

2025 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（政策科学総合研究事業）

「分析ガイドラインの改定に向けた費用対効果評価における方法論およびツール等の開発に関する研究」

〈分担研究報告書〉

海外主要 HTA 機関の医薬品技術評価における代替エンドポイントの妥当性評価とその費用対効果分析での扱いに関する事例調査

研究分担者：石田 博 一般財団法人 淳風会

研究協力者：近藤美智子 山口大学医学部附属病院医療情報部

研究要旨

医療技術の早期承認において効果評価に用いられる代替エンドポイント（SEp）の妥当性については事例毎に適切な対応が求められている。本調査では、主要 HTA 機関である NICE、CDA-AMC(CADTH)、PBAC、HAS、IQWiG が、SEp の妥当性をどのように評価し、費用対効果分析に組み入れているか等について、6 つの医薬品について各々の医療技術評価文書により比較した。結果として、各機関では SEp の臨床的意義を一定程度認める一方で、既存の統計的なエビデンスにより MACE や合併症の発症、OS、死亡などの真のアウトカム(ハードアウトカム)が予測可能な妥当な SEp を明確に断定されることはほとんどなく、それらの推定における代替性の判断にはいずれも慎重であった。医療技術評価のプロセスでは、SEp に関連した具体的なハードアウトカムとの相関のみでなく、SEp の長期外挿の適切なモデルの選択、効果の持続性やその後の治療選択、治癒判断のタイミングなどの不確実性を踏まえて検討がなされていた。最終的には、ハードアウトカムに対する不確実性の程度、構築された費用対効果モデル、および、効果指標、費用や時間水平の設定、対象患者の限定といった不確実性要因についての感度分析やシナリオ分析の元での ICER の値や変動などをどこまで許容するかによって推奨等の判断がなされていた。

I. はじめに

近年の新規医療技術の承認審査、特に腫瘍領域や希少疾患における新規医薬品では、時間を要する全生存期間（OS）データなど長期的な有効性データの成熟を待たずに代替指標

（Surrogate Endpoint：SEp）に基づき早期アクセスを図る戦略が取られることが多い。しかし、HTA（医療技術評価）機関側が当該医薬品の医療技術評価を行う場合、代替指標の改善が真の臨床的アウトカム（OS 延長や関連の続発症抑制など）に変換されるかという「surrogate-to-final outcome linkage」の統計的妥当性等の評価、関連した不確実性の程度から影響される ICER などの費用対効果結果の検討、それらによる償還推奨を行うプロセスが大きな論点となっている。そのため、これまでもいくつかの HTA 機関から SEp についての取扱いに関するガ

イドラインが出されており、2024年にはイギリス NICE などが中心となって HTA 機関作業グループによる White paper¹ が提示されている。

しかし、実際の医療技術文書の中で、これらのガイドラインで示されているような SEp の妥当性評価がどの程度なされているか、また、費用対効果モデルの中での取り扱い、あるいは、不確実性に対する取り扱いがそれぞれの HTA 機関によって具体的に示されているかは明らかでない。そこで、主要国の HTA 機関で共通に扱われた医薬品における医療技術評価の内容についてそのような視点から調査を行った。

II. 目的：本調査の目的は、海外の主要な HTA 機関がどのように SEp を扱い、また、費用対効果分析などに活用しているかについて実際の医療技術評価文書を元に確認し、その違いを明らかにすることである。

III. 方法：

1. 対象とした HTA 機関と医療技術文書

海外の主要な HTA 機関であるイギリスの NICE、カナダの CDA-AMC (CADTH)、オーストラリアの PBAC、フランスの HAS、そして、ドイツの IQWiG による 6 薬剤の医療技術評価文書を対象とした。

6 薬剤は SEp を主たる評価項目（プライマリーエンドポイント）として臨床試験実施された以下のものを選択した。このうち、2 型糖尿病に対する Tirzepatide については、CDA-AMC において現時点で Patient and Clinician Group Input の公開のみで Review は出されておらず、同機関を対象外とした。

○腫瘍性疾患に対するもの

- ① 乳癌に対する Trastuzumab Emtansine (T-DM1)
- ② 慢性リンパ性白血病に対する Ibrutinib + Venetoclax
- ③ 非小細胞性肺癌に対する Osimertinib

○非腫瘍性疾患に対するもの

- ① 脂質異常症に対する Inclisiran
- ② 2 型糖尿病に対する Tirzepatide (CDA-AMC を除く)
- ③ 進行性肺線維症に対する Nintedanib

SEp について以下の内容について検証した。なお、Guidance 文書や主たる Review に加えて Committee Papers などの関連した文書も対象とした。また、HAS や IQWiG のように原語と英語との文書がある場合は原語の文書を選択し、英文を含め翻訳にはオンラインツールである DeepL[®]を用いた。

1. 統計的解析情報による妥当性情報 (Level1, Level2)
2. 生物学的/臨床的による妥当性情報 (Level3)
3. 委員会等の SEp の妥当性評価内容

4. SEp を基にした費用対効果モデル構造と全生存期間（OS）等の最終健康アウトカムの推定方法
5. SEp から OS 等のハードアウトカムや費用対効果推定に関わる不確実性評価
6. 委員会における費用対効果の結果の評価
7. 最終的な推奨・償還に関する判断とその理由

SEp の妥当性評価におけるエビデンスレベル（Level1～3）についての定義は表 1 に示す。

なお、IQWiG の文書は早期評価の観点からの「追加的有用性」評価の文書のみで、費用対効果については取り上げていない。また、HAS において医療経済・公衆衛生評価委員会(CEESP)による経済分析が確認できたものは、乳癌に対する Trastuzumab emtansine のみであった。

IV. 結果

(1) 医薬品別の評価

6 医薬品の医療技術評価文書を対象としたそれぞれの HTA 機関における、SEp の妥当性評価、SEp を用いた費用対効果モデルの内容、およびその不確実性評価の詳細を対象の医薬品毎にまとめ、参考資料として文末に掲載した。

対象となった SEp は、腫瘍領域では無浸潤疾患生存期間(iDFS)、無増悪生存期間(PFS)、無病生存期間(DFS)、非腫瘍領域では LDL-C、HbA1c、予測努力肺活量(FVC)などであった。これらはいずれも、臨床試験における主要評価項目として用いられ、OS、主要心血管イベント

(Major Adverse Cardiovascular Event : MACE)、糖尿病等による微小血管疾患、死亡などの最終的な患者関連アウトカムを推定するための根拠として扱われていた。しかし、各 HTA 機関は SEp の臨床的意義を一定程度認めながらも、それがハードアウトカムを妥当に代替することについては慎重であった。

6 医薬品のうち、SEp の統計的妥当性、すなわち Level 1 または Level 2 に相当する外部根拠が比較的明示されていたのは、Osimertinib における DFS と OS の関連、Inclisiran における LDL-C 低下と心血管イベントの関連、Nintedanib における FVC 低下と死亡リスクの関連などであった。ただし、これらの根拠も、対象薬剤、対象疾患、治療機序、患者集団、治療ラインにそのまま適用できるとまでは肯定されてはなかった。

費用対効果モデルでは、NICE、CDA-AMC(CADTH)、PBAC を中心に、SEp をモデルの主たる効果指標として用い、そこから状態遷移、再発、進行、心血管イベント、合併症、死亡、QALY などを長期的に推定する構造が採用されていた。腫瘍領域ではマルコフモデルまたはセミマルコフモデルにより、iDFS、PFS、DFS から再発・進行・死亡への遷移を推定し、非腫瘍領域では LDL-C、HbA1c、FVC などを用いて MACE、糖尿病合併症、疾患進行、死亡を予測していた。一方で、SEp からハードアウトカムを推定する過程では、共通して大きな不確実性が指摘された。主な不確実性は、SEp と OS 等との関連の妥当性、臨床試験期間を超えた長期外挿における適切なモデルの選択、治療効果の持続性および減衰、治癒仮定とその時間的タイミング、再発後の治療選択、比較対照の妥当性、対照薬とのネットワークメタ解析（NMA）等における間接比較の信頼性、外部データの適用可能性、時間水平、価格条件などであった。

最終判断では、SEp の妥当性の検証が十分でない場合でも、臨床的妥当性、疾患の自然史、治療機序、患者にとってのアウトカムの重要性、保守的シナリオ下での ICER の頑健性、価格調整の可能性などを総合して、推奨に至る状況であった。一方で、SEp の妥当性やモデル外挿の不確実性が大きい場合、あるいは適切な比較対照や直接比較データが不足する場合には、非推奨、保留(defer)、追加便益不証明、限定的償還となる例が認められた。

(2) HTA 機関横断的に共通した取り扱いと機関別の違い

1. HTA 機関横断的に共通した取り扱い

5 つの HTA 機関に共通していたのは、SEp を単に「臨床試験上の有効性指標」として受け入れるのではなく、それが患者にとって意味のある最終アウトカムをどの程度推定可能かを検討していた点である。すなわち、SEp の改善は多くの場合で臨床的意義をもつと認められていたが、それが MACE、合併症の発症率、死亡や OSなどをどの程度予測できるかは、別個の論点として扱われていた。

また、SEp を用いた費用対効果モデルでは、いずれの機関も SEp からハードアウトカムへの変換過程を主要な不確実性源と捉えていた。特に、試験期間が短く OS データが未成熟な場合、再発後の治療が複雑な場合、または既存の代替性評価が異なる領域の対象薬剤や対象疾患に直接適用できない場合には、モデル結果の解釈に慎重な態度が示されていた。

さらに、SEp の不確実性は、単に統計的な相関の問題にとどまらず、費用対効果モデル全体の妥当性を低めるものであった。特に、外挿モデルの選択、治療効果の持続期間、治癒割合、死亡率推定、ネットワークメタ解析 (NMA) による比較対照との間接比較、外部データの利用、時間水平などが、ICER の主要な変動要因となっていた。そのため、多くの HTA 機関では、感度分析、シナリオ分析、保守的仮定、価格引き下げ、対象患者の限定などを通じて、不確実性の影響を明らかにして意思決定に反映していた。

2. NICE の特徴

NICE は、SEp の妥当性に不確実性が残る場合でも、経済モデルの透明性、シナリオ分析、EAG による再解析、保守的仮定の導入を通じて、意思決定に利用可能かどうかを判断する実利的傾向が強かった。特に、T-DM1、Osimertinib、Nintedanib などでは、SEp を用いた長期の外挿に不確実性を認めながらも、保守的な前提の下でも ICER が許容範囲に収まるかが重視されていた。すなわち、SEp を「完全に検証済みでなければ使用しない」という立場ではなく、不確実性を明示し、モデル上で検証し、意思決定の頑健性が保たれるかを評価する点に特徴があると考えられた。

3. CDA-AMC(CADTH)の特徴

CDA-AMC は、SEp の妥当性について比較的明示的に外部根拠を参照する場合があります。T-DM1、Osimertinib では DFS と OS の関連に関するメタ解析、Inclisiran では CTT メタ解析などが取り上げられていた。一方で、それらの根拠が当該の薬剤や疾患集団に直接適用可能かについては慎重であり、臨床的便益を認めながらも、価格引き下げや条件付き推奨にとどめる判断がみられた。また、モデル構造や実装の妥当性に対しても厳格であった。例えば、Ibrutinib + Venetoclax では、モデル構造や遷移状態の計算上の問題が重視され、費用対効果の評価が困難

と判断された。この点から、CDA-AMC は SEp の妥当性だけでなく、その不確実性を経済モデルに適切に実装できているかを重視していると考えられた。

4. PBAC の特徴

PBAC は、SEp の臨床的意義を認めつつも、それをハードアウトカムに変換する段階で強い慎重さを示す傾向があった。Osimertinib では DFS の患者関連性を認めながらも、OS の信頼できる代替指標とは限らないとし、また、Nintedanib では規制当局の Review などから FVC を SEp として比較的好意的に受け止めながらも、OS 外挿と ICER の不確実性を重視し、推奨を却下していた。PBAC の特徴は、SEp の妥当性評価を、対象患者、比較対照、治療ライン、得られた費用対効果の結果、リスク共有などの条件と結びつけて判断する点にある。したがって、SEp の不確実性は単に科学的評価の問題ではなく、償還条件や価格交渉の情報として制度的に処理される傾向があるように考えられた。

5. HAS の特徴

HAS は、SEp の臨床的意義を認めつつも、ハードアウトカムの直接的実証をより重視する傾向が強かった。Osimertinib では DFS 改善のみでは OS の代替として十分とはみなさず、後に OS 改善の直接のエビデンスが示されたことで ASMR 評価が引き上げられた。また、Inclisiran や Tirzepatide でも、短期的なバイオマーカーの改善は認めつつも、MACE、腎アウトカム、死亡などの直接的便益が未証明であることを指摘していた。さらに、HAS CEESP が経済評価を行った T-DM1 では、SEp を用いた長期外挿の構造的な不確実性を詳細に指摘し、ICER 値そのものの解釈困難性を強調していた。これらの点から、HAS は SEp を用いた長期モデルの政策的妥当性に対して、比較的批判的かつ慎重な立場をとる機関と考えられた。

6. IQWiG の特徴

IQWiG は早期評価として費用対効果モデルではなく追加的有用性の評価を中心とし、SEp を用いて OS や QALY を推定する経済モデルの妥当性を評価するという枠組みではなかった。その中で、T-DM1 や Nintedanib では SEp を追加的有用性の根拠として認めないなど厳格であり、それが患者関連アウトカムとして直接評価可能か、または適切な比較対照との直接比較があるか、また、G-BA から指定された枠組みに沿ったデータが提示されているかなどの検討が重視されていた。

VII. 考察

本調査から明らかになった重要な点は、主要 HTA 機関は SEp を実務上使用している中で、SEp の妥当性、ハードアウトカムへの変換可能性、モデル外挿の不確実性、最終判断における不確実性許容度が一体として評価されているということである。特に、Level 1 または Level 2 に相当する統計的妥当性が明示されていた場合でも、それが当該の薬剤や疾患、患者集団、治療ラインに直接、適用可能であるとは限らなかった。すなわち、過去の化学療法に基づく DFS と OS との相関を EGFR-TKI 薬の術後補助療法に適用できるか、スタチンで得られた LDL-C 低下と MACE 発生抑制の関係を PCSK9 阻害薬である Inclisiran に適用できるか、IPF における FVC と死亡の関係を PF-ILD に外挿できるかといった検討がなされていた。したがって、SEp の妥当性評価では、単に「既存のエビデンスに相関があるか」を確認するだけでは十分ではな

く、その相関が治療機序、患者集団、治療ラインや次治療の選択などの違いにおいて移植可能かの検討が重要と考えられた。

また、費用対効果分析では、モデルの中核パラメータとなる SEp の改善が再発や進行の抑制、イベントや合併症、死亡の減少、OS の改善へと変換されることで、ICER 等が算出されるが、その変換過程には複数の仮定が介在する。そのため、SEp の不確実性は、外挿モデル、治療効果の持続、死亡率推定、費用推定に連鎖的に影響することになる。そのため、今回の比較では、推奨等の最終判断は、SEp や関連する不確実性やその元での ICER 等の結果をどこまで許容するかによって生じていた。このことは、SEp の HTA における評価が、定型的な統計学的妥当性評価のみではなく、臨床的妥当性、モデルの妥当性、価格設定、対象患者の限定を含む総合的な意思決定過程であることを示していると考えられた。

VII-1. 今後の医療技術評価に生かすべき事項

今後、SEp を用いた医療技術評価を行う際には、以下の点を明確にすることが重要と考えられた。

第一に、SEp の妥当性を、Level 1～3 の枠組みに沿って明示的に整理する必要がある。また、既存の相関研究やメタ解析が存在する場合でも、それが対象技術に直接適用できるのか、外挿の理由付けにとどまるのかを区別して記載すべきである。

第二に、SEp が患者にとって意味のあるハードアウトカムにどのように変換できるかを明確にする必要がある。たとえば、DFS や PFS は再発・進行の遅延として患者にとって重要である一方、それが OS 延長を意味するとは限らない。LDL-C、HbA1c、FVC も同様に、疾患管理上重要な指標ではあるが、MACE、合併症、死亡、OS への変換にはそれを可能とする根拠が必要である。

第三に、費用対効果モデルでは、SEp からハードアウトカムへの変換過程を透明に示す必要がある。どのデータを用いて、どのような外挿モデルを選び、どの時点で治癒や効果減衰を仮定し、どの外部データを死亡率やイベント発生率等に用いたかを明示すべきである。

VII-2. 本調査の方法的限界と今後について

本調査は主要 HTA 機関の実際の評価文書をもとに、SEp の妥当性評価、費用対効果モデルでの活用、ハードアウトカムの推定、不確実性評価を横断的に整理したものであるが、以下の方法的限界を有している。

1. 対象医薬品の選択に伴う限界

腫瘍領域および非腫瘍領域からそれぞれ 3 医薬品を対象としたが、対象薬剤は系統的な検索に基づいて選択されたものではない。そのため、今回の結果は、主要 HTA 機関における SEp の取り扱い全体を代表するものではなく、選択された事例に基づく探索的比較として位置づける必要がある。また、腫瘍領域では DFS、iDFS、PFS、非腫瘍領域では LDL-C、HbA1c、FVC など、性質の異なる SEp を同一の枠組みで比較している。これらは、基となる疾患、治療種別、ハードアウトカムとの関連の強が大きく異なるため、単純な横並び比較はできない。

2. HTA 文書の入手範囲と文書種別の違い

各 HTA 機関で公開されている文書の種類、粒度、透明性は同一ではない。NICE ではガイドンス文書とともに Committee papers など非常に詳細な評価資料が入手できる一方、HAS や IQWiG ではもともと臨床的有用性・追加的有用性の評価が中心であり、本調査で確認された「記載がない」という所見は、必ずしも当該機関でその論点が検討されていないことを意味しないことに留意する必要がある。

3. SEp 妥当性レベル分類の適用に伴う限界

本調査では、SEp の妥当性を Level 1~3 の枠組みで整理した。しかし、各医療技術文書の中でこの分類を明示的に用いて記載しているわけではなく、文書の記載内容をもとに本調査側で Level 分類に対応づけを行った。この分類は比較を容易にする目的で行ったが、各 HTA 機関固有の評価内容や判断基準とは異なる可能性がある。

4. 時点差と文書更新に伴う限界

HTA 文書は、評価時点の臨床試験データ、特に OS データなどのハードアウトカムの成熟度、価格条件、適応範囲、比較対照、標準治療を反映している。そのため、同じ医薬品であっても、初回評価時点と再評価時点では判断が変わる可能性があり、本調査結果はあくまでも各文書の評価時点に依存することに留意する必要がある。

5. 本調査の位置づけと今後について

以上の限界から、本調査は、主要 HTA 機関における SEp 評価の全体像を確定的に示すものではなく、実際の評価文書に基づいて、SEp 妥当性、モデル外挿、不確実性、最終判断の関係を探索的に整理した比較研究として位置づけられる。すなわち、本調査では個々の HTA 機関の判断を優劣づけることではなく、SEp を用いた医療技術評価において、どのような論点が繰り返し問題となり、どのような制度的差異が最終判断に影響しているかを可視化することに重点が置かれた。今後は、対象薬剤を拡大し、文書検索手順、抽出項目、Level 分類、外部文献評価、モデル不確実性評価をあらかじめ定義した、より体系的なレビューに発展させることが望まれる。

VIII. 結論

本調査により、主要 HTA 機関は SEp を医療技術評価において実務上活用しているものの、その扱いは機関ごとに大きく異なることが示された。共通していたのは、SEp の臨床的意義を認めつつも、それを OS、MACE、死亡、QALY などの最終アウトカムの代替として扱うことには慎重であり、費用対効果モデルにおける長期外挿と不確実性評価を重視していた点である。

一方、NICE はモデルの頑健性、CADTH は外部根拠とモデル実装、PBAC は価格・対象患者条件、HAS はハードアウトカムの直接的な実証、IQWiG は患者関連アウトカムと適切な比較を重視しており、同じ SEp であっても制度的枠組みにより最終判断は異なっていた。

したがって、SEp を用いた HTA では、SEp の統計的妥当性だけでなく、臨床的合理性、モデルへの組み込み方、外挿仮定、不確実性の大きさ、価格、対象患者、再評価条件を含めた総合的な評価が不可欠である。今後の医療技術評価では、SEp を用いる場合の妥当性評価と不確実性管理を明示化し、意思決定の透明性と再現性を高めることが重要と考えられた。

研究発表：

特になし

知的財産権の出願・登録状況

特になし

参考文献

1. Surrogate endpoints in cost-effectiveness analysis for use in health technology assessment
<https://www.nice.org.uk/what-nice-does/our-research-work/our-projects-and-partners/international-collaboration#surrogate-endpoints>:~:text=surrogate%20endpoints%C2%A0report%20(Word)

表 1：代替エンドポイントのエビデンスレベル

レベル	基準
レベル 1：	代替エンドポイントに対する医療技術の効果は、RCT で示された最終アウトカムに対する相応の効果に相当する。
レベル 2：	代替エンドポイントと最終アウトカムとの間に一貫した関連性がある。これは通常、疫学研究または観察研究から導かれる。
レベル 3：	代替エンドポイントと最終アウトカムとの関係の生物学的妥当性。

参考資料：

6 医薬品毎の調査内容は以下の通りである。

(1) HER2 陽性早期乳癌に対する Trastuzumab Emtansine(T-DM1) (表 2、表 3)

HER2 陽性早期乳癌、術前治療後 residual invasive disease に対する術後補助療法として用いられ、各 HTA から 2019 年～2020 年にかけて医療技術評価が発行されている。すべて、浸潤性無病生存期間(iDFS)を SEp として主要アウトカム(Primary Outcome)とした KATHERINE 試験²を用いている。

表 3 に示すように PBCA を除く HTA で Level1 あるいは Level2 のデータを取り上げているが、治療効果において明確に妥当とした HTA はなく、IQWiG においては SEp の検証についての詳細を記載しているが、その中で提示された Saad らのシステマティックレビューが研究プールの網羅性などの問題から不適切として妥当性を認めず、再発の抑制（評価する立場で追加的有用性に）についての評価を行っていた。

費用対効果モデルにおいては、その提示のない IQWiG を除き、全て Trastuzumab を比較対照としたマルコフモデルを用い iDFS の外挿とともに外部データによる遠隔転移後の死亡率などを用いて、それらの状態遷移から OS の推定を行うものであった。すなわち、いずれも iDFS を起点とした長期外挿モデルを採用し、長期 OS 便益を推定するための実務上有用な SEp として一定程度受容されていたが、その妥当性と不確実性の扱いには制度的差異を認めた。NICE、CDA-AMC、PBAC が主として「保守的仮定を置いても費用対効果の結論が維持されるか」を重視したのに対し、HAS は SEp のみに依拠する長期外挿の構造的な不確実性について指摘している。そのため、iDFS の外挿に対する不確実性、治療効果持続期間、時間水平などについて感度分析、シナリオ分析の対象とされたが、最終的には費用対効果が許容可能として推奨されていた。

(2) 慢性リンパ性白血病に対する Ibrutinib + Venetoclax (表 4、表 5)

高齢者に多い慢性リンパ性白血病の未治療患者に対しての第一治療薬としての Ibrutinib + Venetoclax 併用療法の医療技術評価であり、PBAC はフダラビン適格群のみを対象としていたが、残りの HTA では FCR または BR が適応となる群と FCR 特にフダラビン不適格の群の双方を対象としていた。これらの薬剤の主要試験は、第 II 相非盲検試験である CAPTIVATE 試験、および、chlorambucil + obinutuzumab を比較対照とした第 3 相 RCT である GLOW 試験であり、さらには、比較対照との直接比較した試験がないことから間接比較には fludarabine、cyclophosphamide、および rituximab (FCR) を比較対照とする ECOG1912 試験や acalabrutinib を比較対照とする ELEVATE-TN 試験、Venetoclax + Obinutuzumab 併用を比較対照とする CLL14 試験などが用いられた。

NICE、CDA-AMC では、比較対照は FCR または BR が適応となる群と FCR 特にフダラビン不適格の集団における間接比較を行っているが、PBAC では、フダラビン不適格の集団における費用対効果分析が行われている。

SEpは無増悪生存期間(PFS)であり、そのOSに対する妥当性について、いずれもLevel1やLevel2の提示されておらず、Level3についても明確な記載は乏しかった。そのため、それらの評価においてもOS予測における不確実性が高いことが指摘され、PBACではその便益の定量化は困難とされた。HASも同様にGLOW試験でPFSの優越性が示されても直接、間接比較でのOSの優越性が示されていないことで臨床の有効性の裏付けを欠くとされた。

費用対効果分析では、NICE、CDA-AMC、PBACでマルコフモデルが用いられ、PFSにおけるIbrutinib + Venetoclaxと比較対照薬における間接比較のエビデンスの不確実性により、NICEではその元でも受け入れられたが、CDA-AMC、PBACでは費用対効果モデルは受け入られていない。最終的には、NICEのみが費用対効果の結果で推奨であるが、CDA-AMCでは追加的有用性、忍容性などから価格が他の代替治療を超えない条件付きでの推奨、PBACでは非推奨、HASでは限定的な償還推奨であった。また、IQWiGは提出されたEvidenceが事前の評価基準に合わないものとして追加的便益が証明不可と退けられた。

(3) 非小細胞性肺がん(NSCLC)に対するOsimertinib(表6、表7)

頻度、死亡率とも高い肺がんの大部分を占める非小細胞性肺がんにおいて、エクソン19欠失またはエクソン21置換変異(L858R)による上皮成長因子受容体(EGFR)活性化遺伝子変異は欧米で10~15%、アジア人で30~50%前後の特に腺癌症例に多く認められる。EGFRチロシンキナーゼ阻害薬であるOsimertinibの完全切除後のStage I BからIIIAのNSCLCに対する術後補助化学療法についての医療技術評価である。

全てのHTAで主たる臨床試験はプラセボを比較対照とした第3相無作為化試験であるADAURA試験であり、無病生存期間(DFS)が未成熟なOSのSEpとして用いられている。

NICEはLevel3としてDFS改善がOS改善に寄与する生物学的妥当性、脳転移の遅延がDFSおよびOS改善しうるとしているがLevel1/2の記載はなくOSの代替としては不確実としている。CDA-AMCではLevel1としてMauguenらのメタ解析による高い相関を、Level2として同様のReviewを挙げてはいるがOSの利益に変換できるは不確実としている。HASでは他の抗EGFRチロシンキナーゼ阻害薬(ゲフィチニブ、エルロチニブ)に対する無作為化臨床試験で、無病生存期間の延長は認められたものの、全生存期間の延長は認められなかったことを引用し、DFS改善をOSの代替指標とみなす根拠はないとし、PBACもDFSは患者にとって重要で、再発・CNS再発抑制には臨床的意味があると認める一方で“DFSはこの集団でOSの信頼できる代替指標とならない可能性を指摘している。一方、IQWiGは、再発とDFS、およびOSとをそれぞれ患者関連アウトカムとして直接評価する立場で、代替指標としての妥当性について明確な記載は認めなかった。

費用対効果分析では記載のないHASおよびIQWiGを除いて全てマルコフモデルであり、DFSによる局所再発、遠隔転移、死亡への遷移、および、OSの外挿には外部データを用いている。その不確実性については、DFSの長期的な持続性、再発後の再治療の効果、治療のタイミング、時間水平などが挙げられ、NICEはその元でもICERが許容範囲である点から推奨としCDA-AMCでは大幅な価格引き下げを求めている。PBACもDFSの実質的な便益を認め、適切な価格調整を副作用リスクに関する共有を求めることを条件に推奨している。一方、HASでは

OS の追加結果が追加されたことで ASMR がⅣ(軽微な改善)からⅢ (中等度の改善)へ修正された。IQWiG では情報の欠落からの不確実性から「Considerable added benefit」の示唆(hint)Ⅱ留まると評価されていた。

(4) 脂質異常症に対する Inclisiran (表 8、表 9)

Inclisiran は原発性高コレステロール血症(家族性ヘテロ接合体および非家族性)に対する PCSK9 を標的とする小干渉 RNA (siRNA) 製剤で、肝臓での PCSK9 産生を抑制し、肝細胞表面の LDL(低比重リポ蛋白)受容体を増やし LDL コレステロール (LDL-C) を低下させる機序を有する。

主たる臨床研究は、ORION-9(対象：ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症患者)、ORION-10 (アテローム動脈硬化性心血管疾患：ASCVD 患者)、ORION-11 (ASCVD または心血管疾患リスクの高い患者)で最大耐用量のスタチン等の治療を行っても LDL-C の十分な低下がない患者が対象である。IQWiG を除き SEp は LDL-C のベースラインから 510 日目における変化率であり、主要な心血管イベント (MACE: 心血管死、心筋梗塞、脳卒中、蘇生された心停止)が真のハードアウトカムとしている。LDL-C の MACE における妥当性について生物学的/臨床的妥当性 (Level3) について記載され、Level1 の統計的相関についても NICE、CDA-AMC は Cholesterol Treatment Trialists(CTT)のメタ解析を挙げているが、スタチン由来の CTT の関係式 (1mmol/L の低下と心血管リスク間) が Inclisiran に適用できるかの直接のエビデンスがないことを不十分として CAD-AMC では同じ PCSK9 阻害薬である Evolocumab の臨床試験(の結果を用いて再計算を行っている。PBAC、HAS は具体的な外部データの記載はなく、これらから LDL-C を下げる効果は明確だが、それが MACE イベントをどの程度減らすかについて直接のエビデンスはなく不確実としている。一方、IQWiG は早期便益評価として G-BA (連邦合同委員会：Gemeinsame Bundesausschuss) から委託、提示された対照療法との比較において、企業より関連研究の提示がなかったことから妥当性審査を行われていない。

費用対効果分析ではいずれもマルコフモデルでの LDL-C 低下を元に心血管イベントの発生率を調整し、それらからの OS の長期予測を行うものであった。また、PBAC はエゼミチブとの比較では同じ手法であったが、他の PCSK9 阻害薬との比較では費用最小化分析を行っている。マルコフ遷移モデルにおいては、長期的アウトカムデータの欠如、LDL-C 低下効果の持続性や死亡率への影響、エゼチミドや他の PCSK9 阻害薬との治療間比較のメタ解析 (NMA) の推定値の不確実性などから確率的感度分析やシナリオ分析等が実施されている。最終的には、NICE は費用対効果の面から心血管イベント既往のある二次予防としてのみ推奨 (一次予防は研究段階のみの推奨)、CDA-AMC は CV イベント・死亡低下の直接証拠不足と経済モデル不確実性の面から非推奨、また、PBAC も同様にまた、間接比較の異質性、長期的な安全性・有効性データの欠如による不確実性などから初回の費用対効果モデルは不採用となったが、2 回目の審議で上記のように他の PCSK9 阻害薬との費用最小化分析により第 3 選択訳として推奨となった。HAS においては直接の心血管イベント抑制のエビデンスがないことから家族性ヘテロ接合体の一次予防のみ、そのアンメットニーズなども考慮しての推奨となった。IQWiG は適切なデータがないことなどから「追加便益は証明されず」の判断となっていた。

(5) 2 型糖尿病における Tirzepatide の医療技術評価（表 10、表 11）

2 型糖尿病に対するグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド（GIP）／グルカゴン様ペプチド 1（GLP-1）共受容体作動薬である Tirzepatide の医療技術評価であるが、CAD-AMC では患者と医師グループからの意見(SR0886 Patient and Clinician Group Input)のみで未だ Review が発行されていないためそれを除く 4HTA 機関の調査になった。

効果を確認する臨床試験は HTA 機関毎に異なったが、それぞれ比較対照薬が異なる SURPASS-2～6（SURPASS-1 は食事と運動療法のみでコントロールが不十分な患者を対象としたプラセボとの比較）であり、主たる効果指標は治療開始時点から 40 週時点、または 52 週時点における HbA1c の変化率であり、糖尿病における微小血管合併症、および、大血管合併症（MACE）の発症、死亡を真のアウトカム指標としている。

NICE、PABAC では糖尿病における HbA1c は血糖管理の指標であり将来的な微小合併症における中間アウトカムであると言った認識（Level3）により、その妥当性に関する統計的なエビデンスの記載はなかった。HAS も同様に生物学的中間エンドポイントとしているが、同時に代替指標出ないと説明している。

NICE では比較対照との直接比較の情報が不足していることからネットワークメタ解析

（NMA）の実施、および、それらを長期の合併症、生命予後、QALY へ変換する PRIME T2D を用いた patient-level simulation による予測モデルの妥当性が検討された。最終的には追加解析後に費用対効果の受容可能性が支持された。PBAC でも同様に、HbA1c、BMI などを用いた patient-level microsimulation が採用されたが、biomarker ドリフト、インスリン強化の閾値 低血糖の発生などに大きな不確実性が残るとされ、提示価格では費用対効果が不十分として推奨は保留された。一方、HAS は、HbA1c 低下と体重減少という短期的有効性は認めつつも、3P-MACE や腎アウトカムを含む罹患率・死亡率上の利益が未証明であることを重視し、限定的償還可、ASMR V と判断した。IQWiG は、HbA1c の一般的意義そのものよりも、患者個別の治療目標に基づく公平な比較が成立しているかを重視し、SURPASS-4 および SURPASS-6 はいずれも個別化された“患者一人ひとりに合わせた治療目標”の設定を欠き、比較が解釈不能であるとして追加便益不証明とした。

(6) 進行性線維化を伴う間質性肺疾患（PF-ILD）における Nintedanib の医療技術評価(表 12、13)

肺実質における炎症および線維化を特徴とする間質性肺疾患（ILD）は、広範かつ多様な肺疾患群を包含するが、一部の ILD は進行して線維化を来し進行性線維化を伴う間質性肺疾患

（PF-ILD）と呼ばれる。Nintedanib は肺の線維化を進めるシグナル伝達を抑制する抗線維化薬である。

Nintedanib の PF-ILD に対する臨床試験は INBULD 試験で、主要評価項目は投与 52 週までの予測努力肺活量（FVC）の年間減少率であり、OS 等のハードアウトカムに対する SEp とされた。その妥当性評価について、FVC 低下はいずれの機関でも疾患の進行を反映する指標として一定の臨床的な意義(Level3)が認められていたが、その妥当性の位置づけには差異がみられた。

NICE は、メタ解析などをもとに FVC 低下が死亡リスク上昇と関連すると認識した一方で、呼吸機能低下とモデル上の死亡率の直接的な独立性や長期的な便益については不確実としている。CADTH も、FVC 低下を死亡の重要予測因子と位置づけ、10%低下での死亡リスクなどを引用し評価したが、52 週の試験期間での死亡率の結果からハードアウトカムの代替性は不確実とした。PBAC は 5 機関の中で SEp として最も好意的であり、IPF における規制当局レビューや ESC(経済小委員会)の意見を踏まえ、FVC を SEp として妥当としていた。これに対し IQWiG は、企業提出のメタ回帰分析と STE(代替閾値効果：Surrogate threshold effect)に基づく妥当性を直接検討した結果から FVC を OS の妥当な SEp と認めなかった。HAS は、FVC を「中間指標だが臨床的に妥当」と明示したが、ハードアウトカムを十分に裏づける SEp とまでは評価しなかった。

費用対効果モデルでは記載のあった NICE、CDA-AMC、PBAC において、いずれも肺機能指標を用いた進行のモデル化と、別建ての全生存期間 (OS) 推定を組み合わせる構造を採用していた。NICE では、過去の同様の評価を踏襲したマルコフモデルにおいて 10%刻みの FVC%pred による増悪を健康状態とし、PF-ILD の短期 OS データを IPF の長期臨床試験やレジストリーデータで補完するベイズによる外挿を導入したうえで、最終的に nintedanib 群にはベイズ解析に基づく Weibull、BSC 群には log-logistic の選択が妥当と判断された。委員会は、臨床試験における追跡期間が短く、nintedanib の長期の治療効果や死亡と肺機能低下・増悪との関連が不十分である点を主要な不確実性としつつも、最も妥当と考える ICER が£20,000~30,000/QALY の範囲にあるとして cost-effective とした。

CADTH では、同様の構造でのマルコフ マイクロシミュレーション モデルを用い、FVCP% predicted の減少に基づく疾患の進行、急性増悪、死亡を扱い、OS は別途、外挿したが、増分便益の大半が外挿期間に依存し、かつ、no survival benefit を仮定すると ICER が大きく悪化したことから、生存曲線の外挿と FVC%pred の回帰モデルが主要な不確実要因とされたが CADTH のより妥当と考える条件での再計算で判断がされた。不確実性は解決されなかったが、最終的には価格引き下げなどを条件に推奨としていた。

PBAC においても同様のモデルで FVC%pred による疾患進行と OS 外挿を組み合わせたモデルが提出され、FVC%pred≤40%で死亡とする仮定や OS curve の収束仮定も含まれていた。しかし、より長期の生存データがない状況下でのモデルで推定された生存便益の大きさの不確実性 (外挿関数や収束仮定に敏感) から、ベースケースにおいても ICER が不確実で過小評価の可能性が高いと判断され、非推奨と判断された。

表 2: 文書基本情報: 乳癌に対する Trastuzumab Emtansine (T-DM1) の医療技術評価

HTA機関名	文書名・関連文書名・発行年	対象疾患	主要なRCT情報	主要エンドポイント (Surrogate endpoint)	有効性指標とするハードアウトカム
NICE	TA632: Trastuzumab emtansine for adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer + Committee papers 2020/6/10 (Guidance) TA632_trastuzumab-emtansine-for-adjuvant-treatment-of-her2positive-early-breast-cancer.pdf (Committee papers) https://www.nice.org.uk/guidance/ta632/documents/committee-papers	術前補助療法（タキサン系およびHER2標的療法を含む）後に乳房または腋窩リンパ節に浸潤性残留病変を有するHER2陽性早期乳癌	KATHERINE試験（第III相、オープンラベル、RCT） trastuzumab emtansine (T-DM1) vs trastuzumab	浸潤性無疾患生存期間 (iDFS)	全生存期間 (OS)
CDA – AMC	pCODR Final Clinical/Economic Guidance Report; pERC Final Recommendation (10182) 2020/1/22 (Clinical) https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10182TrastuzumabEmtansineEBC_fnCGR_REDACT_EarlyConv_22Jan2020_final.pdf (Economic) https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10182TrastuzumabEmtansineEBC_fnEGR_NOREDACT-ABBREV_EarlyConv_22Jan2020_final.pdf (Recommendation) https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10182TrastuzumabEmtansineEBC_fnRec_ChairApproved_EarlyConv_22Jan2020_final.pdf	術前全身療法後に残留病変を有するHER2陽性早期乳がん	同上	同上	同上
PBAC	Public Summary Document - November 2019 PBAC Meeting 2 2019/11 https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/files/trastuzumab-emtansine-psd-november-2019.pdf	タキサンおよびトラスツズマブを含む術前補助療法後に残留病変を有するHER2陽性早期乳がん	同上	同上	同上
HAS	Transparency Committee Opinion; Synthesis (CT-18346); 2020/5/27 CEESP : Efficiency Opinion 2020/5/12 https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18346_KADCYLA_adjuvant_PIC_EI_AvisDef_CT18346.pdf	術前補助療法後に乳房またはリンパ節に浸潤性残留病変を有するHER2陽性早期乳がん	同上	同上	同上
IQWiG	Trastuzumab Emtansin (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A20-07) 2020/4/14 https://www.iqwig.de/download/a20-07_trastuzumab-emtansin_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf	術前補助療法後に乳房および/またはリンパ節に浸潤性残留病変を有するHER2陽性早期乳がん	同上	同上/無病生存期間 (DFS)	同上

表 3: SEp の妥当性と費用対効果分析: 乳癌術後補助療法における Trastuzumab emtansine(T-DM1)の医療技術評価

HTA機関名	SEpの妥当性評価			費用対効果分析			最終評価
	統計的相関等の妥当性評価(Level 1および2)	生物学的/臨床的妥当性 (Level 3)	SEpの妥当性評価	SEpを含めた費用対効果モデル構造と予測	不確実性評価	委員会の結果の評価	
NICE	Level1: 該当の記載なし Level2: (企業側) Saadらによるメタ解析 (2019年) 等に基づき、早期乳がんでのiDFSとOSの間に高い個人レベルの相関があることを引用 p CR/RIDが長期アウトカムの予測因子として引用(Cortazar、Broglioら)	術前療法後にpCRが得られなかった患者は再発リスクが高い→iDFSは臨床的に意義のあるエンドポイント (STEEPガイドライン準拠) である。	ERG: iDFSはOSへの翻訳には不確実性があるものの臨床的妥当性により意思決定に利用可能と判断 (STEEPガイドライン準拠)	マルコフモデル: iDFSデータに基づき、長期的リスクをHERA試験等の外部データで調整。40年間の時間水平、将来の転移治療費の回避等をモデル化	iDFSの外挿 (関数選択)、治療効果の持続期間 (効果減衰のタイミング)、OSデータの未成熟さから長期のOSの推定、間接比較等の不確実性	iDFS改善が明確であり、ERGの保守的前提に置き換えてもICERが受容範囲内で indirect comparisonやtreatment waningの不確実であることから、最も plausible なICERは厳密には不明でも承認閾値超えは起こりにくい と判断	推奨 (商業的調整のもと): 高いアンメットニーズのもと、iDFSを優位に改善し、費用対効果が高い
CDA –AMC	DFSとOSの相関に関するメタ解析Level1: 試験レベル ($R^2=0.75$) Level2: 患者レベル ($r_s=0.90$) 患者レベルの相関は妥当だが、試験レベルの妥当性が不明確と評価	pCR を達成しない患者は予後不良でresidual disease が高リスクの病態を表す→ iDFSは臨床的に意義のある指標	iDFSを“unvalidated”としながらも臨床的妥当性から、OSデータが未成熟であるため、意思決定に重要なアウトカムへの影響については不確実性が残るとしながらも容認	マルコフモデル: iDFSを含む6状態の40年の時間軸を採用、OSは各健康状態における死亡確率と1次治療および2次治療における死亡確率の累積確率として推定、iDFS 外挿は HERA + BCIRG-006での再発率、他の遷移確率は外部データを採用	当該データが古くカナダ固有のものではないため5年間の試験期間を超える不確実性、試験の非盲検性によるバイアス、OSデータの未成熟さによる長期的なiDFS/OS外挿の不確実性	結果に時間軸の影響が大きかったが40年の時間軸が臨床的に妥当であり、T-DM1はtrastuzumabに対して dominantまたはOS予測条件を厳しくしても費用対効果が高いと判断	償還推奨: 軽微ではない毒性プロファイルがあるが、iDFSの臨床的に意義のある改善、良好な費用対効果、患者の価値感に沿っていることによる
PBAC	Level1: iDFSについての記載なし Level2: iDFSについての記載なし 術前補助療法におけるpCR率がOSと相関することを示す大規模メタ解析言及のみ	2006年の trastuzumab 評価におけるDFSの代替性承認、iDFSはSTEEPガイドラインによる有効性エンドポイント 50%のリスク低減 (HR 0.50) は臨床的に意義があり ESMO-MCBSでの評価を得ている	iDFS改善の臨床的有意性を認めるOSへの変換は可能としているが、その未熟性から定量的な大きさは不確実であるとの認識	マルコフモデル: 6健康状態で iDFSデータに指数関数パラメトリックモデルでの外挿、遠隔転移は早期、後期の2つの状態を組み入れ、それぞれの遷移確率には KATHERINIに加えて、外部データを利用	単変量・多変量感度分析: 長期的な再発リスクの低下や治療効果の持続性に関する仮定・時間軸の20年への短縮、持続的寛解調整の削除に対して最も敏感	時間水平40年→20年、持続的寛解の削除、遷移確率の修正を経てもICERが許容範囲に収まり妥当なバレーメータの範囲内で合理的、堅牢であると判断	推奨: trastuzumabより効果が優れ (iDFS改善)、安全性において劣るが管理可能であり、費用対効果 (ICER) が許容範囲にあり、高い臨床ニーズを満たすと評価。
HAS	Level1: Saadら (2019年) のメタ解析からHER2陽性早期乳がんにおけるDFSとOSの間に正の相関、STEの推定 (0.56~0.81) について言及	iDFSにおける改善はpCR未達成群における重要なエンドポイントであり臨床的に意義のあると評価	意思決定に用いることの正当化できる臨床的相関はあるが、代替指標の結果のみでOSの証明を完全に代替できないと評価	マルコフモデル: 6健康状態、iDFSデータ、および、遠隔転移に外部データを用い外挿、持続的寛解調整を導入してOSを推測	転移状態への遷移確率の推定、iDFS外挿関数の選択、pCRの有無の区別なしに算出した治療率の推定値、早期再発はすべて転移性であるという仮定など	OSが未成熟のためマルコフモデルの選択は適切であり、モデル構造は疾患自然史と整合的で受容可能 iDFS外挿関数の標準的手法の見送り、治療仮説と治療効果減衰の未検証など不確実性の指摘	推奨: 臨床的ニーズに応える治療の中等度の追加有用性 (ASMR III) を認める。費用対効果は高いと判断されるもOSやQOLへの影響は未証明で、不確実性が大きく追加データを求める
IQWiG	Level1: (企業) DFSをOSの代替指標とする検証研究 (Saad 2019、Burzykowski T、2019等) を提示、STEの算出も、感度分析は提示されず	「再発」エンドポイントとして追加的利益が示唆され、同様の効果の方向性を示すDFSに関する補足的な結果による裏付け	代替エンドポイント (DFS) の検証研究における選択基準が不適切であり、本適応集団を十分に反映していないと判断→DFSはOSの妥当な代替指標とみなさず	費用対効果による評価は含まれず (§ 35a SGB V)	記載なし	記載なし	「小程度の追加便益 (minor added benefit)」の兆候 (indication) の示唆: OSの有益性低くはDFSはOSの有効な代替指標としては見做されない、再発の減少という著しい追加的利益は認めるが、副作用等のデメリットを考慮

STEEPガイドライン: Standardized Definitions for Efficacy End Points (STEEP) で乳癌に対する化学療法でのiDFS (Invasive Disease-Free Survival) の定義などがされている

ESMO-MBCS: 欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) が開発した「新しく承認された抗がん剤が、臨床的にどれほどの価値 (ベネフィット) をもっているか: Magnitude of Clinical Benefit Scale」をもっている

表 4: 文書基本情報: 慢性リンパ性白血病に対する Ibrutinib + Venetoclax の医療技術評価

HTA機関名	文書名・関連文書名・発行年	対象疾患	主要なRCT情報	主要エンドポイント (Surrogate endpoint)	有効性指標とするハードアウトカム
NICE	TA891: Ibrutinib with venetoclax for untreated chronic lymphocytic leukaemia[ID3860]・Committee-papers-2 2023/5/31	未治療の慢性リンパ性白血病 (CLL) または小リンパ球性リンパ腫 (SLL)	GLOW試験 (第III相: Ibrutinib + Venetoclax(I+V) vs Obinutuzumab + chlorambucil(O-Clb)) CAPTIVATE試験 (第II相: 固定期間(FD)コホート) (間接比較試験) ECOG1912試験(vs. FCR*) ELEVATE-TN試験(vs. acalabrutinib) CLL14試験(vs. Venetoclax + Obinutuzumab群)	GLOW試験: PFS (無増悪生存期間) CAPTIVATE試験: CR/CRi率 (完全奏効率)	全生存期間 (OS)
(Guidance) https://www.nice.org.uk/guidance/ta891/resources/ibrutinib-with-venetoclax-for-untreated-chronic-lymphocytic-leukaemia-pdf-82613789045701 (Committee papers) https://www.nice.org.uk/guidance/ta891/documents/committee-papers-2					
CDA – AMC	PC0317:CADTH Reimbursement Review: Ibrutinib(Imbruvica) 2024/2 CADTH Reimbursement Recommendation Ibrutinib (Imbruvica) 2023/11	未治療の慢性リンパ性白血病 (CLL) (17p欠失を含む)	同上	GLOW試験: IRC評価によるPFS、 CAPTIVATE試験: 研究者判定によるCR率	同上
https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0317-Imbruvica_combined.pdf https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0317REC-Imbruvica-Final-Recommendation-meta.pdf					
PBAC	Ibrutinib: Public Summary Document 2022/12	未治療の慢性リンパ性白血病 (CLL) または小リンパ球性リンパ腫 (SLL) (フダラビンベースの化学免疫療法可能患者)	CAPTIVATE試験 (間接比較) ECOG1912試験 (FCR群をナイーブ間接比較に使用)	CAPTIVATE試験: CR率 (治験責任医師判定)・PFS ECOG1912試験: PFS	同上
https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-12/files/ibrutinib-psd-12-2022.pdf					
HAS	CT-20097: IMBRUVICA (ibrutinib) Avis 2023/3/22	未治療の慢性リンパ性白血病 (CLL)	GLOW試験、CAPTIVATE試験 (間接比較試験) ELEVATE-TN試験、ALLIANCE試験、CLL14試験 (いずれも有意差認めず)	GLOW試験: PFS (独立レビュー委員会判定) CAPTIVATE試験: 研究者判定によるCR率	同上
https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20097_IMBRUVICA_PIC_EI_AvisDef_CT20097.pdf					
IQWiG	A23-04: Ibrutinib (previously untreated CLL) – Benefit assessment 2023/4/24	未治療の慢性リンパ性白血病 (CLL)	GLOW試験	PFS	記載なし (副次評価項目にOS)
https://www.iqwig.de/download/a23-04_ibrutinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf					

*FCR: フルダラビン、シクロホスファミド、リツキシマブ

**BR: ペンダムスチン+リツキシマブ

表 5: SEp の妥当性と費用対効果分析: 慢性リンパ性白血病における Ibrutinib+Venetoclax の医療技術評価

HTA機関名	SEpの妥当性評価			費用対効果分析			最終評価
	統計的相関等の妥当性評価 (Level 1および2)	生物学的/臨床的妥当性 (Level 3)	SEpの妥当性評価	SEpを含めた費用対効果モデル構 造と予測	不確実性評価	委員会の結果の評価	
NICE	Level1:記載なし Level2:明確な記載なし 未治療CLLにおいて、PFSの利益がOSの利益につながる事が、O-C1bやIbrutinib単剤療法の長期フォローアップデータ（5年以上）から示唆	明確な記載は確認できず。 臨床家はPFSおよびMRD(微小残存病変)は臨床的に治療上意味のあるアウトカムとして受け入れ	PFSデータの未成熟（特にI+V群で中央値未到達）により、長期的な外挿や比例ハザード性の仮定、治療割合に不確実性があるが、PFSのハザード比が生存期間の延長を示唆しており、他剤の例からも長期的にはOSへの翻訳が期待可能	4状態セミマルコフモデル 一次治療無増悪状態から二次治療/進行状態への遷移： FCR/BR適応群：E1912試験のFCRとの比較 FCR/BR不適群：比較対照毎にGLOW試験や他の外部試験を利用 二次治療無増悪状態から進行および死亡への推移：RESONATE試験を活用	決定論的解析、多変量感度分析、シナリオ分析の実施。主要な不確実性源はOS/PFSデータ未成熟、PFS外挿、長期死亡・進行仮定	4状態セミマルコフモデルの構造的制約を認識しつつ、モデル構造を意思決定には適切と判断：複数のシナリオ分析でも結論の方向性が維持されたこと、さらにEAGのより保守的なbase caseを採用しても費用対効果の結論が維持されたこと	推奨（未治療CLLの治療選択肢として）：I+Vは、臨床的有效性、固定治療期間と忍容性の利点、NHS資源の許容範囲内にある費用対効果と評価
CDA-ANC	Level1:記載なし Level2:記載なし PFSはOSのsurrogate outcomeとの記載、46か月時点ではOSへの翻訳可能性は不確実との記載	明確な記載は確認できず PFSは標準的な評価項目であり" PFS is a surrogate outcome for OS" 臨床医：無増悪生存期間（PFS）の改善と症状の軽減が、CLL研究における有意義な反応およびアウトカムの基準となる	PFSの大幅な延長による便益は認めるがOSへの翻訳は後続治療の影響も受けるため、PFSによるOS予測の因果関係に高い不確実性	セミマルコフモデル：一次治療および2次治療におけるPFSのデータに対しパラメトリック生存モデルを適合、死亡リスクは、各健康状態および治療法に固有の時間依存確率として組み込み	シナリオ分析：割引率、治療期間、二次治療、費用、終末期ケアコスト OSデータの未成熟と、間接比較の不均一性、経済モデルの構造的な不備により、不確実性は極めて高い。	提出された経済モデルは、サイクル毎の遷移状態の計算が不適切、治療なし期間の欠如などからICERに関する情報が採用できず、また、再分析ができず→費用対効果の結論が導き出せない	推奨：ECOG performanceや手術からの期間など除外条件に該当せず、価格（費用が最も安価な代替療法を超えない）の条件付き：追加的臨床的便益、忍容性、良好な毒性プロファイルなどから費用対効果の推定は不可であり費用のみの比較→費用が他の代替治療を超えないことが条件
PBAC	Level1:記載なし Level2:記載なし 未調整のナイーブ間接比較に基づいた評価のみ	明確な記載は確認できず	生存データが非常に未成熟（イベント数が極めて少ない）であり、臨床的便益の規模を定量化できない。	マルコフモデル：2健康状態+死亡 疾患進行確率→PFSによる治療群を共変量とした一般化gamma関数を用いて20年まで外挿 生存期間(5.45年)を固定値として仮定	感度分析：PFSにおける推定（Weibull、Gomperz、一般線形γなど）、時間軸、割引率、期間、進行性疾患における費用などに敏感	承認されず：間接比較の質の低さと、比較対照設定の不適切さが主な理由	推奨せず：臨床的有益性の規模が不確実であり、費用対効果の根拠が不十分で信頼性を持って評価できない
HAS	Level1:記載なし Level2:記載なし	明確な記載は確認できず	PFSの優越性は示されたがOSの優越性は探索的評価に留まり、死亡率予測の妥当性は証明されていない	該当記載なし/CEESP文書なし	該当記載なし	該当記載なし	償還（限定）：17p欠失/TP53変異を有さず、フルダラビンによる治療が非対象の未治療CLL成人患者のみ ASMR：IV（マイナーな改善）：GLOW試験でPFSの優越性は示されたが、直接、間接比較いずれも有意な結果が得られず
IQWiG	Level1:記載なし Level2:記載なし	具体的な記載なし： PFSは評価項目に含まれるが、提出された解析結果の信頼性に疑問が呈される	具体的な記載なし	記載なし（臨床的ベネフィットの評価を主とするため）	記載なし	記載なし	追加的便益は証明不可（Added benefit not proven）：企業提出データが事前に定義されていない4回目のデータカット時のものであり、結果主導型の報告が行われた可能性を排除できないため

表 6: 文書基本情報: 非小細胞性肺癌に対する Osimertinib の医療技術評価

HTA機関名	文書名・関連文書名・発行年	対象疾患	主要なRCT情報	主要エンドポイント (Surrogate endpoint)	有効性指標とするハードアウトカム
NICE	TA1043: Osimertinib for adjuvant treatment of EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer after complete tumour resection (Review of TA761) +Committee paper 2025/2/26	完全腫瘍切除後のEGFR変異陽性 (Ex19del/L858R) 非小細胞肺癌 (NSCLC) ステージIB-III A	ADAURA試験 (第III相、二重盲検、プラセボ対照試験)	無病生存期間 (DFS)	全生存期間 (OS)
	(Guidance) https://www.nice.org.uk/guidance/ta1043/resources/osimertinib-for-adjuvant-treatment-of-egfr-mutationpositive-nonsmallcell-lung-cancer-after-complete-tumour-resection-pdf-2973528453480901 (Committee papers) https://www.nice.org.uk/guidance/ta1043/documents/committee-papers-2				
CDA-AMC (CADTH)	CADTH Reimbursement Review: Osimertinib (Tagrisso) / PC0246 2022/3/ CADTH Reimbursement Recommendation: Osimertinib (Tagrisso) 2022/1/	完全切除後のEGFR遺伝子変異 (Ex19del/L858R) 陽性非小細胞肺癌 (NSCLC) ステージIB-III A	同上	無病生存期間 (DFS)	全生存期間 (OS)
	(Recommendation) https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0246-Tagrisso-rec%20Final.pdf (Review) https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0246-Tagrisso.pdf				
PBAC	Osimertinib Public Summary Document - November 2023 2023/11	外科的切除後のEGFR変異陽性Stage IB-III A非小細胞肺癌 (NSCLC)	同上	無病生存期間 (DFS)	全生存期間 (OS)
	https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-11/files/osimertinib-psd-nov-2023.pdf				
HAS	CT-19357 / CT-20366 TAGRISSO 40/80mg - Synthèse d'avis / Transcription d'Audition 初回評価: 2022/1/19 再評価: 2023/12/20	EGFR遺伝子変異 (Ex19del/L858R) 陽性の完全切除後非小細胞肺癌 (NSCLC) ステージIB-III A	同上	無病生存期間 (DFS)	全生存期間 (OS)
	https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20366_TAGRISSO_CBNPC_PIC_REEV_AvisDef_CT20336.pdf				
IQWiG	Osimertinib (NSCLC, adjuvant) – Benefit assessment according to § 35a SGB V (Project A24-72) 2024/9/27	EGFR遺伝子変異 (Ex19del/L858R) 陽性の完全切除後非小細胞肺癌 (NSCLC) ステージIB-III A	同上	無病生存期間 (DFS)	全生存期間 (OS)
	https://www.iqwig.de/download/a24-72_osimertinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf				

表 7: SEp の妥当性と費用対効果分析: 非小細胞性肺がんに対する Osimertinib の医療技術評価

HTA機関名	SEpの妥当性評価			費用対効果分析			最終評価
	統計的相関等の妥当性評価 (Level 1および2)	生物学的/臨床的妥当性 (Level 3)	SEpの妥当性評価	SEpを含めた費用対効果モデル構造と予測	不確実性評価	委員会の結果の評価	
NICE	Level1:該当の記載なし Level2:該当の記載なし	臨床専門家：術後5年間の無病状態を「機能的な治癒」とみなす臨床慣行に合致する→DFS改善がOS改善に寄与する生物学的妥当性 脳転移の遅延がDFSおよびOS改善しうる	DFSの利益がOSの利益（HR 0.49）に変換されることは統計的・臨床的に有意と確認されたがOSデータ自体は未成熟であり、長期OSの確実なsurrogateとしてはなお不確実	セミマルコフ状態遷移モデル：DFSを基に局所再発・遠隔転移・死亡への遷移を定義。OSの外挿にはFLAURA試験等の外部データを使用し、ADAURAのKM曲線に合わせるためのキャリブレーション係数を用いる。	「治癒」の割合とタイミング（5-8年）、遠隔転移後の再投与率、長期的なDFS/OSの維持、およびモデル内の開始年齢（SACTデータとの乖離）が主要な不確実性として特定された。	更新データによりDFSの顕著な改善がOSの有意な改善につながることを示され、NHSの実臨床データに基づき開始年齢を69.2歳に調整したモデルが妥当と判断	推奨（3年間の投与制限を条件）：オシメルチニブは標準治療と比較して臨床的に有効、修正されたICERが許容範囲（£20,000/QALY付近）内に収まる。
CDA-AMC (CADTH)	Level1:Mauguenらのメタ解析1 DFSとOSの相関 individual-level / trial-levelでの高い相関(化学療法、放射線療法) Level2:Savina ² 、Fiteni ³ らのレビュー(Mauguenらのメタ解析に基づくもの) 補助療法設定におけるDFSはOSの妥当なサロゲートであると評価→しかし、治療特異的の可能性	臨床専門家パネル：再発抑制、進行抑制、脳転移の抑制→DFS改善は臨床的臨床的に意義のあるアウトカムである	中間解析時点でのOSデータは未成熟であり、DFSのベネフィットがOSの有意な改善に繋がるかについては不確実性が高い→DFSは妥当なサロゲートであるが、DFSの改善がOSの利益に変換されるか、単に再発までの時間を遅らせるだけ（再発遅延）なのかは不確実であると評価	マルコフモデル：DFS状態から局所再発、遠隔転移への遷移を定義 FLAURA試験等のデータを用いて生存期間を外挿 CADTHはGompertz分布等を用いてより保守的に外挿	長期的なDFSの持続性、OSへの翻訳、治療中止後の効果減弱、再治療の効果、およびQoLデータにおける不確実性の指摘	モデル構造はエビデンスに基づき適切だが、長期データの不足により、費用対効果の結論はDFSとOSの関連性の仮定に大きく依存	償還(条件付)：オシメルチニブはDFSを有意に改善するが、OSへの影響は未熟。ICER（\$328,026/QALY）が高く、推奨には大幅な価格引き下げ（少なくとも82%）が必要
PBAC	Level1:該当の記載なし Level2:該当の記載なし	DFSは patient-relevant outcome であり、再発・死亡の抑制、CNS再発抑制、manageable safety は臨床的に意味がある	DFSは患者にとって重要なアウトカムであるがこの患者集団においてOSの信頼できる代替指標ではない可能性 →DFSの大幅な改善（HR 0.27）は、後続治療の差により実際の影響が小さい可能性を懸念	5状態セミマルコフモデル：OS推計にはADAURAではなくFLAURA試験等の外部データを使用。治癒タイミングポイントの設定（オシメルチニブ群は8年目など）が重要な前提	タイムホライズン（15年 vs 25年）と「治癒」の定義が最大の不確実性要素であり、ICERに強く影響する。	DFSの実質的な便益を認め、適切な価格調整（ICER \$35,000-\$45,000/QALY）とリスク共有枠組みへの組み込みが条件	推奨(条件付き)：オシメルチニブは標準治療に対して安全性は劣る（Grade 3以上のAE増加）DFSにて優越性を示すため、適切な価格調整（ICER \$35,000-\$45,000/QALY）と不確実性管理のためリスク共有枠組み
HAS	Level1:該当の記載なし Level2:抗EGFRチロシキナーゼ阻害薬を補助療法として評価した他の無作為化臨床試験 ^{4, 5} では、全生存期間の延長は示されなかったものの、無病生存期間の延長が示されている	DFSの改善は罹患率（morbidity）の改善に寄与する臨床的意義があると認められている。一方でDFSの延長は無作為化臨床試験 ^{4, 5} では、全生存期間の延長は示されなかったものの、無病生存期間の延長が示されている	現時点(2022年)では、疾患の再発リスクや死亡リスクの低減が全生存率に代わる指標となり得ると考える根拠は存在しない→DFSとOSの一貫した関連に慎重な姿勢 (2023年のデータにおいてOSの改善を認めた)	費用対効果の記載なし/CEESPの文書なし	記載なし	記載なし	償還：2023年データにてDFSおよびOSにおける有意な改善が認められ、Stage II-IIIaにおいてSMRは「重要」、ASMRは「III（中等度の改善）」と評価
IQWiG	Level1:該当の記載なし Level2:該当の記載なし	再発（Rezidive）は、治療の試みが失敗したことを意味し、生命を脅かすイベントであるため、重要なアウトカム（重大なアウトカム）とみなされている。	再発・DFSとOSとをそれぞれ患者関連アウトカムとして直接評価→代替性について記載なし	記載なし：臨床的付加価値の評価のみ	記載なし	記載なし	監視療法との比較にて「かなりの付加価値（Considerable added benefit / beträchtlicher Zusatznutzen）」の示唆（Hint）：記録の早期終了や再発後の治療等の情報欠落等による不確実性から結果は「Hint（示唆）」に留まると評価

1 Mauguen A, Pignon JP, Burdett S, et al. Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: a re-analysis of meta-analyses of individual patients' data. Lancet Oncol. 2013;14(7):619-626

2 Savina M, Gourgou S, Italiano A, et al. Meta-analyses evaluating surrogate endpoints for overall survival in cancer randomized trials: A critical review. Crit Rev Oncol Hematol. 2018;123:21-41.

3 Fiteni F, Westeel V, Bonnetain F. Surrogate endpoints for overall survival in lung cancer trials: a review. Expert Rev Anticancer Ther. 2017;17(5):447-454.

4 Zhong WZ et al. Gefitinib Versus Vinorelbine Plus Cisplatin as Adjuvant Treatment for Stage II-IIIa (N1-N2) EGFR-Mutant NSCLC: Final Overall Survival Analysis of CTONG1104 Phase III Trial. J Clin Oncol. 2021 Mar 1;39(7):713-722

5 Kelly K et al. Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB-IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. J Clin Oncol. 2015 Dec 1;33(34):4007-14

表 8: 文書基本情報: 脂質異常症(高コレステロール血症)における Inclisiran の医療技術評価

HTA機関名	文書名・関連文書名・発行年	対象疾患	主要なRCT情報	主要エンドポイント (Surrogate endpoint)	有効性指標とするハードアウトカム
NICE	TA733 Inclisiran for treating primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia 2021/10/6 (Guidance) https://www.nice.org.uk/guidance/ta733/resources/inclisiran-for-treating-primary-hypercholesterolaemia-or-mixed-dyslipidaemia-pdf-82611252825541 (Committee papers) https://www.nice.org.uk/guidance/ta733/documents/committee-papers	原発性高コレステロール血症（家族性ヘテロ接合体および非家族性）または混合型脂質異常症	ORION-9（HeFH患者） ORION-10（ASCVD患者） ORION-11（ASCVDまたはリスク等量患者） 期間18ヶ月	1. 510日目におけるLDL-Cのベースラインからの変化率 2. 90日目から540日目までの時間調整LDL-C変化率	心血管死、蘇生された心停止、非致死性心筋梗塞、脳卒中からなる主要心血管イベント（MACE）
CDA-AMC (CADTH)	SR0681 Inclisiran (Leqvio) / Reimbursement Recommendation (2022/4) (Recommendation) https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0681%20Leqvio%20-%20Confidential%20Final%20CADTH%20Rec%20Final.pdf (Review) https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0681-Leqvio.pdf	ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症（HeFH）または動脈硬化性心血管疾患（ASCVD）を伴う非家族性高コレステロール血症	同上	同上（1、2）	同上
PBAC	Public Summary Document - INCLISIRAN 2023/03 Addendum : INCLISIRAN 2023/05 https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-03/files/inclisiran-psd-03-2023-05-2023.pdf	高コレステロール血症および動脈硬化性心血管疾患（ASCVD）	同上	同上（1）	同上
HAS	CT-20782 LEQVIO (inclisiran) / Transparency Committee Conclusions 2024/08/28 https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20782_LEQVIO_PIC_INS_AvisDef_CT20782.pdf	原発性高コレステロール血症（HeFH、または非家族性）または混合型脂質異常症。特にHeFHの一次予防。	同上	同上（1、2）	同上
IWiG	a21-13 Inclisiran - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V 2021/4/29 https://www.iwig.de/download/a21-13_inclisiran_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf	原発性高コレステロール血症（ヘテロ接合体家族性または非家族性）または混合型脂質異常症	評価に採用された関連研究なし： IWiG：「適切な比較対照」との最短12ヶ月の比較した試験を要求	「患者に関連するアウトカム」（具体的提示なし）	患者関連ハードアウトカム（具体的提示なし）

*CTT：Cholesterol Treatment Trialists

表 9:SEp の妥当性と費用対効果分析:脂質異常症(高コレステロール血症)における Inclisiran の医療技術評価

HTA機関名	SEpの妥当性評価			費用対効果分析			最終評価
	統計的相関等の妥当性評価 (Level 1および2)	生物学的/臨床的妥当性 (Level 3)	SEpの妥当性評価	SEpを含めた費用対効果モデル構造と予測	不確実性評価	委員会の結果の評価	
NICE	Level1: CTT ¹ (Cholesterol Treatment Trialists) のメタ解析データ: LDL-Cの 1mmol/L 低下ごとに心血管リスクのRR低下	LDL-CはASCVDの主要な因果的リスク因子として確立 作用機序がsiRNAであるためスタチンと効果が異なる懸念→臨床専門家は同様のCVリスク低減効果が期待できると判断	CTTメタ解析によりLDL-C低下の活用は方法論として妥当、また、従来の脂質低下療法やPCSK9阻害薬の知見に基づき、LDL-C低下による予測は妥当と判断 本剤固有の長期的な心血管イベント減少を示す直接的データの不足により高い不確実性と評価	マルコフモデル: CTT由来の1 mmol/L LDL-C低下あたりのCVイベント率比を用いてイベント発生率を調整 OS:CVイベントを経由した長期予測の間接予測	長期的なアウトカムデータの欠如、LDL-C低下効果の持続性(24週時点効果の長期維持仮定)、死亡率への影響、NMA (ezetimibe /alirocumab/ evolocumab) の推定値に関する不確実性の指摘 確率的感度分析 (PSA) 等を実施。ベースラインのイベント発生率、長期効果の維持、中止率の仮定がICERに影響を与える主な不確実要因	この領域では妥当なモデル構造であり、重要な不確実性はあるが、二次予防群ではなお費用対効果上受容可能: LDL-C低下とCVリスク低減の関連が確立、および提案された商業的合意価格 (PAS価格) に基づき費用対効果が認められた	推奨: 心血管イベント既往があり、最大用量の脂質低下療法でもLDL-Cが 2.6mmol/L 以上の成人 一次予防は研究段階でのみ推奨 LDL-C低下効果はあるも、長期のCVイベント抑制を直接示す証拠がない。 二次予防では高リスクであり、surrogateを介した推定でも費用対効果が許容範囲も、一次予防では不確実性が大きく、許容範囲を超える可能性が高い
CDA-AMC (CADTH)	Level1: CTT: 同上 Silverman ² : LDL-Cを1 mmol/L低下させることで、ASCVDの相対リスクを20%から22%低下させると推定	LDL-CはガイドラインでCV関連バイオマーカーとされ、PCSK9 mRNAを分解しLDLRを増加させるRNA干渉 (first-in-class) のメカニズムも認める	LDL-C低下は臨床的に意味があるが、MACEや死亡率への影響を検出する期間が不足しており、直接的臨床証拠がなく不確実であると評価 statin由来のCTT関係式をそのままinclisiranに当てはめる妥当性に疑義→本剤による心血管疾患の罹患率・死亡率減少を評価するエビデンスは不十分	マルコフモデル: 生涯(40年間) 時間水平。CTTの結果を基にLDL-C変化を心血管リスクに変換、40年間の一貫した治療効果の維持を仮定。	CTTの心血管アウトカムに対する直接的効果、長期的な有効性の維持において高い不確実性→CADTHは、FOURIER試験 ³ の evolocumab outcome data を用いた LDL-Cと心血管のハザード比をもとに再計算	企業側分析は不十分・不確実と判断: モデル検証が不十分、心血管系リスク設定が不明確である、長期的な効果の不確実性など→CADTHが再分析	非推奨: 心血管イベント減少の臨床的便益を評価するための直接的なエビデンスの不足、費用対効果評価も不確実、CADTH再分析でICERはASCVD群、HeFH群とも高額で閾値内に収めるには大幅な値下げが必要
PBAC	Level1/Level2:記載なし (申請提出後、ORION-9・10・11の患者レベルブール解析で複合MACEを有意に減少させたことの報告)	PCSK9を標的とするsiRNA療法。 LDL-C低下→アテローム性疾患リスク低下という病態生理学的な妥当性	ESC (経済小委員会): 確証的なCVアウトカム試験がない中では、LDL-Cレベルの変化は合理的なサロゲートである 代替指標に基づくハードアウトカム予測は可能、しかし、長期的な死亡率への利益は未知であり、CTTメタ解析を用いた変換には不確実性が伴う	エゼチミブとの比較: マルコフモデル: CTTCメタ解析を用いてリスク削減に変換。最大リスク削減までに2-4年の遅延を想定し、生涯 (最大60年) でモデル化 PCSK9阻害薬療法と比較: 費用最小化分析: 治療選択肢の間で効果/安全性が非劣性	エゼチミブとPCSK9阻害剤との間接比較における異質性、長期的な安全性・有効性データの欠如による不確実性	エゼチミブとの比較の費用対効果モデルは不採用、 3次治療 (PCSK9阻害剤比較) として価格を調整した費用最小化分析 (CMA) に基づき、費用対効果が妥当であると判断	初回審議: 非推奨 2回目: 推奨: HeFHおよびASCVDを伴う高コレステロール血症の3次治療薬 (既存PCSK9阻害薬の代替) としてのみ 推奨理由: evolocumab/alirocumabの代替として第三選択薬として位置づけ、evolocumabより概ね10%低い価格を前提とする費用最小化での受け入れ
HAS	Level1/Level2:記載なし NMA: 二次予防として利用可能な他の治療法と比較し、Inclisiranの有効性 (24週時点) について他の抗PCSK9モノクローナル抗体との差を認めず→心血管系の減少の証明なし	LDL-Cは心血管イベント発生リスクとの相関が確立された代替評価項目 (EMAガイドライン) PCSK9合成抑制のメカニズムを認めるが、長期のPCSK9モノクローナル抗体との差を認めず→心血管系の減少の証明なし	LDL-C低下効果は認められるが、真の臨床的ベネフィットはORION-4等の結果待ちであり、現時点では探索的な予測に留まると評価。 SIRIUS研究 (シミュレーション) が提出されたが、観察データがないため信頼性は不十分。	該当の記載なし	該当の記載なし	該当の記載なし	推奨: HeFHの1次予防のみ、その他は不承認: ASMR V (既存のPCSK9阻害薬と比較し臨床的改善なし) 条件付き 「実質的な臨床的利益(SMR)」を付与理由: ORION-9でLDL-C低下 優越性、安全性良好、部分的になunmet needが残る
IQWiG	Level1/Level2:未評価(比較対照に対する早期便益評価のため妥当性評価なし): 企業は対照療法と比較して付加的便益を評価するための研究データの提示をしていない	同左	同左	記載なし: 早期便益評価で臨床的追加利益の検討のみ	同左	同左	追加的便益は証明されず (Added benefit not proven) : 連邦合同委員会(G-BA) が検討課題毎に指定した適切な比較治療群に対する有効性評価するデータの提示がなされなかったため

1. CTT : Cholesterol Treatment Trialists (Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration;Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010 ;376(9753):1670-81.)

2. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al.Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis.JAMA. 2016;316(12):1289-1297

3. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017 ;376(18):1713-1722

表 10: 文書基本情報: 2 型糖尿病における Tirzepatide の医療技術評価

HTA機関名	文書名・関連文書名・発行年	対象疾患	主要なRCT情報	主要エンドポイント (Surrogate endpoint)	有効性指標とするハードアウトカム
NICE	TA924: Tirzepatide for treating type 2 diabetes / Tirzepatide for treating type 2 diabetes ID3938 - Committee Papers 2023/10/25 (最終更新: 2025/9/1)	2型糖尿病	SURPASS-2 SURPASS-3, SURPASS-4, SURPASS-5	HbA1cのベースラインからの 変化、体重減少	糖尿病合併症（心血管疾患、 腎不全、網膜症等）、3P- MACE（心血管死、非致死性 心筋梗塞、非致死性脳卒 中）、全死亡
	(Guidance) https://www.nice.org.uk/guidance/ta924/resources/tirzepatide-for-treating-type-2-diabetes-pdf-82615547603653 (Committee papers) https://www.nice.org.uk/guidance/ta924/documents/committee-papers-4				
PBAC	Tirzepatide Public Summary Document - 2025/07/	2型糖尿病	SURPASS-2, SURPASS-5 (SUSTAIN7: Semaglutide vs dulaglutide)	HbA1cのベースラインからの 変化量、体重減少	大血管合併症（心筋梗塞、脳 卒中）、微小血管合併症（網 膜症、腎不全）、死亡
	https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2025-07/files/tirzepatide-psd-july-2025.pdf				
HAS	MOUNJARO (tirzepatide) - Summary of opinion (Transparency Committee) / Avis de la 2024/7/17	2型糖尿病	SURPASS-2 SURPASS-3, SURPASS-4, SURPASS-6	HbA1cの変動、体重減少	3P-MACE（心血管死、非致死 性心筋梗塞、非致死性脳卒 中）、腎イベント、死亡率
	https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20759_MOUNJARO_DT2_PIC_INS_AvisDef_CT20759.pdf				
IQWiG	IQWiG-Berichte – Nr. 1718 Tirzepatid / Benefit assessment according to § 35a SGB V (Project A23- 112)2024/2/7	2型糖尿病	SURPASS-4, SURPASS-6	HbA1cの変化量	全死亡、心血管イベント、腎 不全、網膜症、QOL、重篤な 有害事象
	https://www.iqwig.de/download/a23-112_tirzepatid_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf				

SURPASS-2(vs. semaglutide) SURPASS-3(vs. insulin degludec) SURPASS-4(vs. insulin glargine)
SURPASS-5(vs. placebo on insulin glargine with or without metformin) SURPASS-6(vs. insulin lispro)

表 11: SEp の妥当性と費用対効果分析: 2 型糖尿病における Tirzepatide の医療技術評価

HTA機関名	SEpの妥当性評価			費用対効果分析			最終評価
	統計的相関等の妥当性評価 (Level 1および2)	生物学的/臨床的妥当性 (Level 3)	SEpの妥当性評価	SEpを含めた費用対効果モデル構造と予測	不確実性評価	委員会の結果の評価	
NICE	Level1:記載なし Level2:記載なし	臨床専門家: HbA1cは血糖管理の標準的な代替指標であり、長期的なアウトカム（特に微小血管合併症）を予測する上で妥当。体重減少は肥満を伴う2型糖尿病において心血管リスク因子やQOL改善に関連する重要な指標と評価	(外部評価グループ: EAG) HbA1cとBMIが心血管および微小血管イベントの予測において重要と認識 代替指標の変化が臨床アウトカムに結びつく比較データがない→モデル化の必要性和そのモデルの妥当性の評価が必要: リスクモデルに対する追加解析により受容	離散時間イベント型患者レベルシミュレーションモデル (PRIME T2D): UKPDS OM2とBRAVOモデル、および香港レジストリーモデルのリスク方程式を統合 (平均化) し、HbA1c、BMI、SBP等の変化から心筋梗塞、脳卒中、腎不全等の累積発生率を予測 生存期間 (OS): 合併症による死亡リスク上昇と一般住民の生命表を組み合わせたハイブリッドアプローチで推定 →追加解析: UKPDS OM2リスク方程式のみ用いたシナリオ分析など (モデル自体の信頼性確認)	幅広く検討: 確率の感度分析 (PSA): 費用対効果の確率は73.9%-99.7% (WTP £20,000) EAGは不確実性が過小評価されている可能性を指摘 決定論的感度分析: HbA1cやBMIの改善効果が最大の変数	PRIME T2Dモデルが従来のモデル (UKPDS OM2単体等) よりも患者の結果を正確に予測でき、再血管化等のエンドポイントも含んでいること、および、主要なシナリオ分析においてICER<£20,000/QALYで結果の頑健性が確認された	推奨(3剤併用にて効果不十分または不耐用、かつGLP1RA使用要件に合致する患者に限定): 既存のGLP-1受容体作動薬と比較してHbA1c低下および体重減少において優れた臨床的有用性→費用対効果が高い (ICERが妥当な範囲内) と判断
PBAC	Level1:記載なし Level2:記載なし	"HbA1c と体重は、将来の合併症低減に結びつく臨床的に意味のある中間アウトカム"との記載	HbA1c と体重など短期の代替指標の改善に対するハードアウトカム発生 の推測についてはUKPDS OM2リスク方程式を用いて、代替指標から合併症リスク予測の枠組みを受け入れ →インスリンへの変換閾値、インスリンによる低血糖発生率の過大評価などの予測妥当性に不確実性の指摘	患者レベルマクロシミュレーションモデル: 代替マーカー(HbA1c、BMI)、血圧等の時間経過追跡による合併症や死亡率を予測 HbA1c高値時のインスリンへ切替閾値を含め、50年の時間水平での期待生存について予測	一元感度分析: HbA1c および BMI の治療効果、全てのバイオマーカのドリフト、インスリンと併用した GLP-1/GIP 療法の継続使用、インスリンによる低血糖の発生率等に敏感シナリオ分析: 多変量感度分析→大幅にICERが高額となり、臨床現場を代表しないモデル使用状況に不確実性	モデル自体は検討されたが、入力値 (低血糖率、バイオマーカードリフト、効用値) の妥当性に懸念があり、再提出されたシナリオ (Scenario 5) に基づき評価を継続。	保留 (Deferred): 提示された価格では費用対効果が認められず、2型糖尿病以外 (減量目的) の使用を管理するリスク共有契約が必要
HAS	Level1: 記載なし Level2: 記載なし Sattar et al. 2022 ¹ による事前規定の心血管リスクに対するTirzepatideの安全性についてのメタ解析の言及のみ	HbA1cの変動:生物学的中間的なエンドポイントとするも、同時に代替指標ではないと記載 体重減少:優先順位づけされた副次評価項目	短期 surrogate 改善は認めるが、心血管・腎・死亡などの臨床的に重要な hard outcomes に対する利益が未証明であるため、surrogate としての実用的妥当性は未確立と判断→SURPASS-CVOTの結果 (2025年) が出るまで、臨床的に関連のある罹患率および死亡率のエンドポイントに対する利益の証拠がないと判断	臨床的有用性の評価のみ 費用対効果分析: CT文書のみで記載なし	記載なし	記載なし	推奨: 特定の併用療法 (メトホルミン、スルホニル尿素、基礎インスリンとの組み合わせ) に限定 単剤療法については証拠不十分で非推奨
IQWiG	Level1: なし Level2: なし メタ解析等による代替指標の妥当性評価の記載なし	該当の記載なし	該当の記載なし	該当の記載なし: ドイツにおける早期便益評価のみ	記載なし	記載なし	追加有用性は確認されない (Zusatznutzen nicht belegt): SURPASS-4,および SURPASS-6で個別化された治療目標の設定がなく、適切な比較が行われていないため

1. Sattar N, McGuire DK, Pavo I, et al. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. Nat Med. mars 2022;28(3):591-8.

表 12: 文書基本情報: 進行性線維化を伴う間質性肺疾患 (PF-ILD) に対する Nintedanib の医療技術評価

HTA機関名	文書名・関連文書名・発行年	対象疾患	主要なRCT情報	主要エンドポイント (Surrogate endpoint)	有効性指標とするハードアウトカム
NICE	TA747 Nintedanib for treating progressive fibrosing interstitial lung disease+Committee Papers 2021/11/17 (Guidance) https://www.nice.org.uk/guidance/ta747/resources/nintedanib-for-treating-progressive-fibrosing-interstitial-lung-diseases-pdf-82611320010181 (Committee papers) https://www.nice.org.uk/guidance/ta747/documents/committee-papers	進行性線維化を伴う間質性肺疾患 (PF-ILD)	INBUILD試験*: 第III相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験 (N=663)	52週時点の努力肺活量 (FVC) の年間減少率 (mL/年)	全生存期間 (OS)、死亡、急性増悪の発生
CDA-AMC (CADTH)	SR0654 NINTEDANIB (OFEV) Clinical Review Report / Pharmacoeconomic Report 2021/4 (Recommendation) https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/attachments/2021-07/SR0654%20Ofev%20-%20Final%20CDEC%20Recommendation%20February%2026%2C%202021_For%20Posting.pdf (Clinical review) https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/clinical/sr0654-ofev-clinical-review-report.pdf (Pharmacoeconomic report) https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/sr0654-ofev-pharmacoeconomic-review-report.pdf	進行性表現型を有する慢性線維化を伴う間質性肺疾患 (PF-ILD)	同上	同上	全生存期間 (OS)、呼吸器関連死亡、急性増悪
PBAC	Public Summary Document - March 2021 PBAC Meeting(Nintedanib) 2021/03 https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/files/nintedanib-psd-mar-2021.pdf	成人における進行性線維化を伴う間質性肺疾患 (PF-ILD)	同上	同上	全生存期間 (OS)、死亡、急性増悪
HAS	CT-18840 / OFEV (nintedanib) - Avis 2020/12/16 https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18840_OFEV_PID_FP_PIC_INS_AvisDef_CT18840_EPI702.pdf	進行性表現型を伴う慢性線維化間質性肺疾患 (PID-FP)	同上	同上	生存 (死亡率)、急性増悪、肺機能の維持
IQWiG	Nintedanib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (a20-71) (早期ベネフィット評価) 2020/11/12 https://www.iqwig.de/download/a20-71_nintedanib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf	成人における他の慢性進行性線維化を伴う間質性肺疾患 (PF-ILD)	同上	同上	全生存期間 (OS)

* Flaherty KR, et al. INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. N Engl J Med. 2019 Oct 31;381(18):1718-1727.

表 13: SEp の妥当性と費用対効果分析: 進行性線維化を伴う間質性肺疾患 (PF-ILD) に対する Nintedanib の医療技術評価

HTA機関名	SEpの妥当性評価			費用対効果分析			最終評価
	統計的相関等の妥当性評価 (Level 1および2)	生物学的/臨床的妥当性 (Level 3)	SEpの妥当性評価	SEpを含めた費用対効果モデル構造と予測	不確実性評価	委員会の結果の評価	
NICE	Level 1/2 : IPF、PF-ILD、SSc-ILD の臨床試験をプールしたメタ解析→ FVC%予測値の変化と52週死亡率リスクの間に強い相関 ($p<0.0001$) がある (Maherら ¹)	FVC低下はIPFで検証された指標であり、PF-ILDも同様の病態を辿るため適切 FVC%予測値の2-6%の変化が最小臨床重要差 (MCID)	ERG : FVCが死亡率やQOL低下と相関するマーカーであることは否定せず、モデル上での死亡率との直接的な独立性や長期便益の証拠に不確実性を指摘	マルコフモデル: 健康状態はFVC%予測値 (10%刻み) と増悪で定義。他試験 (INPULSIS等) やレジストリデータに基づき、FVC低下とは別建ての長期的な生存モデルを推定 急性増悪と肺機能低下を死亡に直接リンクさせない (二重カウント回避)	長期生存率の外挿手法 (Bayesian vs 頻度論)、治療中止率、プラセボが群の代表性、急性増悪・肺機能低下と死亡のリンク欠如などの不確実性	先行するIPF評価 (TA379) と同様のモデル構造が適切と判断。外部データとして特発性肺線維症におけるニンテダニブ試験のより長期の追跡データを使用、外部データのレジストリを用いた生存曲線の検証も含め承認。	推奨: ニンテダニブは費用対効果が高い (ICER < £30,000/QALY) と評価
CDA-AMC (CADTH)	Level 2: IPFおよび他のILDにおける FVC低下が死亡率を予測する文献 (du Boisら ^{2,3}) を参照。"IPFではFVCの10%低下が死亡率リスクの2.8~4.8倍増加 (Flaherty KRら ⁴)	FVCは規制当局に認められた主要評価項目。肺機能低下抑制はIPFにおける死亡率リスク低下と相関することが知られている	FVC減少抑制は臨床的に有意だが、52週間の試験期間では生存の改善を証明するには不十分。生存の有効性の仮定が費用対効果モデルの主要変動要因であり不確実	マルコフモデル (マイクロシミュレーション) : FVC%予測値 (FVCP) による疾患の進行のモデル化。INBUILD試験の結果より、初回急性増悪、治療中止、死亡の遷移確率を推定 FVCP40%以下で死亡と恣意的に仮定	モデル結果は生存曲線の外挿方法 (対数ロジスティック→ガンマ分布の選択等) とFVCPの有意低下、即時死亡に基づくカットオフ値 (40%) などに依存 増分便益の99%が外挿期間で発生	大きな不確実性を認めながらも、CADTHによる再解析でより妥当と考える条件に修正して判断	償還推奨(条件付) : FVC 低下抑制の臨床的有效性を認めるが、生存利益と費用対効果に大きな不確実性があるため、価格引下げ(77%以上) と専門医管理下での使用を条件
PBAC	Level 2: FDA review: IPFにおいてFVCが死亡率の妥当な代替指標である (Karimi-Shahら ⁵) FVC%予測値の3.24%の差はMCID (最小臨床的意義のある差) 2.2%を超えており、臨床的意義がある	TGA (豪州医薬当局) /ACM(医薬品諮問委員会) : FVC低下が死亡率の上昇と相関し、適切な代替エンドポイントとして適切なマーカーである	ESC : FVCが臨床的に認められた生存の代替指標であることを指摘 FDA reviewよりIPFにおける全生存期間 (OS) の統計的有意性欠如が試験の検出力不足に起因する可能性をより確信	マイクロシミュレーション(マルコフモデル) : FVC%Predのモデル化、OSおよび急性増悪は17.2ヶ月分まで KM法によるデータの使用、その後は外挿(急性増悪;指数関数、OS; Weibull) 急性増悪がFVC低下を引き起こし、持続不可能レベル ($\leq 40\%$) で死亡する間接的リンク→外部妥当性の向上	生存率に関する有益性 (試験がパワー不足) →長期的なOS曲線の外挿方法と外的妥当性 (Joらの報告との差異)、およびOS曲線が収束するかどうかの不確実性。	部分的な受け入れ: 比較対照の妥当性、代替エンドポイント (FVC) は臨床的に受容、OS曲線の収束は妥当である。OSに関する有益性の大きさについて不確実	非推奨: OSの延長の有益性はあり得るがその程度が不確実であり、ICERが過小評価されている可能性が高い→価格引き下げや、不確実性を解消するための生存曲線を収束させた再解析が必要
HAS	Level 1/2: (審議 transcript) FVC低下抑制と死亡率減少の相関が複数の試験 (INPULSIS, SENSICIS等) で relative treatment effectが一貫して示されている。	FVCは肺の硬化 (制限性換気障害) を直接的に反映する臨床的に関連する指標。FVC測定による疾患の進行のモニタリング指標	主たる評価項目であるFVC低下率は、疾患の進行を示す中間評価項目として臨床的に妥当であるがhard outcome 予測の妥当性は十分に確立していない	Not in source (透明性委員会は臨床的有用性SMR/ASMRを評価のみ) CEESP文書は検索できず	対象外	対象外	償還承認を支持 (ASMR IV: マイナーな改善)。理由: プラセボと比較してFVC低下を有意に遅らせた。治療開始は多職種連携会議 (RCP) で議論が必要
IQWiG	Level 1: (企業側) 12のRCTを用いたメタ回帰分析の評価 (再計算の結果) 相関係数 $r=-0.48$ (95%CI: -0.83; 0.13) →十分な相関示されず STE*: 92.3で95%信頼区間 (106.96 [65.42; 148.50]) →過小評価	肺機能悪化が予後不良と関連する病態生理学的理論はある	FVCに対する効果が、OSへの効果を導き出すほど十分な大きさではないと判断、OSの妥当な代替指標とは認めず	費用対効果モデルは評価対象外。	対象外	対象外	BSCと比較して「わずかな追加ベネフィット (minor added benefit)」との評価。(急性増悪の抑制)

1. Maher TM, et al. Decline in forced vital capacity as a surrogate for mortality in patients with fibrosing interstitial lung diseases. ePoster presented at the American Thoracic Society
2. du Bois RM, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. Am J Respir Crit Care Med. 2011 ;184(12):1382-9.
3. Lassenius MI et al. Forced Vital Capacity (FVC) decline, mortality and healthcare resource utilization in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Clin Respir J. 2019 Dec 17;7(1):1702618.
4. Flaherty KR, et al. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2003;168(5):543-8.
5. Karimi-Shah BA, Chowdhury BA. Forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis--FDA review of pirfenidone and nintedanib. The New England Journal of Medicine. 2015;372(13):1189-91.

*STE : surrogate threshold effect (代替閾値効果)