

医薬品・医療機器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	テゼスパイア皮下注	気管支喘息※	176,253 円 (210mg 1.91mL 1筒)	5%	145 億円	H1 (市場規模が 100 億円以上)	2022/11/9	2

※ 既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る

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：テゼスパイア皮下注（テゼペルマブ）

製造販売業者名：アストラゼネカ株式会社

効能・効果：気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る）

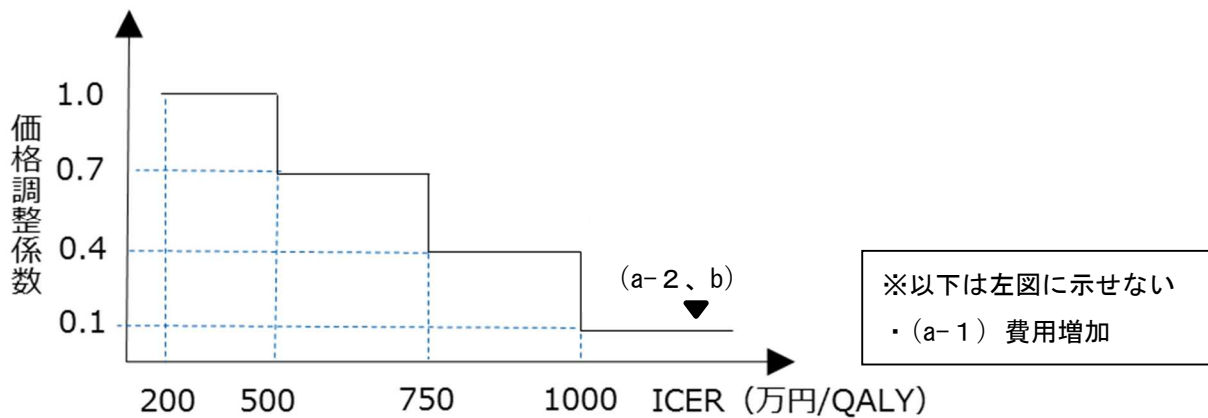
対象集団	比較対照技術	ICER（円/QALY）の区分※1,2	患者割合（%）
(a-1) 2型喘息（血中好酸球数 $\geq 150/\mu\text{L}$ かつ IgE 抗原感作陰性）	デュピルマブ	費用増加※3	30.9
(a-2) 2型喘息（IgE 抗原感作陽性）	オマリズマブ	1,000 万円/QALY 以上	45.9
(b) 非2型喘息（血中好酸球数 $< 150/\mu\text{L}$ かつ IgE 抗原感作陰性）	標準療法	1,000 万円/QALY 以上	23.2

※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。

※3 比較対照技術に対し効果が同等であり、かつ費用が増加するもの（価格調整係数（ β ）は 0.1）

（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) テゼスパイア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	<p>既存治療によってもコントロールできない難治性喘息</p> <p>(a) 2型喘息(血中好酸球数$\geq 150/\mu\text{L}$又はIgE抗原感作陽性)</p> <p>(a-1) 2型喘息(血中好酸球数$\geq 150/\mu\text{L}$かつIgE抗原感作陰性)</p> <p>(a-2) 2型喘息(IgE抗原感作陽性)</p> <p>(b) 非2型喘息(血中好酸球数$< 150/\mu\text{L}$かつIgE抗原感作陰性)</p>
比較対照技術名	<p>(a-1) 既存の生物学的製剤(メポリズマブ、ベンラリズマブ、デュピルマブ)のうち最も安価なもの</p> <p>(a-2) オマリズマブ</p> <p>(b) 標準療法*(評価対象技術: テゼペルマブ+標準療法)</p> <p>*標準療法は、吸入β_2刺激薬、吸入ステロイド薬等</p>
その他	<p>(a) 2型喘息(血中好酸球数$\geq 150/\mu\text{L}$又はIgE抗原感作陽性)の集団については以下の感度分析を実施する。</p> <p>分析対象集団:</p> <p>(a-1) 好酸球性喘息(抗IL-5抗体/IL-5Rα抗体が投与)</p> <p>(a-2) アトピー型喘息(抗IL-5抗体/IL-5Rα抗体以外の生物学的製剤が投与)</p> <p>比較対照技術名:</p> <p>(a-1) ベンラリズマブ</p> <p>(a-2) オマリズマブ</p>

2. 分析枠組みに係る専門組織での主な検討事項

公的分析は、上記の分析枠組み(分析対象集団と比較対照技術)を主張し、企業はその他に記載のある分析枠組みを主張した。

(専門組織(1回目)の見解)

- 臨床実態をどの程度考慮すべきかについては、分析を行うに当たっての実現可能性や、データが存在するかどうかということを含めて議論をする必要があるのではないか。
- 議論を踏まえ、公的分析を基本としつつ、臨床実態について論点となっているところである血中好酸球数 $\geq 150/\mu\text{L}$ 又はIgE抗原感作陽性の患者群については、感度分析として分析を行ってはどうか。

(企業の不服意見)

- 企業の主張する分析枠組みがより臨床実態に即しており、採用すべきと考える。

(専門組織(2回目)の見解)

- 公的分析枠組みを採用し、企業案は感度分析として位置づけたうえで、感度分析の内容等も含めて、専門組織で議論していくという方向が良いのではないか。

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。

・ 総死亡率に対する補正について

製造販売業者は、分析モデルから推計される各分析対象集団の総死亡率 2.7~3.6%（2年あたり）が、Roche らによるフランスの観察研究における報告値 8.0%（2年あたり）に比較すると低いことを理由に、後者に整合するように、分析モデル上の死亡への遷移確率を上方補正した。しかし、日本の統計値やヨーロッパ諸国の喘息患者を対象として死亡率を推計した Engelkes らの観察研究の報告値は、分析モデルから推計される総死亡率と乖離しておらず、フランスの観察研究の死亡率は過大評価されている可能性がある。よって、公的分析は、総死亡率を補正しない再分析を実施した。また、分析対象集団 (b) は、製造販売業者の分析結果（ICER 1,000 万円/QALY 未満）と公的分析結果（1,000 万円/QALY 以上）で区別が異なっていたため、補正による影響を分析するため、総死亡率（補正係数）と ICER の推移の関係性を評価した。

・ 感度分析について

シナリオ分析 (a-1) 集団における比較対照はベンラリズマブとされており、製造販売業者は Menzies-Gow らのネットワークメタアナリシス (NMA) 研究に基づき追加的有用性を主張しているが、企業の示したデータによると、ベンラリズマブの治療効果は、同じ抗 IL-5 抗体/IL-5R α 抗体であるメポリズマブに劣る傾向にある。また、同データから、デュピルマブの治療効果がメポリズマブと同様であることより、感度分析の対象集団である好酸球性喘息の患者において、抗 IL-5 抗体/IL-5R α 抗体を比較対照技術とすること自体、適切ではないのではないかと懸念される。

また、抗 IL-5 抗体/IL-5R α 抗体のうち、ベンラリズマブと効果同等であるとされたメポリズマブを比較対照技術として、Menzies-Gow らの NMA のデータを当てはめると、ICER の値が大きく変わるため、企業側の推計値はベストケースであり適切ではない。

- ・ 製造販売業者から提示された論点

・ 総死亡率に対する補正について

当初モデルで使用された死亡率パラメータは、本剤が適応となる「コントロール不良な難治性喘息患者」とマッチしたものではないため、モデルの外的妥当性を高め、費用対効果の適切な評価を行うためには、RWD 研究の死亡率データを用いた補正を行うべきではないかと懸念される。

・ ベスト/ワーストシナリオ分析について

公的分析は、生物学的製剤の有効性に優劣があるかのように、比較対照技術の有効性データを別の薬剤のものに置き換えて ICER を計算し、ベンラリズマブを比較対照とした感度分析は妥当ではないのではないかと主張したが、これは、分析枠組み決定時の前提と矛盾しており、分析ガイドラインにも反するものではないかと懸念される。

患者背景を揃えた MAIC (Matching Adjusted Indirect Comparison) の結果によれば、ベンラリズマブの有効性はメポリズマブと同等以上であり、Menzies-Gow らの NMA の結果のみに基づいてベンラリズマブがメポリズマブに劣るとすることは適切ではないかと懸念される。

・ 感度分析の扱いについて

実臨床における本剤の費用対効果が正しく評価されるよう、臨床実態をより反映した枠組みである感度分析に重きを置いた評価を検討すべきではないか。

以上を踏まえ、専門組織で議論し、総死亡率に対する補正について及び感度分析の検討について、下記のとおり議論され、公的分析結果が妥当と考えられた。

- ・ 死亡率が6.5%（2年あたり）より低ければ、ICERの区分が変わらないとする公的分析側の感度分析結果が提示されたが、コントロール不良な重症喘息による死亡率についての専門家の見解も踏まえると、日本の臨床現場で死亡率が6.5%（2年あたり）以上であるとは考えにくい。
- ・ シナリオ分析の結果を検討したところ、比較対照技術を入れ変えると、治療効果の推定値により結果が大きく変わり、製造販売業者は「ベストケース」を提出していると考えられる。このことから、シナリオ分析の評価も踏まえた上で、公的分析結果を採用すべきと考える。

上記専門組織の決定について、製造販売業者から、総死亡率に対する補正および感度分析の検討について不服意見が出され、MAICの結果を用いれば、総死亡率を補正せずともベンラリズマブとメボリズマブいずれと比較した場合のICERも1,000万円/QALYを下回ることが示された。

専門組織では、死亡率に関しては、年齢の高い集団の死亡率を当てはめるのは妥当ではないこと、また製造販売会社が主張する8%（2年あたり）という高い死亡率は臨床での印象と乖離があること等が議論された。また、感度分析の検討については、企業が示したMAICは、Menzies-GowらのNMAで使用されているSimulated Treatment Comparison(STC)と、患者背景を揃えているという点では同じであるが、これらの間でも結果は一貫しておらず、感度分析を採用するのは難しいと考えられた。また、基本的に生物製剤のどの薬剤でも使用が可能である現状において、その優劣が明らかでなく、効果が同等であると考えられる場合は、価格等を考慮して評価を行った基本分析結果がより妥当であることから、専門組織は公的分析結果を採用した。

<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)