分析では、現時点で利用可能なデータが限定的であることを考慮し、製造販売業者が提出したOS及びPFSの設定を受け入れることとしたが、結果の解釈には留意が必要である。

3.1.2.5 エルラナタマブの長期有効性について

製造販売業者はエルラナタマブの有効性について、寛解後は長期的にその効果が持続するものとしている。しかしながら、現時点ではこの仮定を支持する明確なエビデンスは存在しない。そのため、2025年7月8日付で製造販売業者の見解を照会したところ、「臨床試験では、エルラナタマブの投与でより深い奏効が得られた患者においては、長期的にその効果が持続する結果が得られています。MagnetisMM-3試験(MM-3試験)のコホートA(123例)において、部分奏効以上が得られた患者■例の奏効期間中央値は未到達(追跡期間中央値:27.9ヵ月)であり、24ヵ月時点の奏効持続確率は

でした。また、完全奏効以上の奏効が得られた患者■例の奏効期間中央値は未到達であり、18 ヶ月時点の完全奏効持続確率は■でした。コホートA 全体の全生存期間中央値は■でした。完全奏効を認めた患者のうち次世代シーケンスで微小残存病変(MRD)の評価が可能であった■例中■例■で完全奏効よりも深い奏効を意味するMRD陰性(検出感度10-5)が認められました。前治療の治療ライン数の中央値が5ライン(範囲：2～22ライン)であり、多くの患者が3クラス抵抗性(96.9%)である患者集団で認められたこれらの結果は、実臨床で多くの治療歴を有する患者でも長期に奏効が維持されることにより、予後が延長することが強く予想されます。」との回答を得た(2025年7月22日付)。

公的分析では上記の見解を受け入れたが、結果の解釈には留意が必要である。

3.1.2.6 長期寛解時において投与を中止するタイミングについて

製造販売業者はエルナタマブの投与期間についてMagnetisMM-3試験に基づき推計しているが、日本における臨床実態ではより長期に投与が継続される可能性がある。長期寛解時において投与を中止するタイミングの実態や考え方について、2025年7月8日付で製造販売業者の見解を照会したところ、臨床家から以下のような見解を得たとのことであった。

「一般に、多発性骨髄腫の治療において奏効持続状態の患者に対して漫然と薬剤を投与し続けるべきではなく、適宜患者の状態を評価し、薬剤の投与を終了できるかどうか検討する。その理由として、CAR-T療法や二重特異抗体など新規モダリティを有する薬剤の誕生によって、以前よりも寛解を目指せるようになってきたことおよびそれらの新規薬剤の薬価が高額であることが多いことも起因している。

- 本剤の投与開始時に完全奏効を達成しかつMRDがネガティブである患者においては、1年間ないし2年間その効果が持続した場合には、リスクベネフィットバランスを考慮して治療を終了することを検討する。さらに近年、MRDなどの基準によって薬物治療の中止を検討する研究も公表されている。
- 初回治療を含め、現在使用されている薬剤でも治療により深い奏効が得られた患者では、経過観察に移行する場合もあり、再発を認めるまでに1年以上無治療であることはめずらしいことではない。
- エルナタマブの臨床試験および実臨床での投与経験から、本剤は機能的治癒(治療を終了しても奏効が持続する状態)を目指すポテンシャルを有する薬剤であり、本剤投与により長期的な奏効の持続が期待できることから、実臨床では機能的治癒と判断されて実際に治療を終了し、再発が認められるまで経過観察とする場合があると考える。」(2025年7月22日付)

公的分析では上記の見解を受け入れたが、結果の解釈には留意が必要である。

3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無

- ☐ 特になし → 本節で終了
☒ あり → 以下に続く
☐ その他()

3.3 実施が必要な再分析の概要

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

- a) エルラナタマブの投与期間の長期推計について
b) IVIGの投与について

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)

該当なし

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 エルラナタマブの投与期間の長期推計について

表3-4-1-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.1.2	65	23

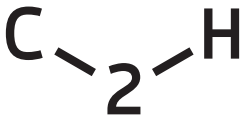
【報告書等の記述】

エルラナタマブの治療期間はMagnetisMM-3試験の治療開始から治療中止までの期間 (TTD)曲線より導出した。

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者の仮定したTTDは、エルラナタマブの中止確率は時間にかかわらず一定という仮定に基づいており、MagnetisMM-3試験の観察値やPFSと乖離している。

公的分析では、TTDのKM曲線にパラメトリック分布を当てはめ、MagnetisMM-3試験における観察値と矛盾がなくPFSとの乖離も少ない曲線を選択すべきと考えた。パラメトリック分布の当てはめの結果、対数正規分布による外挿曲線でAIC、BICがともに最も低値であった(表3-4-1-2)。また、エルラナ



タマブを使用している患者割合が12か月時点で33.4%、33か月時点で14.2%とMagnetisMM-3試験での観察値によく一致した(図3-4-1)。公的分析は、エルラナタマブのTTDは、対数正規分布の当てはめによって導出することが妥当と考えた。

表3-4-1-2 エルラナタマブのTTDに各分布を当てはめた場合のAICとBIC

パラメトリック分布	AIC	BIC	平均
ワイブル	690.652	696.277	693.465
対数正規	679.670	685.294	682.482
指数	718.305	721.117	719.711
対数ロジスティック	683.069	688.694	685.881
ゴンペルツ	690.782	696.407	693.594
一般化ガンマ	681.212	689.648	685.43
ガンマ	695.656	701.281	698.469

AIC, Akaike's Information Criterion; BIC, Bayesian information criterion.
製造販売業者提出のモデルシート”Elranatamab curves”より作成



[Redacted text]

[Redacted text]

3.4.2 IVIGの投与について

表3-4-2-1 製造販売業者による報告書の該当部分

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

【報告書等の記述】

記載なし

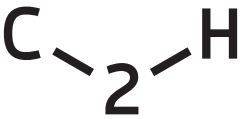
【具体的な再分析の内容】

製造販売業者は、エルラナタマブ投与に伴う重大な副作用として挙げられる低 γ グロブリン血症[28]を考慮していなかった。

公的分析は、エルラナタマブ群にIVIG投与の費用を計上することが妥当と考えた。MagnetisMM-3試験においては、43.1%の患者が観察期間中にIVIGを投与されたと報告されているが、投与回数や投与量については明記されていない。BCMA指向性二重特異抗体(エルラナタマブは含まれていない)による治療を受けた多発性骨髄腫患者37例における感染症とIVIG投与についての報告[31]によると、治療に反応を示した患者の92%がいずれかの時点でIVIG投与を受け、投与回数の中央値は10回(範囲:1-25回)であった。また、添付文書上、低 γ グロブリン血症において使用されるIVIGの投与量は1回あたり200-600mg/kgである。したがって、再分析では、エルラナタマブ群の43.1%にIVIGが1回あたり400mg/kgで10回投与されると仮定し、IVIG投与費として999,931円を計上した。使用したIVIGの薬剤費は表3-4-2-2の通りである。

表3-4-2-2 IVIG補充療法で用いられる製剤及びその薬価

製剤	薬価
献血ヴェノグロブリンIH10%静注10g/100mL	78,381円/瓶
献血ヴェノグロブリンIH10%静注20g/200mL	156,597円/瓶



4. 分析結果

4.1 再分析における基本分析の結果

• 実施した分析

☒ 費用効果分析(増分費用効果比を算出する)

☐ 費用最小化分析(効果は同等として費用を比較する)

☐ 比較対照技術に対し効果が劣ることから費用効果分析は実施しない

☐ その他()

4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比

製造販売業者及び再分析の基本分析の結果を表4-1-1-1及び表4-1-1-2に示す。

表4-1-1-1 製造販売業者による基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER(円/QALY)
エルラナタマブ	2.59	1.77	23,359,766	102,865	58,168
EPd	0.82		23,256,901		

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)
エルラナタマブ	2.59	1.77	34,609,177	11,352,276	6,419,472
EPd	0.82		23,256,901		

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	1.77	102,865	58,168
a	エルラナタマブのTTD曲線の変更	1.77	10,352,345	5,854,032
b	エルラナタマブ群にIVIG費用を計上	1.77	1,102,797	623,608
a+b	エルラナタマブのTTD曲線の変更+エルラナタマブ群にIVIG費用を計上(再分析における基本分析の結果)	1.77	11,352,276	6,419,472

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

a) EPdの有効性にPCTの観察研究の結果を用いることについて

分析対象集団におけるエビデンスが限定的であったことから、PCTの観察研究であるLocoMMo-

tion試験の結果をEPdの有効性を示す集団として取り扱った。一方で、「造血器腫瘍診療ガイドライン2023年版」[23]では2剤併用療法よりも3剤併用療法の方が一般的に有効性が高いとされている。また、EPdとPdを直接比較したELOQUENT-3試験[7]においても、MagnetisMM-3試験よりも対象集団は軽症であるものの3剤併用療法の有効性が示されている。仮にTCE/TCR集団においてEPdがPCTよりも高い有効性を示すことが確認される場合には、増分効果が小さくなり、増分費用効果比が大きくなることが推察される。

b) エルラナタマブのOS、PFSの外挿曲線について

エルラナタマブのOS、PFSの長期推計に際し、MagnetisMM-3試験のKM曲線にワイブル分布を当てはめたが、単群試験のため不確実性が高い。また、PFSのKM曲線においては、追跡期間後半のat risk人数が極めて少数でデータが不十分である。さらに、■か月でOSとPFSが交差したため、■か月以降はOSとPFSが収束する、すなわち治癒あるいは治療介入なしで病勢が進行しないと仮定したが、現時点では臨床的に妥当であるかどうかの判断は困難である。現時点では利用可能なデータが限定的であるため製造販売業者の設定を受け入れたが、OS、PFSの外挿曲線に関する仮定は増分効果比に影響を与えると考える。

c) エルラナタマブの投与のあり方と長期寛解に関する仮定について

製造販売業者はエルラナタマブの有効性について、寛解後は長期的にその効果が持続するものとしている。また、エルラナタマブの投与期間についてMagnetisMM-3試験に基づき推計しており、実臨床現場においてより長期に投与が継続される可能性については考慮していない。3.1.2.5及び3.1.2.6項で述べたように、公的分析では、現時点で利用可能なエビデンスが限定的であることを考慮し製造販売業者の見解を受け入れたが、エルラナタマブの投与のあり方と長期寛解に関する仮定は増分効果比に影響を与えると考える。

4.2 再分析における感度分析の結果

一元論的感度分析の結果を表4-2に示す。

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
重み付け後のエルラナタマブのOSのワイブル分布のScale (1.00)	0.44	1.56	95% CI (製造販売業者設定)	1,991,434	8,738,593
エルラナタマブのRDI (78%)	62%	94%	±20% (製造販売業者設定)	3,239,780	9,599,162
エルラナタマブの用量を変更する患者割合:QWからQ2W (100%)	80%	100%	±20% (製造販売業者設定)	10,913,796	6,419,472
エルラナタマブの用量を変更する患者割合:Q2WからQ4W (100%)	80%	100%	±20% (製造販売業者設定)	7,776,972	6,419,472
エルラナタマブの用量を変更するまでの期間 (Weeks): Q2WからQ4W (24.00)	19.20	28.80	±20% (製造販売業者設定)	6,228,782	6,563,665
重み付け後のエルラナタマブのPFSのワイブル分布のScale (1.79)	1.15	2.44	95% CI (製造販売業者設定)	10,269,753	6,458,837
エルラナタマブ群におけるIVIGの使用率 (43.1%)	34.4%	51.6%	±20%	6,306,384	6,532,560
エルラナタマブ群におけるIVIGの体重当たりの1回投与量(mg/kg) (400)	200	600	添付文書[32]による投与量の幅	6,136,655	6,701,991
エルラナタマブ群におけるIVIGの一人当たりの投与回数の中央値 (10)	8	12	±20%	6,306,384	6,532,560
割引率(2%)	0%	4%	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[33]	6,641,429	6,222,892

4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果

4.3.1 公的分析によるシナリオ分析

エルラナタマブのTTDに各パラメトリック分布を当てはめた結果を表4-3-1に示す。

表4-3-1 シナリオ分析の結果

基本分析の設定	シナリオ分析の設定	基本分析	シナリオ分析		
		ICER(円/QALY)	増分効果 (QALY)	増分費用(円)	ICER(円/QALY)
対数正規	ワイブル	6,419,472	1.77	7,376,153	4,171,058
	指数		1.77	6,994,339	3,955,150
	対数ロジスティック		1.77	12,088,109	6,835,569
	ゴンペルツ		1.77	16,545,808	9,356,304
	一般化ガンマ		1.77	12,627,146	7,140,383
	ガンマ		1.77	6,932,609	3,920,243

4.3.2 専門組織の指示に基づくシナリオ分析

製造販売業者のモデルでは、入院期間はエルナタマブ開始前に1週間(5日間)と仮定されていたが、専門組織からはより長期となる可能性が指摘された。そこで、入院期間を2週間(10日間)、4週間(20日間))とした場合の影響を検討し、その結果を表4-3-2に示す。

表4-3-2 シナリオ分析の結果

基本分析の設定	シナリオ分析の設定	基本分析	シナリオ分析		
		ICER(円/QALY)	増分効果 (QALY)	増分費用(円)	ICER(円/QALY)
エルラナタマブ 開始前の入院期 間として1週間 (5日間)	入院期間 2週間(10日間)	6,419,472	1.77	11,433,960	6,465,662
	入院期間 4週間(20日間)		1.77	11,597,327	6,558,042

4.4 分析結果の解釈

エルナタマブ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の通り要約する。

表4-4 分析結果の解釈

分析対象集団	免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤および抗CD38モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも3つの標準的な治療が無効または治療後に再発したB細胞成熟抗原を標的とした治療による治療歴のない多発性骨髄腫患者
比較対照技術	エロツズマブ+ボマリドミド+デキサメタゾン
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ominant ☐ 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、エルナタマブはエロツズマブ+ボマリドミド+デキサメタゾンと比較してICERが6,419,472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. Elranatamab for treating relapsed and refractory multiple myeloma after 3 or more treatments. [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1023>].
- [2] SMC. elranatamab (Elrexio). [Available from: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/elranatamab-elrexio-full-smc2669/>].
- [3] HAS. ELREXFIO (elranatamab) - Multiple myeloma. [Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3517411/en/elrexio-elranatamab-multiple-myeloma].
- [4] IQWiG. Elranatamab (multiple myeloma); Benefit assessment according to § 35a SGB V. 2024;; [Available from: <https://www.iqwig.de/en/projects/a24-12.html>].
- [5] CDA-AMC. elranatamab. [Available from: <https://www.cda-amc.ca/elranatamab>].
- [6] PBAC. ELRANATAMAB. [Available from: <https://www.pbs.gov.au/443/medicinesstatus/document/1180.html>].
- [7] Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2018;379(19):1811–1822.
- [8] Lesokhin AM, Tomasson M, Arnulf B, Bahlis N, Prince HM, Niesvizky R, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat. Med.* 2023;29(9):2259–2267.
- [9] Hose D, Schreder M, Hefner J, Bittrich M, Danhof S, Striffler S, et al. Elotuzumab, pomalidomide, and dexamethasone is a very well tolerated regimen associated with durable remission even in very advanced myeloma: a retrospective study from two academic centers. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2021;147(1):205–212.
- [10] Nakamura N, Arima N, Takakuwa T, Yoshioka S, Imada K, Fukushima K, et al. Efficacy of elotuzumab for multiple myeloma deteriorates after daratumumab: a multicenter retrospective study. *Ann. Hematol.* 2024;103(12):5681–5690
- [11] Nakayama H, Aisa Y, Ito C, Sakurai A, Nakazato T. The real-world outcomes of relapsed/refractory multiple myeloma treated with elotuzumab, pomalidomide, and dexamethasone. *Hematol. Rep.* 2024;16(4):593–602.
- [12] Gentile M, Vigna E, Palmieri S, Galli M, Derudas D, Mina R, et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: a multicenter, retrospective, real-world experience with 200 cases outside of controlled clinical trials. *Haematologica.* 2024;109(1):245–255.

-
- [13] Martino EA, Palmieri S, Galli M, Derudas D, Mina R, Pepa RD, et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Extended follow-up of a multicenter, retrospective real-world experience with 321 cases outside of controlled clinical trials. *Hematol. Oncol.* 2024;42(4):e3290.
- [14] Martino EA, Palmieri S, Galli M, Derudas D, Mina R, Pepa RD, et al. Outcomes and prognostic indicators in daratumumab-refractory multiple myeloma: a multicenter real-world study of elotuzumab, pomalidomide, and dexamethasone in 247 patients. *ESMO Open.* 2025;10(2):104084.
- [15] Tomasson MH, Iida S, Niesvizky R, Mohty M, Bahlis N, Martinez-Lopez J, et al. Long-term survival and safety of elranatamab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Update from the MagnetisMM-3 study. *HemaSphere.* 2024;8(7):e136.
- [16] Tomasson MH, Iida S, Niesvizky R, Mohty M, Bahlis NJ, Martinez-Lopez J, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Elranatamab Monotherapy in the Phase 2 MagnetisMM-3 Trial in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. [Available from: https://www.postersessiononline.eu/173580348_eu/congresos/ASH2023/aula/-SUN_3385_ASH2023.pdf].
- [17] Mohty M, Iida S, Bahlis NJ, Sullivan S, Conte U, Leip E, et al. Long-Term Survival After Elranatamab Monotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: MagnetisMM-3. [Available from: https://pfizermedical.pfizerpro.com/api/vc/en/medical/assets/e1042d38-4b66-4827-9257-58e593dd182a/Mohty_P_932_EHA2024.pdf].
- [18] Prince HM, Bahlis NJ, Rodriguez Otero P, Karlin L, Akard L, Varshavsky Yanovsky A, et al. MagnetisMM-3: Long-Term Follow-Up of Elranatamab Monotherapy in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. [Available from: https://www.pfizermedicalinformation.de/files/NEW_Kongress-Updates-ASH-2024-MagnetisMM-3-Long-Term-Update.pdf].
- [19] Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, et al. Elotuzumab Plus Pomalidomide and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Final Overall Survival Analysis From the Randomized Phase II ELOQUENT-3 Trial. *J. Clin. Oncol.* 2023;41(3):568–578.
- [20] Weisel K, Dimopoulos M, San-Miguel J, Paner A, Engelhardt M, Taylor F, et al. Impact of elotuzumab plus pomalidomide/dexamethasone on health-related quality of life for patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): Final data from the phase 2 ELOQUENT-3 trial. *Blood.* 2021;138(Supplement 1):1662–1662.
- [21] Iida S, Ito S, Yokoyama H, Ishida T, Nagai Y, Handa H, et al. Elranatamab in Japanese patients with relapsed/refractory multiple myeloma: results from MagnetisMM-2 and MagnetisMM-3.

-
- Jpn J Clin Oncol. 2024; 24;54(9):991-1000.
- [22] Mohty M, Bahlis NJ, Nooka AK, DiBonaventura M, Ren J, Conte U. Impact of elranatamab on quality of life: Patient-reported outcomes from MagnetisMM-3. *Br J Haematol.* 2024;204(5):1801–1810.
- [23] ClinicalTrials.gov. MagnetisMM-3: Study Of Elranatamab (PF-06863135) Monotherapy in Participants With Multiple Myeloma Who Are Refractory to at Least One PI, One IMiD and One Anti-CD38 mAb. [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04649359>].
- [24] Mateos M-V, Weisel K, Stefano VD, Goldschmidt H, Delforge M, Mohty M, et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia.* 2022;36(5):1371–1376.
- [25] Costa LJ, LeBlanc T, Tesch H, Sonneveld P, Kyle R, Sinyavskaya L, et al. Elranatamab efficacy in MagnetisMM-3 compared with real-world control arms in triple-class refractory multiple myeloma. *Future Oncol.* 2024;20(17):1175-1189.
- [26] 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.
- [27] Hashimoto Y, Hayashi A, Teng L, Igarashi A. Real-world cost-effectiveness of palliative care for terminal cancer patients in a Japanese general hospital. *J. Palliat. Med.* 2021;24(9):1284–1290.
- [28] Pfizer Inc. エルレフィオ皮下注添付文書. [Available from: <https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=20462>].
- [29] Malard F, Bobin A, Labopin M, Karlin L, Frenzel L, Roussel M, et al. Elranatamab monotherapy in the real-world setting in relapsed-refractory multiple myeloma: results of the French compassionate use program on behalf of the IFM. *Blood Cancer J.* 2024;14(1):219.
- [30] Gandhi UH, Cornell R, Lakshman A, Gahvari Z, McGehee E, Jagosky M, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia.* 2019;33(9):2266–2275.
- [31] Lancman G, Parsa K, Kotlarz K, Avery L, Lurie A, Lieberman-Cribbin A, et al. IVIg use associated with ten-fold reduction of serious infections in multiple myeloma patients treated with anti-BCMA bispecific antibodies. *Blood Cancer Discov.* 2023;4(6):440–451.
- [32] 日本血液製剤機構一般社団法人. ヴェノグロブリンIH. [Available from: <https://www.jbpo.or.jp/med/di/product/vng/top/>]
- [33] 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.

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。

