

## 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	トルカブ錠	内分泌療法後に増悪した PIK3CA、 AKT1 又は PTEN 遺伝子変異を有す るホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌	9,263.50 円 (160mg 1錠) 11,244.30 円 (200mg 1錠)	35% (加算係数 1.0)	103 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：トルカブ錠（カピバセルチブ）

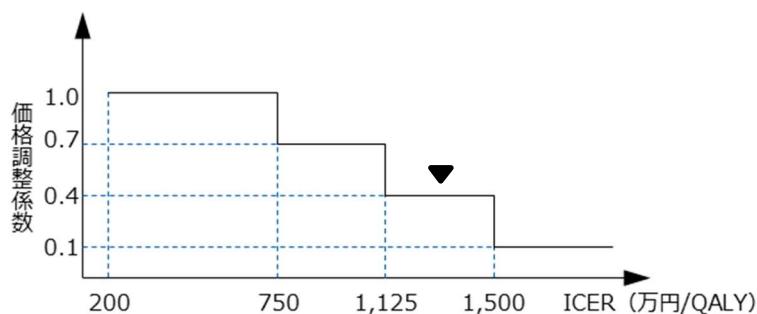
製造販売業者名：アストラゼネカ株式会社

効能・効果：内分泌療法後に増悪した PIK3CA、AKT1 又は PTEN 遺伝子変異を有するホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

対象集団	比較対照技術	ICER (円/QALY) の区分	患者割合 (%)
内分泌療法後に増悪した PIK3CA、AKT1 又は PTEN 遺伝子変異を有するホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌	フルベストラント+アベマシクリブ	1,125 万円/QALY 以上 1,500 万円/QALY 未満	100

(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)トルカプ錠(一般名:カピバセルチブ)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	内分泌療法後に増悪した PIK3CA、AKT1 又は PTEN 遺伝子変異を有するホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌
分析対象集団を設定した理由(適宜記載)	
比較対照技術名	フルベストラント+CDK4/6 阻害薬 (CDK4/6 阻害薬はより安価なもの)
比較対照技術を選定した理由	<ul style="list-style-type: none"> <li>乳癌診療ガイドライン 2022 年版によると二次内分泌療法として「強く」推奨されている治療法は存在しない。アロマターゼ阻害薬と CDK4/6 阻害薬の併用療法を行った場合の二次内分泌療法として最適な治療法は確立していないとされている。</li> <li>臨床専門家への意見聴取等によると、アロマターゼ阻害薬+CDK4/6 阻害薬による一次内分泌療法後の二次内分泌療法として、我が国においては CDK4/6 阻害薬を切り替えたフルベストラントとの併用療法が多く使用されているとのことであった。</li> <li>フルベストラント+CDK4/6 阻害薬(切り替え)と製造販売業者の提案するエベロリムス+エキセメスタンについて、どちらが治療効果が高いかはエビデンスが十分でなく判然としない。</li> <li>費用対効果評価の分析ガイドライン「4.2」において、「4.1」で一意に決めることが難しい場合は価格算定上の類似技術等も考慮に入れるとされている。カピバセルチブの価格算定上の最類似薬は CDK4/6 阻害薬である。</li> <li>また、分析ガイドライン「4.2」においては、無作為化比較試験(RCT)等における比較対照技術も検討することとされている。カピバセルチブのピボタル試験(CAPItello-291 試験)における比較対照技術はフルベストラントである。フルベストラント+CDK4/6 阻害薬はエベロリムス+エキセメスタンよりも RCT における比較対照技術(フルベストラント)に近い。CDK4/6 阻害薬の使用順や優劣は明らかでないことから、CDK4/6 阻害薬はより安価なものとする。</li> </ul>
「公的医療の立場」以外の分析の希望	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	その他の分析として、以下の比較対照技術を用いた分析も実施する。 (比較対照技術名)エキセメスタン+エベロリムス 本薬剤を用いるために実施される検査費用も考慮すること

※ 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)

- 企業の提示するエキセメスタン+エベロリムスは、作用機序という観点からは本品目と類似しているが、臨床的な治療の代替となるかは疑問がある。

- CDK4/6 阻害薬のリチャレンジは、効果や副作用等の観点からも検討してみることが臨床的にはあり得る選択肢である。
- 最適な治療法が確立していない中で、内分泌療法が効かなくなった場合はフルベストラントを使用するため、今回は、フルベストラント+CDK4/6 阻害薬を比較対照技術とした公的分析が提案する内容がより臨床的に妥当ではないか。
- 一方で、薬の作用機序ということであれば企業の提案も一定程度妥当性はあるため、公的分析の枠組みを基本分析としつつ、企業側の比較対照技術もその他の分析として実施してもよいのではないか。

(企業の不服意見)

- なし

## 2. トルカプ錠(一般名: カピバセルチブ)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

#### ・ 薬剤費について

製造販売業者は評価対象技術並びに比較対照技術である各薬剤の費用を、令和6年4月時点の薬価に基づき算出している。公的分析では、最新時点(令和7年7月時点)の価格を用いて分析を実施した。

#### ・ OSについて

公的分析ではフルベストラント+アベマシクリブに対するカピバセルチブ+フルベストラントのOS、PFS のハザード比を推定するために、CAPItello-291 試験と CDK4/6 阻害薬の「切り替え」の効果を検討した postMONARCH 試験を使用した間接比較を行うことが妥当であると考えた。postMONARCH 試験では OS データが未成熟であったことから、OS に対する効果は報告されていなかった。公的分析では、フルベストラントに対するフルベストラント+アベマシクリブの効果は代理エンドポイントである PFS において示されていることから、臨床試験においては後治療の影響等を受けて不明確な結果しか得られない可能性はあるものの、実際の臨床効果としては少なくとも OS でも有効性を有するとしていることが妥当であるとした。一方で、製造販売業者の用いたアベマシクリブ(フルベストラントの上乗せ)の OS に対する効果は、ハザード比で 1.02 であった。点推定値で見ると、アベマシクリブを上乗せすることにより、逆に生存期間が短くなるという設定であり、公的分析としては受け入れ困難であった。そのため、公的分析における OS のハザード比としては、臨床専門家の見解などを踏まえて、十分に保守的(ICER が小さくなる方向に働く)0.95 と設定し、その値については感度分析の対象とした。

#### ・ 検査費について

PIK3CA、AKT1、又は PTEN 遺伝子変異を有することがすでに判明している患者が分析対象集団であることから、公的分析では遺伝子検査にかかる費用を分析に含めないこととした。

## 2-2. 製造販売業者から提示された論点

- ・ 再分析で実施された OS データの推定

専門組織 I では比較対照が一意に定まらず、フルベストラント+CDK4/6 阻害薬との比較が「基本分析」となったが、エキセメスタン+エペロリムスとの比較も一定の妥当性が認められ、「その他分析」として実施することとされた。しかし、フルベストラント+CDK4/6 阻害薬（切り替え）の OS データは存在せず、「基本分析」では適切な評価が不可能であることが判明した。一方、「その他分析」では、比較対照技術の OS データを用いたネットワークメタアナリシスによって分析が可能であり、英国 NICE ではエキセメスタン+エペロリムスを比較対照とした分析結果が受け入れられている。専門組織 I での「実臨床では選択肢は複数あり、実臨床の実態と分析可能性を踏まえて検討するべきではないか」という意見を踏まえれば、PFS から OS を推定するという、他の HTA 機関では否定されている手法を強引に用いざるを得ない「基本分析」ではなく、標準的な方法に基づき実施した「その他分析」を採用すべきと考える。

## 2-3. 専門組織の議論

以上を踏まえて、公的分析（基本分析）においては OS のハザード比を 1.0 に十分近い値であるとして 0.95 と設定しているが、専門組織は再度臨床の立場からの意見も踏まえて、下記のとおり、公的分析に対して追加分析を求ることとした。

- ・ 製造販売業者は、基本分析の他に、その他の分析による費用対効果評価を採用すべきと主張しているが、治療効果の観点からは分析対象集団に対するエペロリムスの有効性は限定的であり、より有効性が高いと考えられており、臨床的に多く用いられる CDK4/6 阻害薬とトルカブの比較をすることが妥当と考えられる。
- ・ PFS から OS の点推定値を一意に推定をすることが困難であることについては、十分に理解をしている。しかしながら具体的な OS のデータが得られないのであれば、ハザード比が 1 を下回る可能性が高いという設定に基づき、現状での最善のデータを用いて分析することが妥当と考えており、公的分析の結果を支持したい。ただし、分析結果の頑健性を検討するためには、ICER が基準値を下回る OS ハザード比の値を算出するなど、感度分析や閾値分析の結果を参照したい。

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。

- ・ PFS で有効性が示されていれば、OS のハザード比が 1 を下回る可能性が高いという点について、本剤では臨床専門家の意見も踏まえると公的分析班による追加分析を採用としてよいのではないか。
- ・ フルベストラント単剤と比較した際の CDK4/6 阻害薬併用療法の OS のハザード比について、分析上の不確実性が大きい場合には、ICER を低めに算出する保守的な値として 1.0 を使用する選択肢もあり、その場合の ICER の区分は異なる。一方で、感度分析において、わずかでもハザード比が 1 を下回れば、ICER は同一区分に含まれるため、分析結果が頑健であることは理解できる。

上記専門組織の決定について、製造販売業者から、シナリオ分析の「エベロリムス＋エキセメスタン併用療法」を比較対照技術とすることについて以下のとおり不服意見が出された。

- ・ 奏効率よりも重要なエンドポイントである PFS ハザード比においてより優れる「エベロリムス＋エキセメスタン併用療法」を比較対照技術とすべき。
- ・ 「アベマシクリブ＋フルベストラント併用療法」を比較対照技術とする場合、当該併用療法の OS ハザード比は、様々な推計手法を用いたとしても 1 以上となる可能性と 1 を下回る可能性は同程度であり、臨床的観点からも 1 を下回ると判断することは出来ない。また、結果に対する感度が高い重要なデータであり、推定に基づき総合評価を決定すべきものではないため、実際の OS データの公表を待つべき。

専門組織では、以下の通り議論され、分析結果等については公的分析結果が妥当であると結論付けられた。

- ・ 製造販売業者は、「エベロリムス＋エキセメスタン併用療法」と「アベマシクリブ＋フルベストラント併用療法」の治療効果について、プラセボ群との差では両併用療法とも同程度の効果を示しているところ、PFS のハザード比を考慮するとアベマシクリブ＋フルベストラント併用療法が優れていると主張しているが、両試験の実施時期が大きく異なるなどの理由から、間接比較によるこのような評価は困難と考える。

＜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）