

医薬品等の費用対効果評価案について

	品目名	効能・効果	収載時価格	うち有用性系 加算率	市場規模 (ピーク時予測)	費用対効果評価区分	総会での 指定日	頁
①	エルレフィオ皮下注	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）	558,501 円（44mg1 瓶） 957,222 円（76mg1 瓶）	10%	165 億円	H 1（市場規模が 100 億円以上）	2024/5/15	2

医薬品・医療機器等の費用対効果の総合的評価案について

対象品目名：エルレフィオ皮下注（エルラナタマブ）

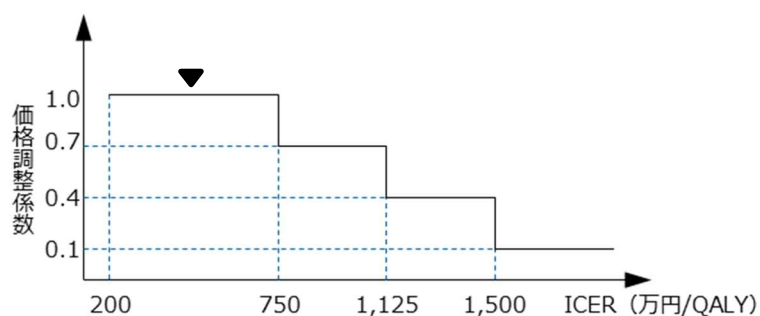
製造販売業者名：ファイザー株式会社

効能・効果：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）

対象集団	比較対照技術	ICER（円/QALY）の 区分	患者割合 （%）
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 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	エロツズマブ+ポマリドミド+デキサ メタゾン	200 万円/QALY 以上 かつ 750 万円/QALY 未満	100.0

（補足）分析対象集団の ICER の区分（有用性系加算の価格調整係数）

※営業利益の価格調整は今回対象外



(参考)エルレフィオ皮下注(一般名:エルラナタマブ)の費用対効果評価案策定に係る主な検討事項

1. 分析枠組み

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又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+ポマリドミド+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、ポマリドミド、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、ポマリドミド、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+ポマリドミド+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」以外の分析の希望	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)

※ 分析枠組みに係る専門組織での主な意見
(専門組織の見解)

- ・ 多発性骨髄腫の治療は多岐にわたるが、これまでの治療に大きく貢献してきた3種類の治療法（エロツズマブ+ポマリドミド+デキサメタゾン）を比較対照技術として設定することは妥当と考える。
- ・ 日本の現状では、CAR-T療法を実施できる施設は限定的であること等から、CAR-T療法が対象となる患者も少ないため、CAR-T療法が対象となる患者を分析対象集団から除くことは妥当と考える。

（企業の不服意見）

- ・ なし

2. エルレフィオ皮下注（一般名：エルラナタマブ）の費用対効果評価結果案の策定に係る専門組織での主な検討事項

2-1. 公的分析から提示された論点

- ・ 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、ピボタル試験（MagnetisMM-3試験）のTTD（time to treatment discontinuation：投与中止までの期間）において観察された投与期間の中央値が5.55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エルラナタマブのTTDは、MagnetisMM-3試験の観察値やPFSと乖離しており、エルラナタマブの治療期間を臨床試験よりも短く設定している懸念があった。公的分析で代替のパラメトリック分布を検討したところ、対数正規分布による外挿曲線が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ため、エルラナタマブのTTDを対数正規分布を用いて推計した。
- ・ IVIg（Intravenous Immunoglobulin：静注用免疫グロブリン製剤）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、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。また、Lancmanらの報告によると、B細胞成熟抗原（BCMA）指向性二重特異性抗体の治療を受けた多発性骨髄腫患者における投与回数の中央値は10回であった。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 グロブリン血症は考慮されておらず、IVIg投与にかかる費用も計上されていない。公的分析は、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。

2-2. 製造販売業者から提示された論点

- ・ エルラナタマブの投与期間の長期推計について
比較対照技術の有効性のデータソースとして使用したLocoMMotion試験では、TTDの中央値のみが報告されている。そのため、1つのパラメータのみで曲線の形状を定義することが可能な指数分布を用いて、比較対照技術群のTTDを導出した。そのうえで、企業分析では、評価対象技術と比較対照技術の間で一貫性を持たせるために、評価対象技術であるエルラナタマブのTTD曲線も指数分布に従うと仮定した。しかしながら、企業分析におけるTTDが実際の臨床試験データと一致していないことは事実であり、公的分析による再分析は妥当と考える。

・ IVIg の投与について

MagnetisMM-3 試験では、試験期間中に血清免疫グロブリン G (IgG) 値が 400 mg/dL を下回った場合に、免疫グロブリン製剤を投与することが推奨されていた。実臨床における免疫グロブリン製剤の投与について、企業は臨床専門家から次の意見を聴取した。『感染症予防の観点から、IgG 値が 400 mg/dL を下回った場合に、多数の医師が免疫グロブリン製剤の投与を検討するため、実臨床における免疫グロブリン製剤の投与割合は、概ね MM-3 試験における割合 (43.1%) に一致すると考えられる。ただし、400 mg/dL の基準はあくまで目安に過ぎず、免疫グロブリン製剤は高額であることから、不必要に投与するべきではないと考える。具体的には、IgG 値が 400 mg/dL を下回った場合でも、感染症がない限りただちに免疫グロブリン製剤を投与することはなく、200 mg/dL を下回った場合に初めて投与を検討する。』

以上を踏まえると、患者の状態によって状況は異なるものの、公的分析が用いた免疫グロブリンの投与割合 (エルナタマブ群の 43.1%) および先行研究を参考にして推計した免疫グロブリン製剤の費用 (999,931 円) をエルナタマブ群にのみ用いることは妥当であると考ええる。

結論として、公的分析の再分析には一定の妥当性があることから企業として異論はない。

2-3. 専門組織の議論

以上を踏まえて、専門組織は、MAIC による間接比較を公的分析と企業分析のいずれも用いているが、分析対象品目と比較対照技術の比較に用いられた研究には時期に大きな隔たりがあり、この手法を用いることの妥当性について、下記のとおり、公的分析に対して追加分析を求めることとした。

- ・ 企業分析の Matching adjusted indirect comparison (MAIC) による間接比較を公的分析は受け入れているが、分析対象品目と比較対照技術の比較に用いられた研究の背景情報などを踏まえて、この手法を用いることの妥当性について再検討してはどうか。

上記専門組織の決定について、公的分析より追加分析が実施された。専門組織では、以下のとおり議論され、分析結果等については、公的分析による追加分析結果が妥当であると結論づけられた。

- ・ 公的分析が IVIg の使用を想定して分析に加えたことは妥当な判断と考えられる。
- ・ MAIC による間接比較では、地域差や再発状態のように調整していない因子がある。
- ・ アンカーのない MAIC を使用する場合、不確実性が高いものとなる。
- ・ 観察研究と単群試験の比較として厳密に比べることが難しいなか、MAIC の解釈については、できる範囲で個別に検討する必要があるのではないか。
- ・ MAIC による間接比較は、不確実性が大きい中で一定の結論を出すために有効な手法ではあるが、その不確実性を考慮すると、品目毎に科学的妥当性を議論する必要がある。

<参考:本資料に係る留意事項>

- ・ 総合的評価では、企業分析及び公的分析双方とも一定の科学的妥当性が認められている。
- ・ 「専門組織での主な検討事項」は、双方の見解の主な相違部分を抜粋したものである。
- ・ 費用対効果評価の詳細については、国立保健医療科学院から公表される報告書を参照されたい。

(以上)