

中医協 総 - 7 参考 1
8 . 5 . 1 3

中医協 総 - 2
8 . 4 . 8

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	ブリィビアクト錠	てんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)	373.30 円 (25mg 1 錠) 609.30 円 (50mg 1 錠)	5%	178 億円	H 1 (市場規模が 100 億円以上)	2024/8/7	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：ブリイビアクト錠(ブリーバラセタム)

製造販売業者名：ユーシービージャパン株式会社

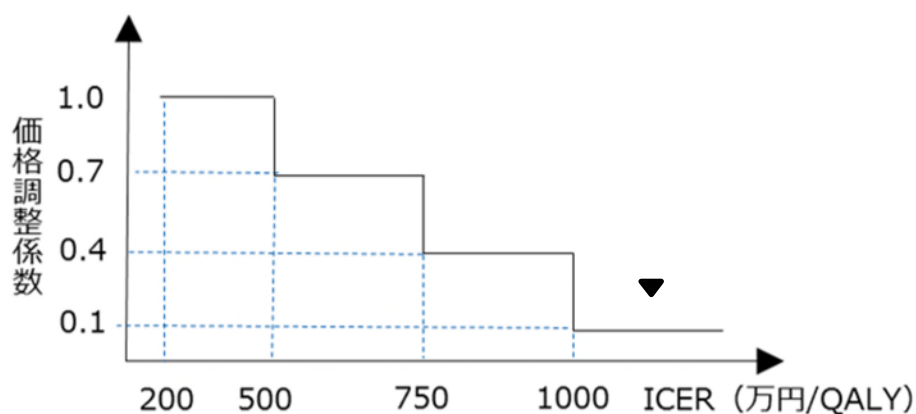
効能・効果：てんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)

対象集団	比較対照技術	ICER (円/QALY) の区分 ※1、2	患者割合 (%)
併用療法による治療を受ける患者	レベチラセタム+薬物療法	1,000 万円/QALY 以上	100

※1 価格決定に当たっては、その時点における対象品目並びに比較対照技術の最新の価格及びその価格を用いた ICER の区分を用いる。

※2 決定された ICER の区分について、価格決定の時点における対象品目及び比較対照技術の最新の価格を用いて、機械的に再計算し、区分が変更される場合がある。

(補足) 分析対象集団の ICER の区分 (有用性系加算等の価格調整係数)



(参考) ブリビアクト錠(ブリーバラセタム)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	てんかんの部分発作を有する以下の患者をそれぞれ分析対象集団とする。 (a) 単剤療法による治療を受ける患者 (b) 併用療法による治療を受ける患者
比較対照技術名	分析対象集団(a)：レベチラセタム（評価対象技術：ブリーバラセタム） 分析対象集団(b)：レベチラセタム+薬物療法*（評価対象技術：ブリーバラセタム+薬物療法*） *評価対象技術及び比較対照技術を除く
その他	該当なし

2. 分析枠組みに係る専門組織での主な検討事項

(専門組織の見解)

- ・ 抗てんかん薬は、ガイドライン上、第1選択薬、第2選択薬の複数の薬剤から、発作型、薬理作用、副作用の観点で薬剤を選択している。
- ・ 臨床現場では、ある薬剤が無効であった場合に、同じ薬理作用の薬剤を用いることは考えにくい。よって、レベチラセタムが無効であった場合に、本薬剤は選択されにくい。
- ・ 副作用の観点で、同じ薬理作用を持つレベチラセタムで副作用が強い場合に本薬剤を切り替えることはあるが、通常、副作用の観点よりも、効果がないため治療を変更する方が多い。
- ・ 分析対象集団(b)における比較対照技術としては、製造販売業者の提示した世代毎の枠組みで薬剤を選択するというのではなく、より根本的な薬理作用に基づいた治療選択が妥当である。よって、公的分析がより妥当である。
- ・ レベチラセタムを比較対照技術とした場合の分析としては、上記の議論に基づき、薬理作用の観点から、レベチラセタム、ブリーバラセタムと薬理作用の異なる薬剤が1剤目になることが想定される。また、3剤目以降の選択肢についても、両群で大きく異なる薬剤を用いるのではなく、日本の臨床実態として、リアルワールドデータ等も参照しながら、代表的な治療シーケンスを用いてシンプルに分析するべきである。

(企業の不服意見)

- ・ なし

3. 費用対効果評価結果案策定に係る専門組織での主な検討事項

公的分析が再分析を行った主な点は以下の通りである。

分析対象集団(b)の追加的有用性

ネットワークメタアナリシスの結果、ブリーバラセタムのレベチラセタムに対する完全発作消失率のオッズ比は1.208(95%信頼区間 0.457, 3.194)であり、点推定値では1を超えているものの、95%信頼区間の幅は広い。ブリーバラセタムのレベチラセタムに対する50%レスポンス達成率のオッズ比は0.787(95%信頼区間 0.554, 1.118)であり、レベチラセタムと比較してブリーバラセタムの

有効性が劣る可能性が否定できない。完全発作消失と、完全発作消失を包含する 50%レスポンドー達成で相反する結果が得られている点は解釈が困難であり、公的分析では、レベチラセタムと比較したブリーバラセタムの発作抑制に関するてんかん発作の抑制については「追加的有用性が示されていない」と判断した。そこで、公的分析では、てんかん発作の抑制に関するアウトカム(完全発作消失率及び 50%レスポンドー達成率)に OR=1.000 を適用した分析を基本分析として実施した。

維持治療の継続率

製造販売業者は、生涯にわたる治療継続率を推計するにあたり、ブリーバラセタムでは RCT (N01358/N01379 試験)のデータ、レベチラセタムでは観察研究(レセプトデータベースを用いた研究)のデータを用いた。その結果、レベチラセタムと比較して、ブリーバラセタムに高い治療継続率が推計された。しかし、RCT と観察研究では研究デザイン等が大きく異なるため、これらの単純な比較によってブリーバラセタムの治療継続率が高いとすることには課題がある。そこで、公的分析では、レベチラセタムの維持治療中断率に対して「有害事象による治療中断」のオッズ比=0.678 を乗じて治療継続率を推計した。そのうえで、この推計値をブリーバラセタムの維持治療継続率として用い、再分析を行った。

分析モデルにおける後治療

製造販売業者は、分析モデルにおいて、ブリーバラセタムまたはレベチラセタムによる治療を中止した後に、ブリーバラセタムとレベチラセタムを含まない合理的多剤併用療法、迷走神経刺激療法、外科手術等により治療される健康状態を「後治療」と定義した。製造販売業者は、この「後治療」における費用(医療費)と QOL 値は”0”であると設定した。しかし、これは「死亡」と同等の状態であることを意味する。当然ながら、「後治療」の患者は生存しているので、費用と QOL 値が”0”になることは有り得ない。そこで公的分析では、分析モデルにおいて、比較的近い健康状態であると考えられた「非レスポンドー」の費用及び QOL 値を、「後治療」に適用させて、再分析を行った。

各健康状態の QOL 値

製造販売業者は、韓国の一般人を対象とした、ビニエット法(記述された健康状態について一般人にその状態を想起させることにより評価を行う手法)に基づく QOL 値データ(Kang 2014)を用いた。しかし、ビニエット法は、分析ガイドライン 8.6 節において「対象者本人から回答を得ることが困難な場合などには、仮想的な健康状態のシナリオを用いて、一般の人々を対象に(中略)測定してもよい。」と位置付けられている。部分発作を有するてんかん患者に対しては、ブリーバラセタムの臨床試験等(N01252、N01253、N01254 試験)を含めて、患者本人に対する QOL 値調査が行われている。加えて、Kang 2014 で用いられたシナリオでは、発作時に「意識消失、転倒、及び記憶障害」が必発し、この発作が月 10 回以上の頻度で生じることを前提としており、比較的重症度の高い状態が想定されている。そこで公的分析では、ブリーバラセタムの臨床試験(N01252、N01253、N01254 試験)において、患者本人に対する調査で得られた QOL 値を用いて再分析を行った。

製造販売業者から提示された論点は以下の通りである。

分析不能集団の取り扱いについて

今回の公的分析においては、分析対象集団（a）が分析不能、分析対象集団（b）が ICER 1,000 万円/QALY 以上という結果であった。分析不能における取り扱いにおいては、中医協資料により、対応として、データが不足している等の理由で、「分析不能」であることが確認された品目については、専門組織での協議を経た上で、中医協総会において分析・評価を中断することができる。ブリービアクトにおいては、単剤療法の有効性及び安全性を調べるための試験を計画中であり、分析に資するデータを取得できる蓋然性が高いと考えられる。このような状況を踏まえ、分析対象集団(a)における評価の中断を専門組織において協議し、中医協総会で審議して頂きたくお願いしたい。

ICER で評価出来ない価値について

本剤が薬価算定時に評価された有用性加算 3-C（治療方法の改善 [利便性]）は、ICER に反映できない。このような ICER に直接反映することのできない価値に対しての加算減額は適切でないと考ええる。

QOL 値の設定について

公的分析において、欧米人の QOL 値を用いて再分析が実施されたが、日本人による QOL 値が存在しない状況において、欧米人ではなく、韓国人のビニエツト法による QOL 値を合理的な代替として用いることは、ガイドラインに照らしても妥当かつ適切であると考えている。

後治療の取扱いについて

てんかん疾患では、「後治療」の費用と QOL を考慮すると不確実性の増大につながるため、弊社の他製品での扱いと同様に「後治療」を考慮しない評価を求めたい。

以上を踏まえ、専門組織で議論し、後治療の扱いについて、ビニエツト法を用いた QOL 値を参照することにおいて、下記のとおり、公的分析結果が妥当であると考えられた。

- ・ 患者は生存しているため、医療費は増加し、QOL も 0 にはならないため、後治療は分析に含めるべきではないか。
- ・ 本品目は、有害事象が少なく、治療を中断しない状況を作ることができるため追加的有用性はあると言えるのではないか。
- ・ 企業が用いたビニエツト法に基づく QOL 値は先行研究と比較しても非常に低値である。これはビニエツトの記述内容がてんかんの症状を強調する一方で、他の健康状態を検討しないために生じた可能性が高い。よって、本分析に適用することは適切ではないと考える。
- ・ QOL 値については、患者の実測値が存在するのに韓国における一般人を対象としたビニエツト法による値を用いるのは受け入れがたい。

上記専門組織の決定について、製造販売業者から、後治療を分析に含めることの妥当性、加算要件の「治療法の改善」が十分に評価されていない点、ビニエツト法による QOL 測定の妥当性、分析不能集団の取扱いについて不服意見が出された。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。

- ・ 後治療を分析に含めるべきである。後治療を分析に含めなかった前例（ビンゼレックス）を持ち出しているが、この例は、評価対象とコンパレーターの後治療への移行確率が同等であったため

に行われた措置であり、これをもって、本剤の後治療部分を分析対象から外すという判断を導き出すことはできない。

- ・ 本剤の追加的有用性について、現時点でのデータに基づき分析すべきである。もしその後に新規のエビデンスが見いだされた場合は、H3 品目として対応すべきである。
- ・ 分析ガイドラインにもあるように、患者本人から得られた QOL 値が存在する場合は、それを使用すべきである。今回のシナリオでも、てんかん発作時に「意識消失、転倒、及び記憶障害」が必発すること等が前提とされれば、このような非常に低い QOL 値になることは容易に推測できる。この数値を採用することは学術的にも問題が大きいと考える。

<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、双方の主な見解の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)