費用対効果評価における問題点及び将来の発展

五十嵐中
東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学

Health economic analysis and its implication to policy – issues and future

Ataru IGARASHI, PhD

Dept. of Drug Policy and Management, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

要旨:

費用対効果評価の政策応用方法は、給付の可否価格と価格調整とに大別される。最終的な意思決定の際には、他の要素も十分に考慮する。
日本でもいくつかの応用例があるが、本格導入に向けて課題の解決が重要である。

キーワード:HTA, 患者アクセススキーム、相対的有用性、絶対的有用性

HTAって？

- 広義のHealth Technology Assessment (INAHTAの定義)
  - 医療技術の開発・普及・使用にともなう、医学的・社会的・経済的な影響について研究を行う、学際的な政策分析領域
- 狭義（おそらく、この講義）のHTA
  - 費用対効果評価をもとにして薬の給付の判断や価格設定を行うことで、効率的な医療の実現を目指す研究領域

経済評価の「使われ方」

- 公的医療制度（保険制度）で給付するか否かの判断につかう
  - 米国の場合は民間保険でも
- 給付する際に、価格をいくらに設定するかに使う

イギリス・ドイツ・フランス・豪州のHTA

	経済評価の活用の場	どんなシステム？
英国 NICE	公的医療制度 NHSでの 給付の可否	保健省が指定した薬剤（主に高額の薬剤） NICEが「推奨」すれば使用可能
フランス HAS	給付価格の 調整	追加的有用性のレベルで給付価格決定 高めの給付価格を希望する薬剤の場合は 経済評価の添付が必要
ドイツ IQWIG	価格について 揉めたときの 「最終手段」	追加的有用性の有無（すなわち価格の高低） 揉めたときに最終的に経済評価実施 ただし、現時点で適用例はない
豪州 PBAC	PBSでの 給付の可否	PBS（処方せん薬の給付制度）収載を希望 場合は、全ての新薬で経済評価必要

相対的有用性と絶対的有用性

相対的有用性 （追加的有用性）	今までの薬と比べて いいことある？
絶対的有用性	プラセボ・無治療と比べてい いことある？

ガチンコ勝負が欲しいけど…

承認の可否	**絶対的有用性 （vsプラセボ, vs無治療）**
保険給付の可否 給付価格の決定	相対的有用性 （vs実薬）

HTA機関は、相対的有用性を重視
→でも、そうそう都合の良い直接比較はない

傾向スコアマッチング???
(2005～2014のデータがあるとき)

	手法
1	2005年に新薬を投与したグループ (A)と、 既存薬を投与したグループ (B)を抽出
2	A+Bの集団の2005年の患者背景をベースに、 「ある患者背景のヒトがAグループ (新薬)に行く確率」を 多変量解析で計算 (確率＝傾向スコア)
3	Aグループの患者について、1人1人の傾向スコアを計算
4	3で求めた傾向スコアを参考に、似たスコアの患者をBグループから 抽出 (これをB' グループとする)
5	Aグループの2014年のデータと、B' グループの2014年のデータを比 較 (擬似的に、9年間の前向き臨床試験)

Khor *et al. BMC Cancer* 2014, **14**:586
http://www.biomedcentral.com/1471-2407/14/586

BMC Cancer

RESEARCH ARTICLE Open Access

Real world costs and cost-effectiveness of Rituximab for diffuse large B-cell lymphoma patients: a population-based analysis

Sara Khor[1,2,3,4], Jaclyn Beca[1,2,3], Murray Krahn[3,5,6,7,11], David Hodgson[3,7,8,11], Linda Lee[9], Michael Crump[10], Karen E Bremner[6], Jin Luo[11], Muhammad Mamdani[2,7,11], Chaim M Bell[7,12], Carol Sawka[3,7], Scott Gavura[13], Terrence Sullivan[3,7,14], Maureen Trudeau[15], Stuart Peacock[3,16,17] and Jeffrey S Hoch[1,2,3,7,11*]

Abstract

Background: Current treatment of diffuse-large-B-cell lymphoma (DLBCL) includes rituximab, an expensive drug, combined with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) chemotherapy. Economic models have predicted rituximab plus CHOP (RCHOP) to be a cost-effective alternative to CHOP alone as first-line treatment of DLBCL, but it remains unclear what its real-world costs and cost-effectiveness are in routine clinical practice.

Methods: We performed a population-based retrospective cohort study from 1997 to 2007, using linked administrative databases in Ontario, Canada, to evaluate the costs and cost-effectiveness of RCHOP compared to CHOP alone. A historical control cohort (n = 1,099) with DLBCL who received CHOP before rituximab approval was hard-matched on

傾向スコアマッチングで背景因子調整（年齢,重症度その他）

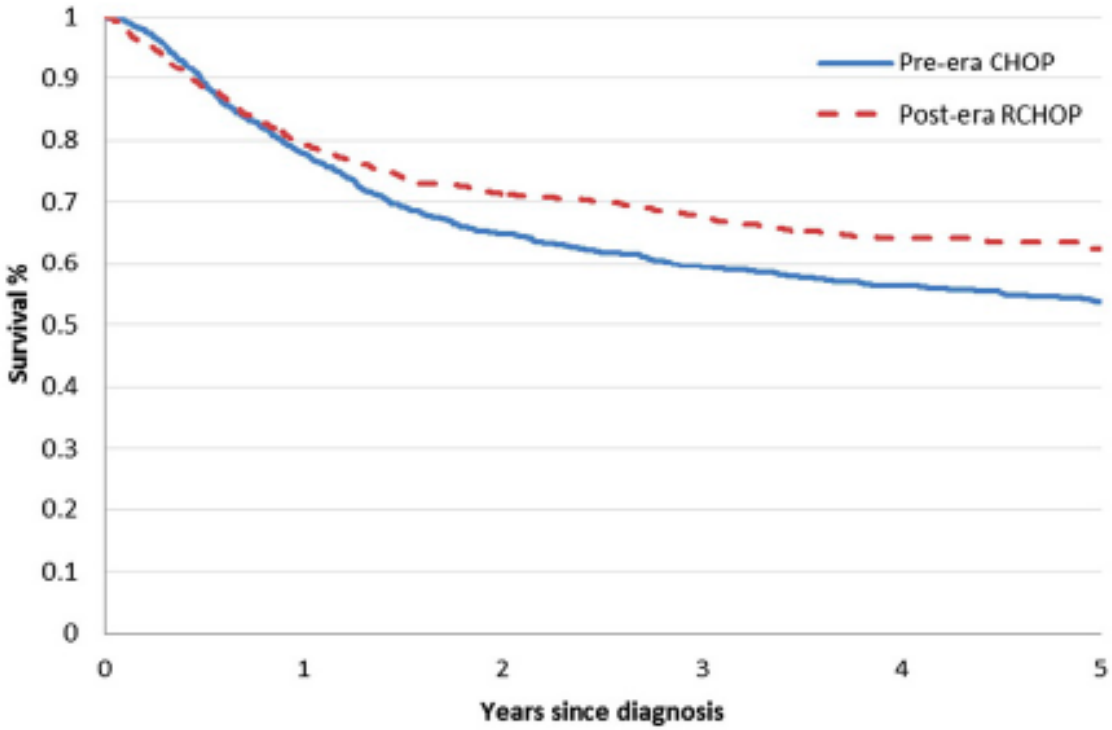
- CHOP1,196例、RCHOP(介入)2,825例から1,099例ず

Table 1 Baseline characteristics of CHOP and RCHOP patients before and after age, treatment intensity and propensity score matching

Characteristics	Before matching				After matching			
	CHOP N = 1,196	RCHOP N =2,825	Std. diff	*P value*	CHOP N = 1,099	RCHOP N = 1,099	Std. diff	*P value*
Age at diagnosis								
Mean ± SD	56·7 ± 16	65·5 ± 14	0·62	<·001	57·5 ± 16	58·6 ± 15	0·07	0·12
Age group								
0-19	1%	<1%	0·09	<·001	<1%	<1%	0·00	1·00
20-59	56%	25%	0·67		53%	53%	0·00	
60-69	19%	30%	0·25		20%	20%	0·00	
70-79	20%	33%	0·30		21%	21%	0·00	
80+	5%	12%	0·22		6%	6%	0·00	
Female	47%	48%	0·01	0·74	47%	48%	0·00	0·93
ACG group								
0	<1%	<1%	0·09	<·001	<1%	<1%	0·00	0·96
1-3	7%	5%	0·10		7%	7%	0·02	
Income quintile								
1	16%	17%	0·02	0·18	16%	15%	0·04	0·62

患者背景の差が軽減されている

マッチング後の生存曲線



Number of patients						
CHOP	1099	855	714	652	619	586
RCHOP	1099	871	653	429	252	98

Figure 1 Kaplan-Meier Survival functions for Pre-era CHOP and Post-era RCHOP patients.

費用対効果の結果

Table 2 3-year and 5-year cost-effectiveness results by patient age at diagnosis

Time frame		Age group	RCHOP	CHOP	Incremental (95% CI)	ICER (95% CI) ($/LYG)
3 year	*All ages*		n = 1,099	n = 1,099		134,136 (71,368 - 398,400)
		Mean costs	$76,815	$61,394	$15,421 (10,945 - 20,469)	
		Mean life-years	2 28	2 16	0 11 (0 06-0 19)	
	<60		n = 586	n = 586		73,037 (19,839 - 326,574)
		Mean costs	$72,121	$61,860	$10,261 (3,680 - 16,464)	
		Mean life-years	2 51	2 37	0 14 (0 04-0 23)	
	60-79		n = 450	n = 450		302,881 (90,094 - dominated)
		Mean costs	$82,149	$62,328	$19,822 (13,780 - 26,693)	
		Mean life-years	2 04	1 98	0 07 (–0 07 - 0 20)	
	≥80		n = 63	n = 63		128,766 (40,809 - dominated)
		Mean costs	$80,456	$50,381	$30,075 (14,048 - 49,693)	
		Mean life-years	1 78	1 55	0 23 (–0 11 - 0 61)	
5 year	*All ages*		n = 1,099	n = 1,099		61,984 (34,087 - 135,890)
		Mean costs	$85,293	$68,995	$16,298 (10,829 - 22,044)	
		Mean life-years	3 44	3 18	0 26 (0 13 - 0 39)	
	<60		n = 586	n = 586		31,789 (6,195 - 160,587)
		Mean costs	$77,453	$68,281	$9,172 (1,765 - 16,252)	
		Mean life-years	3 88	3 60	0 29 (0 09 - 0 47)	
	60-79		n = 450	n = 450		80,601 (34,420 - dominated)
		Mean costs	$90,818	$72,006	$18,812 (12,124 - 26,301)	
		Mean life-years	3 02	2 79	0 23 (–0 02 - 0 45)	
	≥80		n = 63	n = 63		110,071 (33,478 - dominated)
		Mean costs	$94,131	$54,114	$40,017 (18,077,68,826)	
		Mean life-years	2 46	2 10	0 36 (–0 22 - 0 98)	

CHOP, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone; *RCHOP*, CHOP with rituximab; *ICER*, incremental cost-effectiveness ratio; *CI*, confidence interval. All values discounted (at r = 3%) and censored adjusted (with Inverse Probability Weighting). All costs are in 2009 Canadian dollars.

60歳以下ではリツキシマブの費用対効果は良好、
高齢になるにつれて悪化

ネットワークメタアナリシス

- 数学的手法で、相対的効果を推計
- 直接比較がないか、乏しいときに有用
  - 「ショボい試験が一つだけある」だと困る><

- 次善の策として、各国で使用

1型糖尿病患者への長期作用インスリンvs中長期インスリンのネットワークメタアナリシス

Safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting versus intermediate acting insulin for patients with type 1 diabetes: systematic review and network meta-analysis

OPEN ACCESS

Andrea C Tricco *research scientist*[1], Huda M Ashoor *research coordinator*[1], Jesmin Antony *research coordinator*[1], Joseph Beyene *biostatistician*[2], Areti Angeliki Veroniki *post-doctoral fellow*[1], Wanrudee Isaranuwatchai *research associate*[1], Alana Harrington *research assistant*[1], Charlotte Wilson *research coordinator*[1], Sophia Tsouros *research assistant*[1], Charlene Soobiah *graduate student*[1], Catherine H Yu *endocrinologist*[1], Brian Hutton *research scientist*[3], Jeffrey S Hoch *associate professor of health policy*[1], Brenda R Hemmelgarn *professor of medicine*[4], David Moher *research scientist*[3], Sumit R Majumdar *professor of medicine*[5], Sharon E Straus *professor of medicine*[1 6]

[1]Li Ka Shing Knowledge Institute, St Michael's Hospital, Toronto, ON, M5B 1T8, Canada; [2]Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Hamilton, ON, L8S 4K1, Canada; [3]Clinical Epidemiology Program, Ottawa Hospital Research Institute and Faculty of Medicine, University of Ottawa, Ottawa, ON, K1H 8L6, Canada; [4]Departments of Medicine and Community Health Sciences, University of Calgary, Calgary, AB, T2N 4Z6, Canada; [5]Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton, AB, T6G 2R3, Canada; [6]Department of Geriatric Medicine, University of Toronto, Toronto, ON, M5S 1A1, Canada

Abstract

Objective To examine the safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting insulin for type 1 diabetes.

Design Systematic review and network meta-analysis.

Data sources Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Embase, and grey literature were searched through January 2013.

Study selection Randomized controlled trials or non-randomized studies of long acting (glargine, detemir) and intermediate acting (neutral protamine Hagedorn (NPH), lente) insulin for adults with type 1 diabetes were included.

Results 39 studies (27 randomized controlled trials including 7496 patients) were included after screening of 6501 titles/abstracts and 190 full text articles. Glargine once daily, detemir once daily, and detemir once/twice daily significantly reduced hemoglobin A_{1c} compared with NPH once daily in network meta-analysis (26 randomized controlled trials, mean difference −0.39%, 95% confidence interval −0.59% to versus NPH once/twice daily: odds ratio 0.62, 95% confidence interval 0.42 to 0.91) and weight gain (13 randomized controlled trials; detemir once daily versus NPH once/twice daily: mean difference 4.04 kg, 3.06 to 5.02 kg; detemir once/twice daily versus NPH once daily: −5.51 kg, −6.56 to −4.46 kg; glargine once daily versus NPH once daily: −5.14 kg, −6.07 to −4.21). Compared with NPH, detemir was less costly and more effective in 3/14 cost effectiveness analyses and glargine was less costly and more effective in 2/8 cost effectiveness analyses. The remaining cost effectiveness analyses found that detemir and glargine were more costly but more effective than NPH. Glargine was not cost effective compared with detemir in 2/2 cost effectiveness analyses.

Conclusions Long acting insulin analogs are probably superior to intermediate acting insulin analogs, although the difference is small for hemoglobin A_{1c}. Patients and their physicians should tailor their choice of insulin according to preference, cost, and accessibility.

Systematic review registration PROSPERO CRD42013003610.

Tricco AC, Ashoor HM, Antony J, et al. Safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting versus intermediate acting insulin for patients with type 1 diabetes: systematic review and network meta-analysis. BMJ 2014 ; 349: g5459.

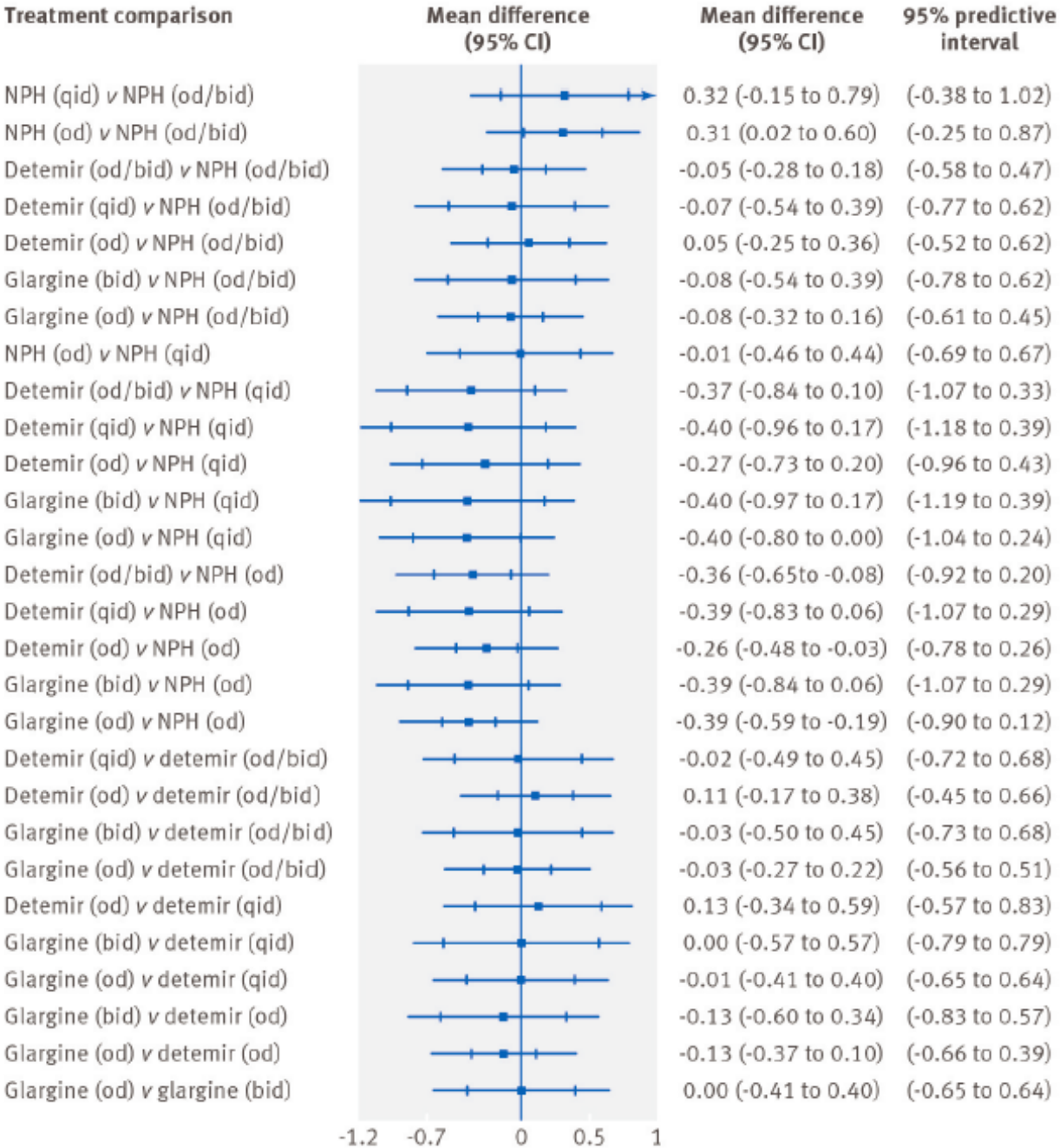
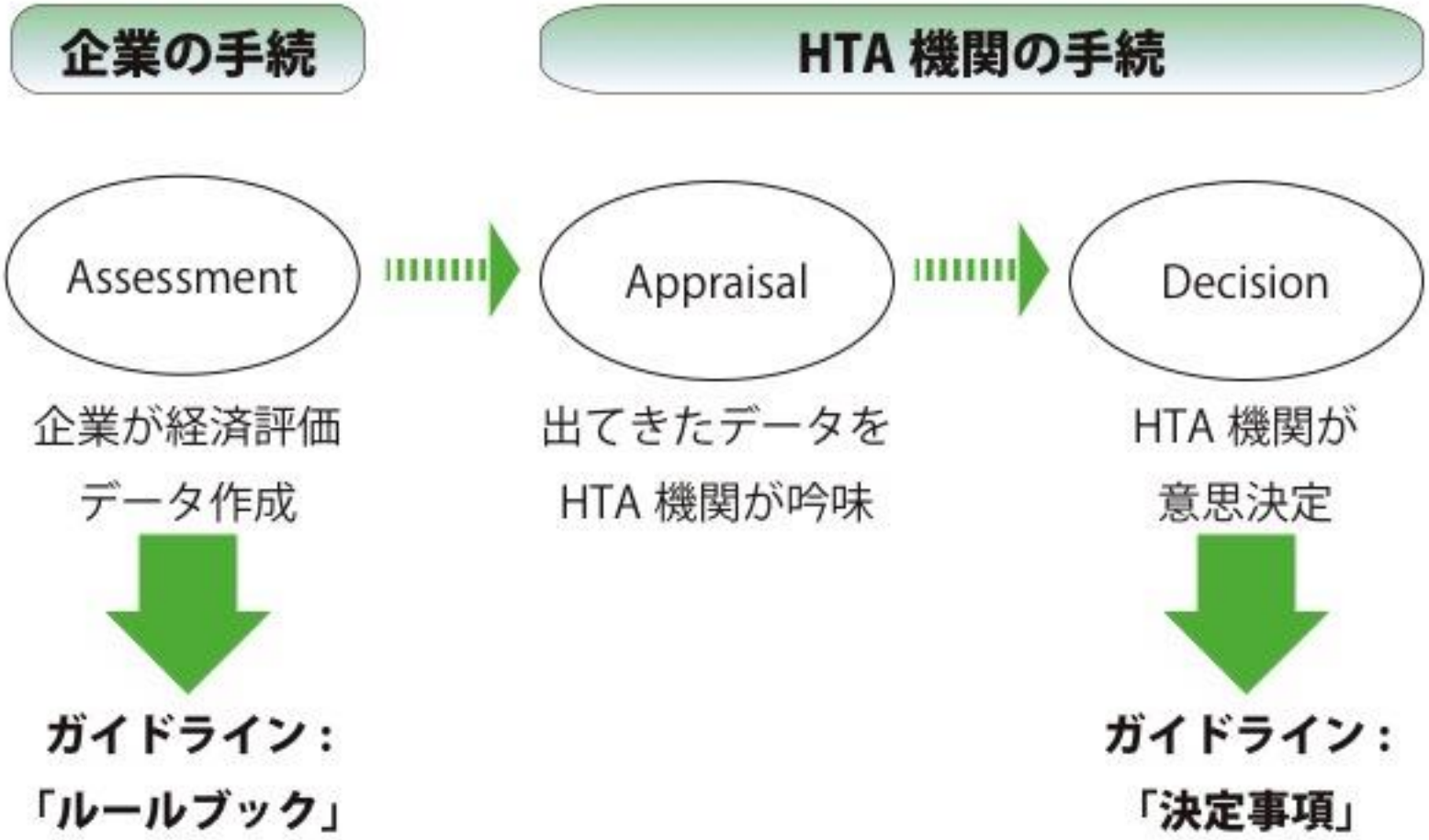
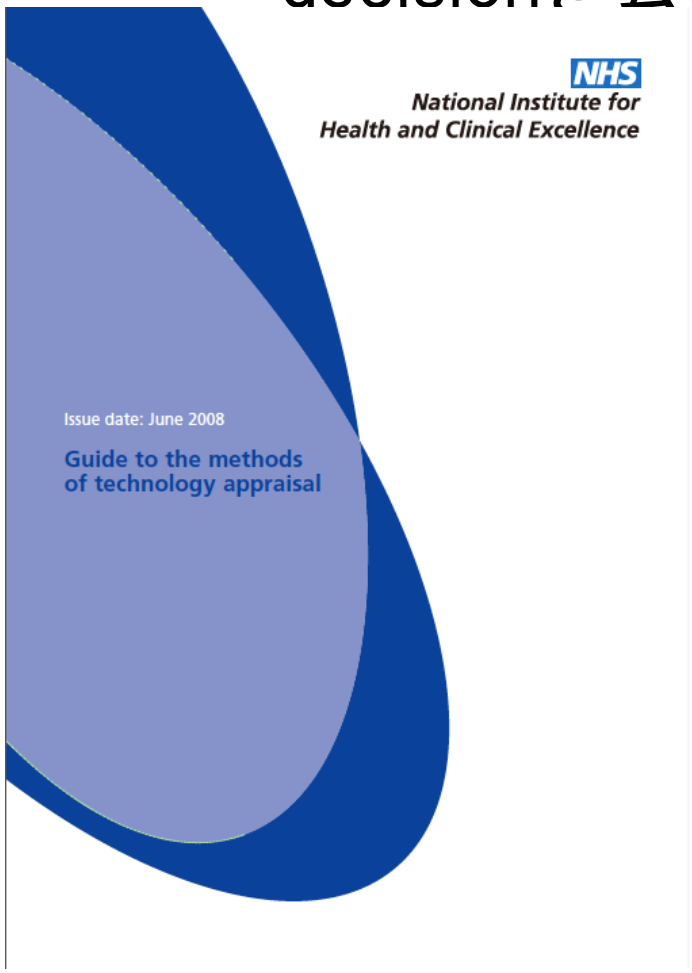


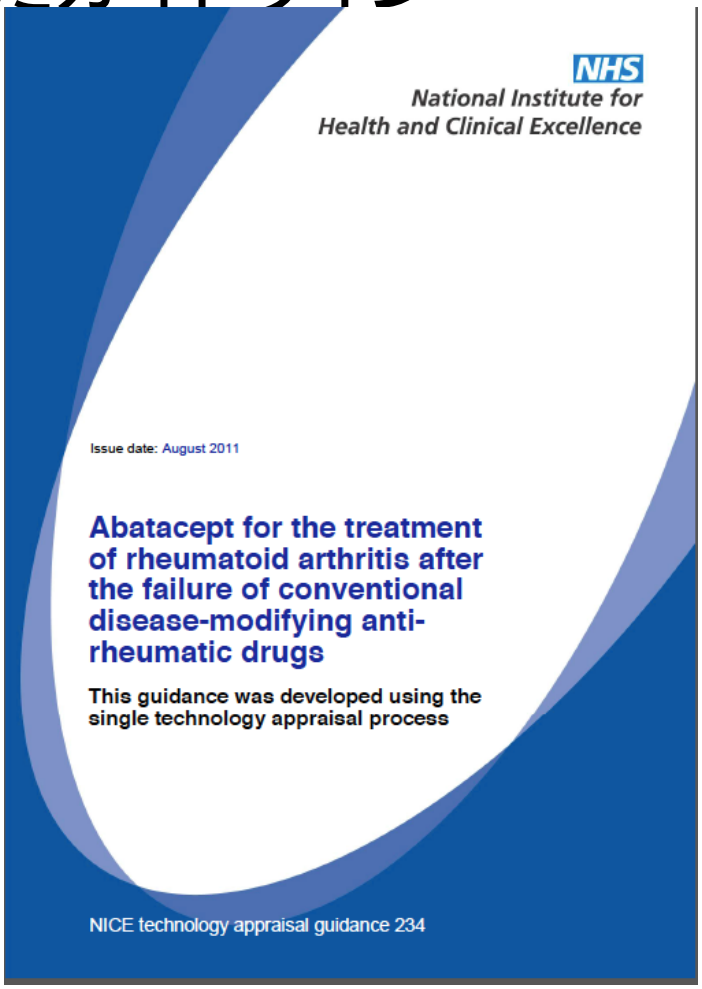
Fig 2 Network meta-analysis estimates for glycated hemoglobin (26 randomized clinical trials including 6776 patients). bid=twice daily; od=once daily; qid=four times daily

assessment? appraisal? decision?



assessmentのガイドラインと decisionを公表したガイドライン





費用対効果の結果と意思決定

		NE: more costly, more effective	SE: less costly, more effective	NW: more costly, less effective	SW: less costly, less effective	Quadrants vary across decisions
Number decisions	All	418	33	31	6	22
	Yes (%)	282 (67%)	33 (100%)	0 (0%)	5 (83%)	13 (59%)
	No (%)	136 (33%)	0 (0%)	31 (100%)	1 (17%)	9 (41%)
Mean ICER	All	£34,207	Dominant	Dominated	£5,760	-
	Yes	£17,450	Dominant	-	£5,544	-
	No	£68,952	-	Dominated	£6,839	-

- Average ICER is >3 times higher for 'no' decisions than 'yes'
- Dominance perfectly predicts NICE recommendations
- Subsequent analyses focus on the NE quadrant decisions

英国における意思決定

〇効果はQALYで評価し、増分費用効果比を算出する。
〇 対象となった医療技術について,3パターンのいずれかが勧告される。

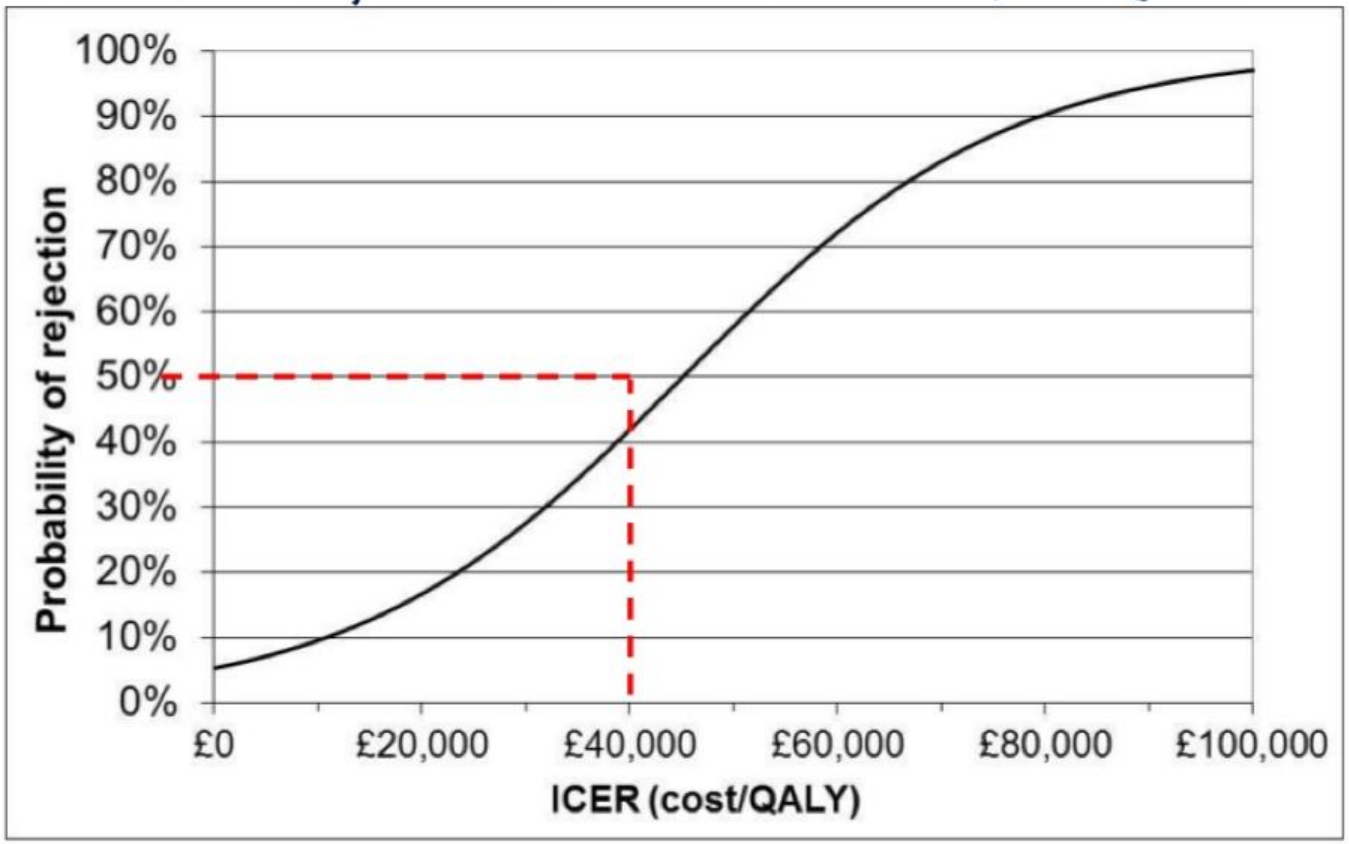
(1)使用を推奨する	原則3ヶ月以内に提供を開始する義務が発生する。
(2)使用を推奨しない	拘束力はないが、厳しい予算制のため　事実上使用することは困難となる
(3)一部の患者集団に限定して使用を推奨する	

〇増分費用効果比による判断

20000ポンド/QALY以下	通常、使用が推奨される。
20000～30000ポンド/QALY	費用対効果の評価結果に加えて、Appraisalで様々な点を考慮して推奨するかどうかを決定。
30000ポンド/QALY以上	Appraisalでより強い理由がある場合に推奨される。

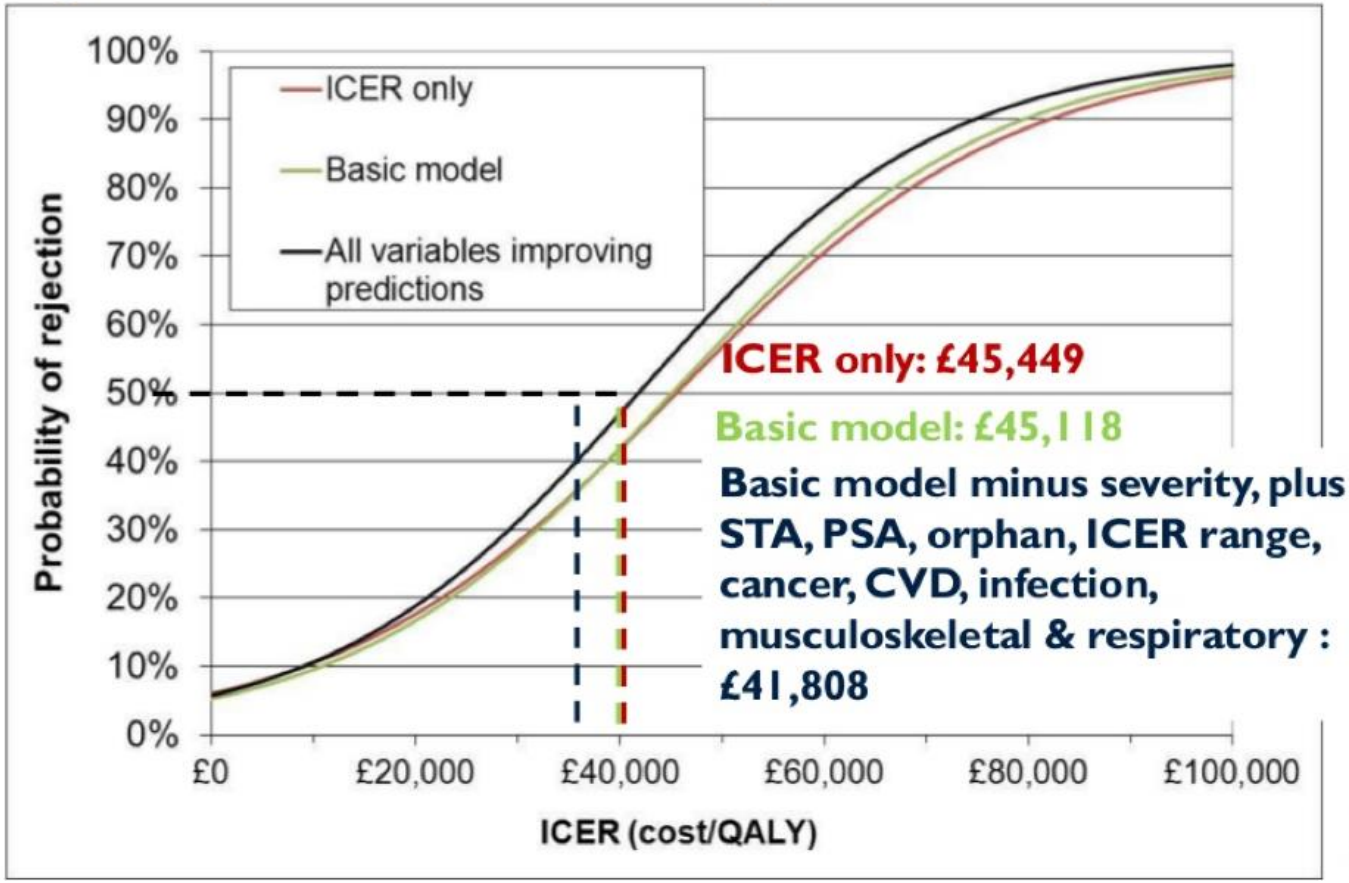
「50%非推奨」は45,000ポンド？

At average levels for all covariates, a decision would have a 50% chance of rejection if its ICER were £45,118/QALY



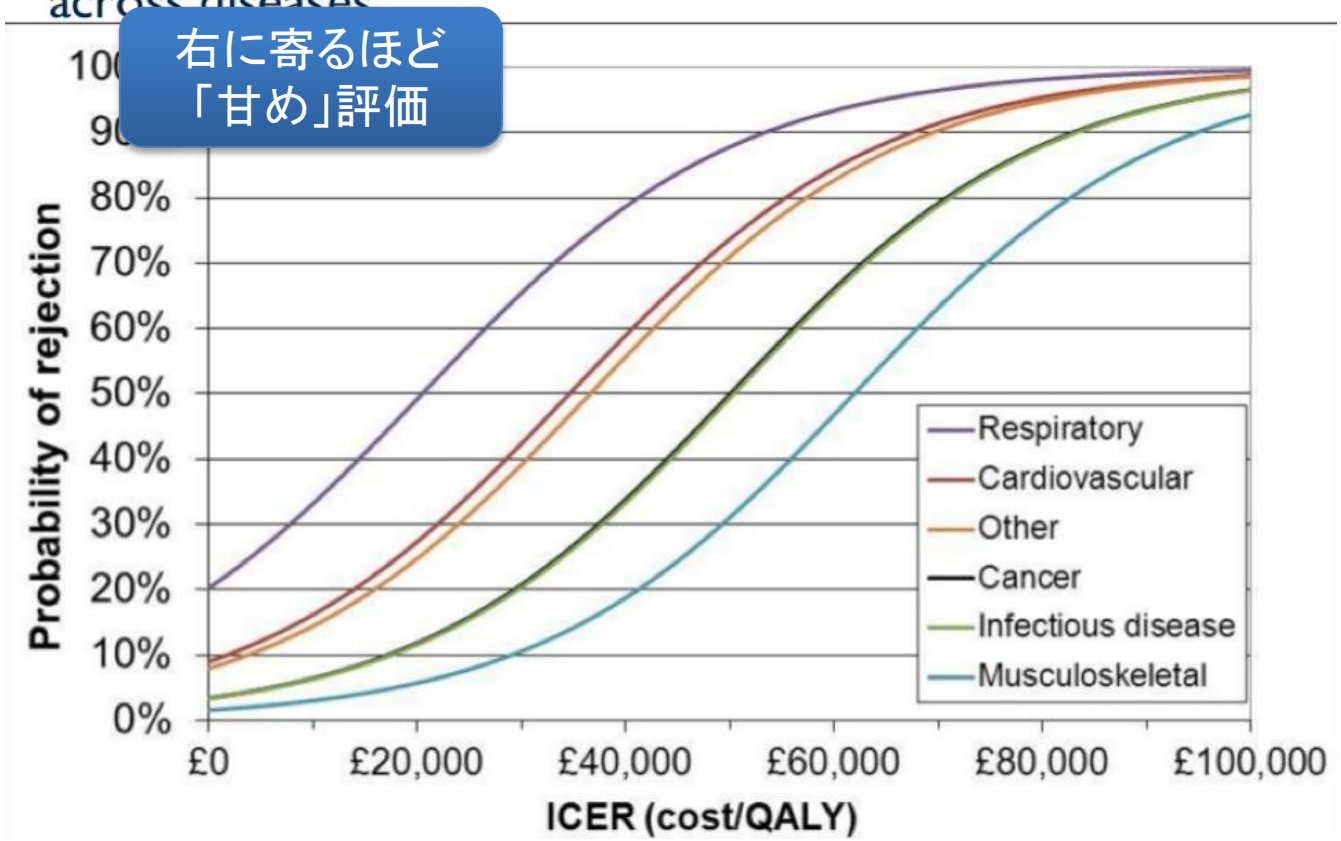
ICER以外の因子の関与は小さい（300ポンド程度）

Allowing for other factors has little impact on curve or threshold



疾患領域も影響？

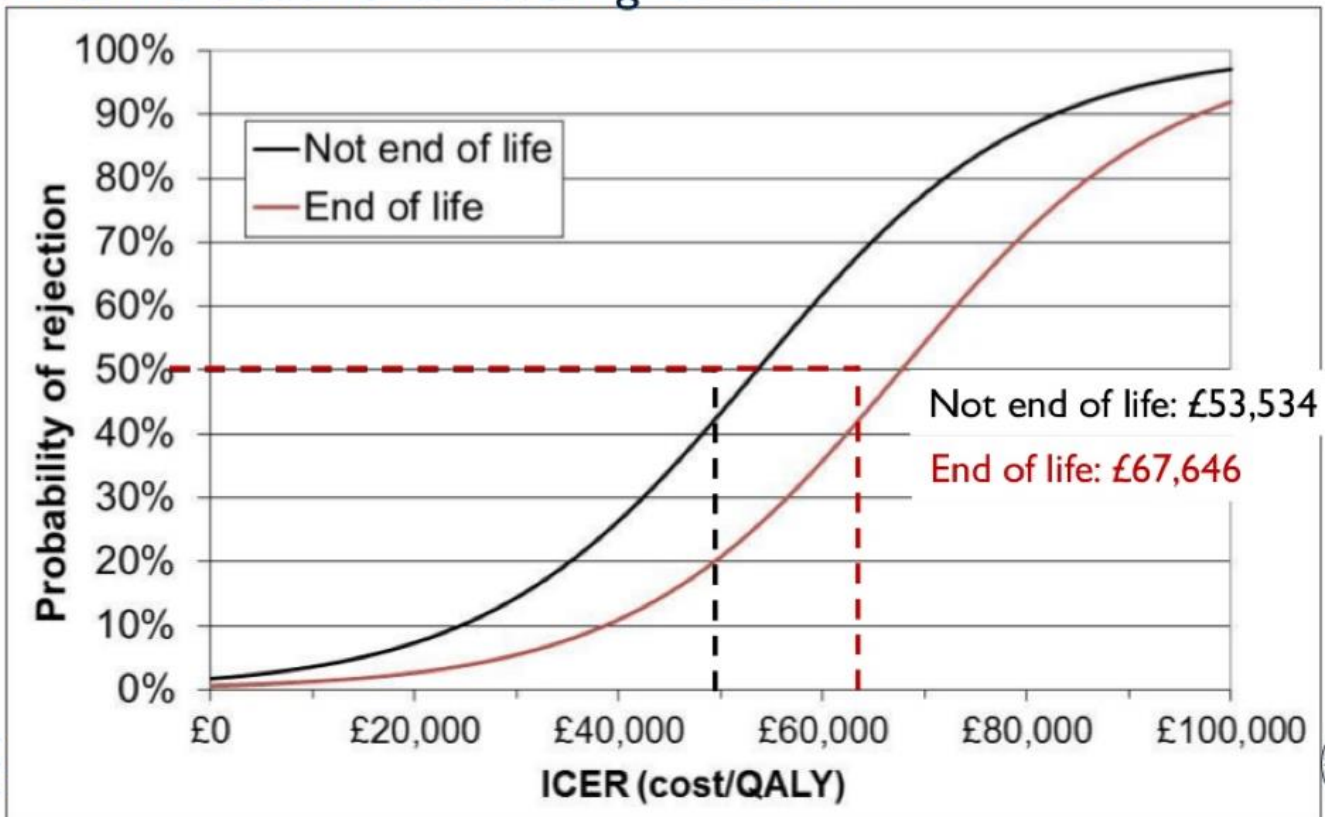
- NICE decisions and thresholds appear to vary substantially across diseases



2009年以降、「閾値」は高めにシフト
終末期医薬品は、さらに高め

Threshold appears to be higher (>£50,000) post-2009

End-of-life treatments have higher ICER

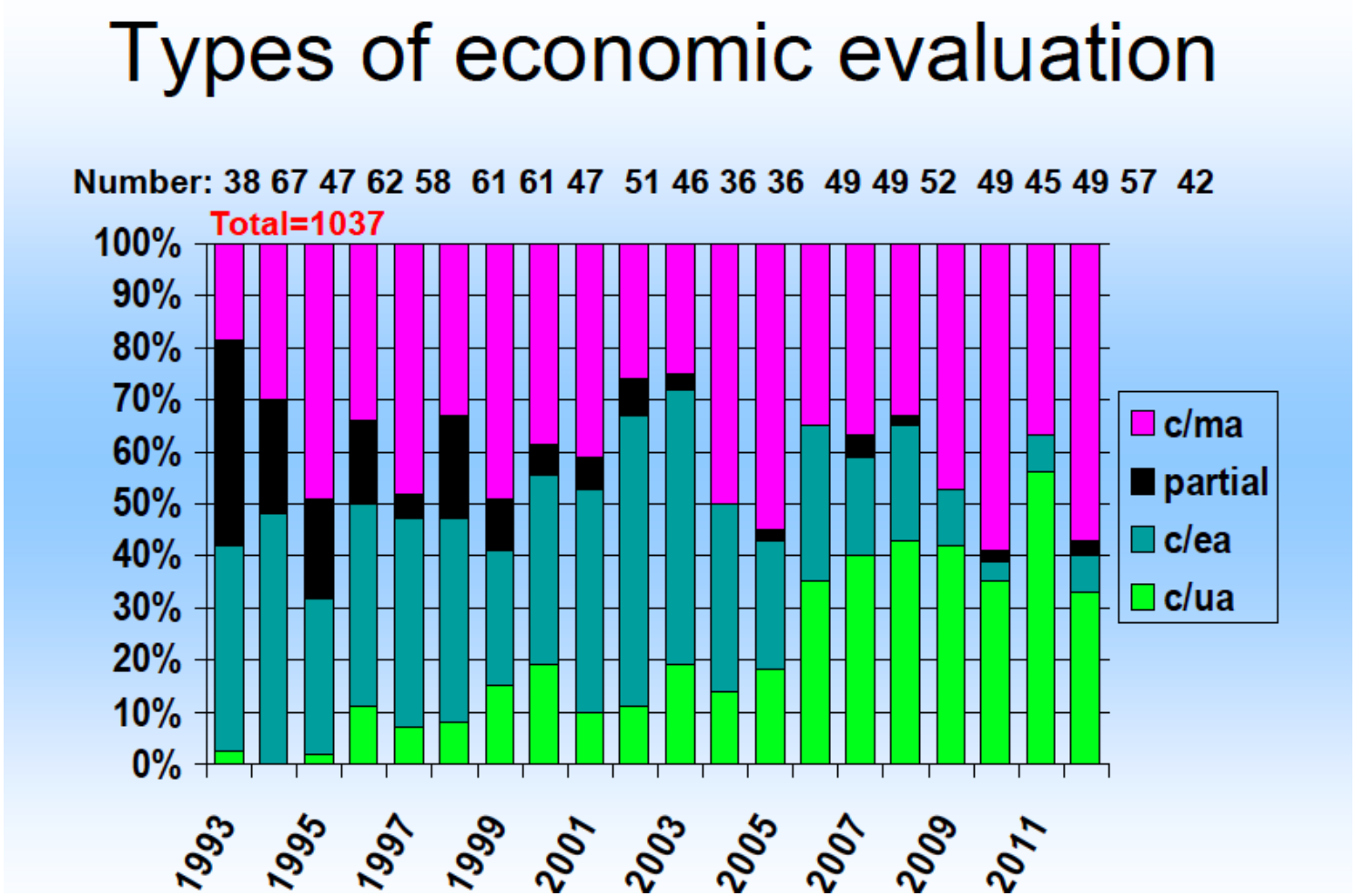


経済評価はどう使う？（フランス）

- 2013年10月から、
  ASMR1-3を希望する場合で
  予算規模が大きい医薬品は、
  経済評価の添付が必須

- ASMRレベル自体は、臨床的有用性で決定
  - 経済評価は、価格決定でなく価格調整

オーストラリアPBAC申請に添付された医療経済評価のタイプ（1993-2012）

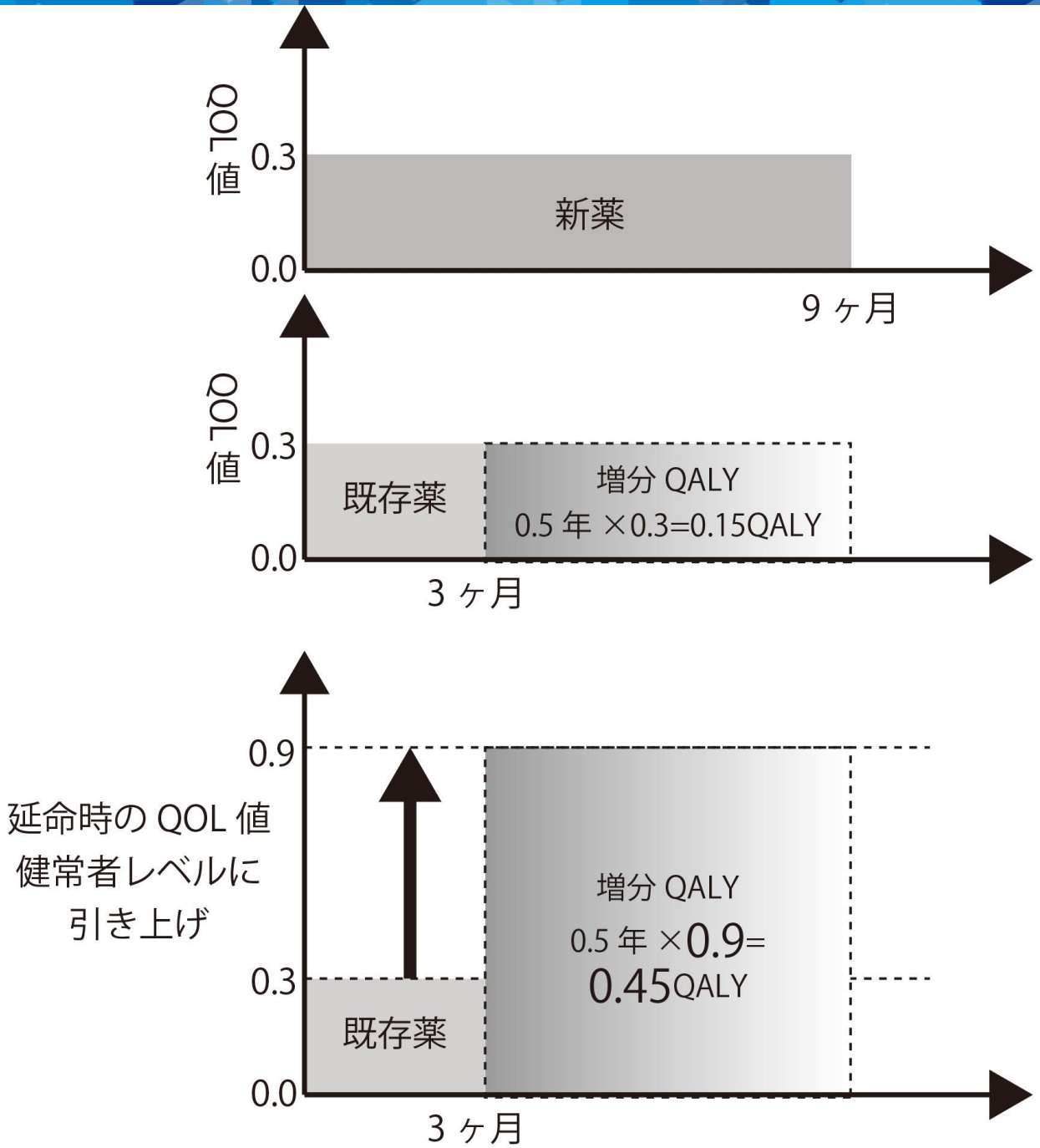


英国NICEの終末期特例

（Life-extending treatment at the end of life）

- 以下の条件満たす治療に適用
  - 余命24ヶ月未満
  - 3ヶ月以上の余命延長効果
    - 「延長」PFSもしくはOS
  - 予測適応患者数<7,000人

→余命延長分には”同年代の健常者“と同じQOL値割り当て



おまけ前
QOL 値低いと
増分効果圧縮…

おまけ後
健常者と同じ QOL 値
増分効果大きくなる
→ICER 小さくなる

英国での患者アクセススキームの適用例（抜粋, 2014年7月現在42薬剤）

年	No	薬剤名	適応	内容
2007	TA129	ボルテゾミブ	多発性骨髄腫	CRないしPRに至らない場合はその費用をNHSに払い戻す
2008	TA155	ラニビズマブ	加齢性黄斑変性症	14回以上の投与はメーカー負担
2008	TA162	エルロチニブ	非小細胞性肺癌	ドセタキセルと同等の価格なら使用を推奨
2009	TA171	レナリドマイド	多発性骨髄腫	26サイクル以上の費用はメーカー負担
2009	TA176	セツキシマブ	転移性大腸癌	価格の16%を払い戻す
2009	TA180	ウステキヌマブ	尋常性乾癬	90mgバイアルを45mgバイアルと同等の価格で提供
2010	TA185	トラベクテジン	軟部肉腫	5サイクル以上はメーカー負担
2010	TA186	セルトリズマブ	関節リウマチ	開始12サイクルはメーカーが無料で提供する
2010	TA192	ゲフィチニブ	非小細胞性肺癌	合意された割引価格で提供する（非公表）
2011	TA215	パゾパニブ	転移性腎細胞癌	12.5%の割引。将来の臨床試験結果に基づいて払い戻す。
2011	TA218	アザシチジン	骨髄異形成症候群/ 慢性・急性骨髄性白血病	合意された割引価格で提供する（非公表）
2011	TA220	ゴリムマブ	乾癬性関節炎	100mgを50mgと同等の価格で提供
2011	TA221	ロミプロスチム	免疫性血小板減少性紫斑病	合意された割引価格で提供する（非公表）

オーストラリアPBACにおける患者アクセススキームの内容

- 2005-2012で68件に患者アクセススキーム適用

内容	件数*
価格引き下げ（PBACと企業との合意による引き下げ）	25
使用量（予測患者数を上回った部分は企業が負担）	11
リベート（給付価格の一部を割り戻し）	3
投与量・投与期間 （予め定めた投与量・期間以上は企業が負担）	6
その他（モニタリングコストの負担など）	2
アウトカム（追加臨床試験の結果で再評価など）	4
非公表	11
いったん非給付、価格を引き下げて給付を再申請	12

*件数は重複あり

日本での費用対効果の政策応用 (これまで)

- 1992から、薬価交渉の際に添付可能
  しかし、現在は下火><(<5%)
  - どのみち保険償還される
  - 「つければ高い薬価」なら、やる気出るけど…
    - 原価計算での算定？
    - 類似薬効評価での加算？

    →どちらも、インパクトない…

日本はどうなってる？

時期	できごと
2010	中医協公益委員、 経済評価に基づいた意思決定の必要性言及
2011	薬価部会、将来的な経済評価の導入を提案
2012	「費用対効果評価専門部会」設置
2013	専門部会、中間とりまとめを発表（12/25）

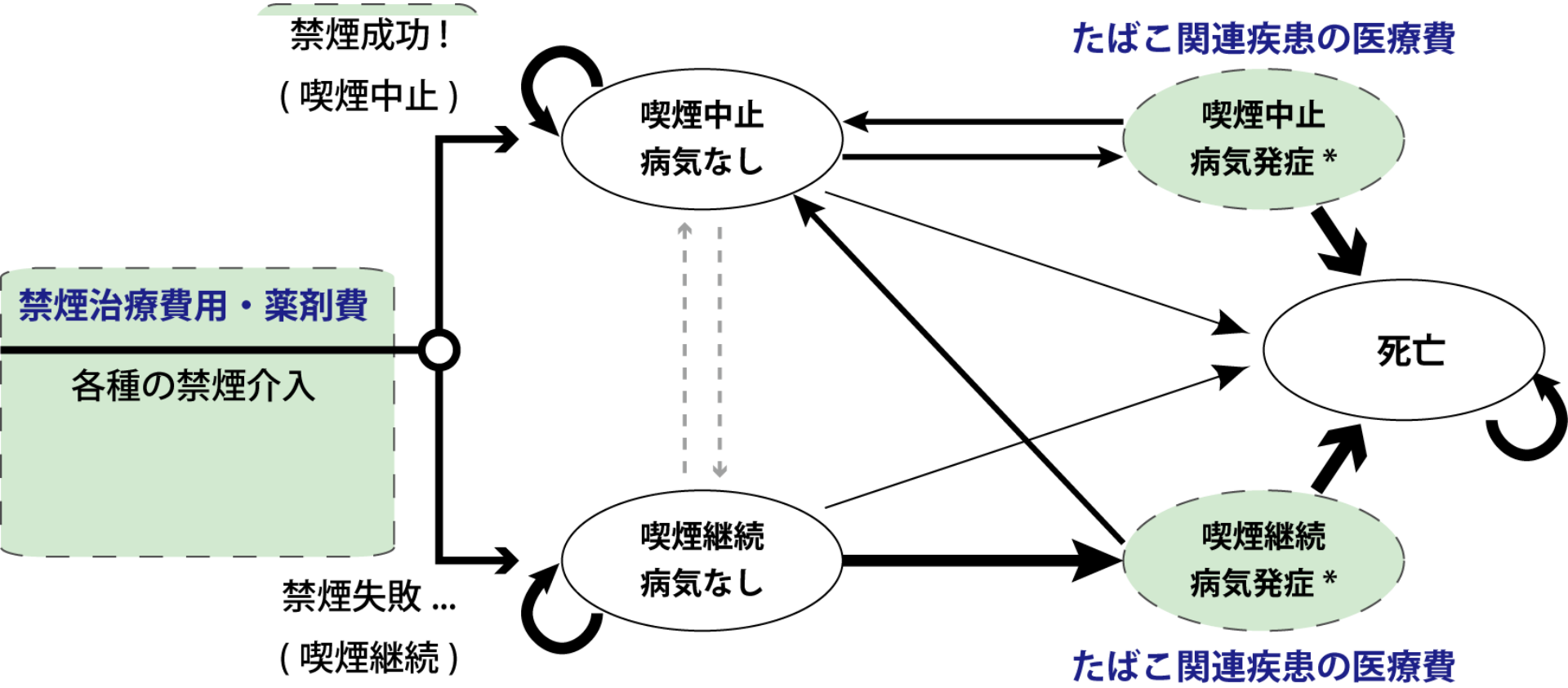
日本の研究ガイドライン

項目	「おすすめ」
アウトカム指標	QALYを「優先」、他のアウトカムも可
アウトカムの「国籍」	質の高いエビデンスを優先 ただしQOL値は、国内データを優先
比較対照	最も「とって代わられる」医療技術 臨床試験の比較対照とは限らない 間接比較も許容
分析の立場	公的医療費支払者の立場を優先 生産性損失の組み込みも補助的にはOK
割引率	基本2%, 0%−4%で感度分析

禁煙治療の「一昨日」

- 2006年まで、保険適用なし
  - カウンセリング・ニコチン置換療法ともに100%自己負担
  - 「ニコチン依存症管理料」の新設要求
  - 中医協の議論の中で、「費用対効果の検証」要求

どんなモデル？



*「喫煙中止 - 病気発症」・「喫煙継続 - 病気発症」の状態は、実際にはたばこ関連疾患 19 疾患をそれぞれ区別している。

新たなモデル: DESモデル

- DES: Discrete Event Simulationモデル
  - 「1サイクルの長さ」設定不要
    状態移行はいつでも発生可能
  - 「禁煙成功したかどうか」でなく、
    「禁煙に成功していた時間」を累積評価可能
  - 複数回の禁煙チャレンジを再現可能
    - 複数回チャレンジ→累積成功時間を評価

ワクチンの公費負担

- 医療保険ではなく予防接種法でカバー
  - 定期接種：公費負担
  - 任意接種：自己負担

- 任意接種を定期接種化？
- 任意接種を別のシステムで公費助成？
- 各自治体で、独自に助成？

医薬品よりも、費用対効果評価が「入り込み」やすい？

ワクチンがらみの議論

- 任意接種 (=自己負担あり)のワクチンについて、定期接種化の可能性を議論

- 議論の中で、有効性・安全性に加えて、費用対効果のデータも求められる

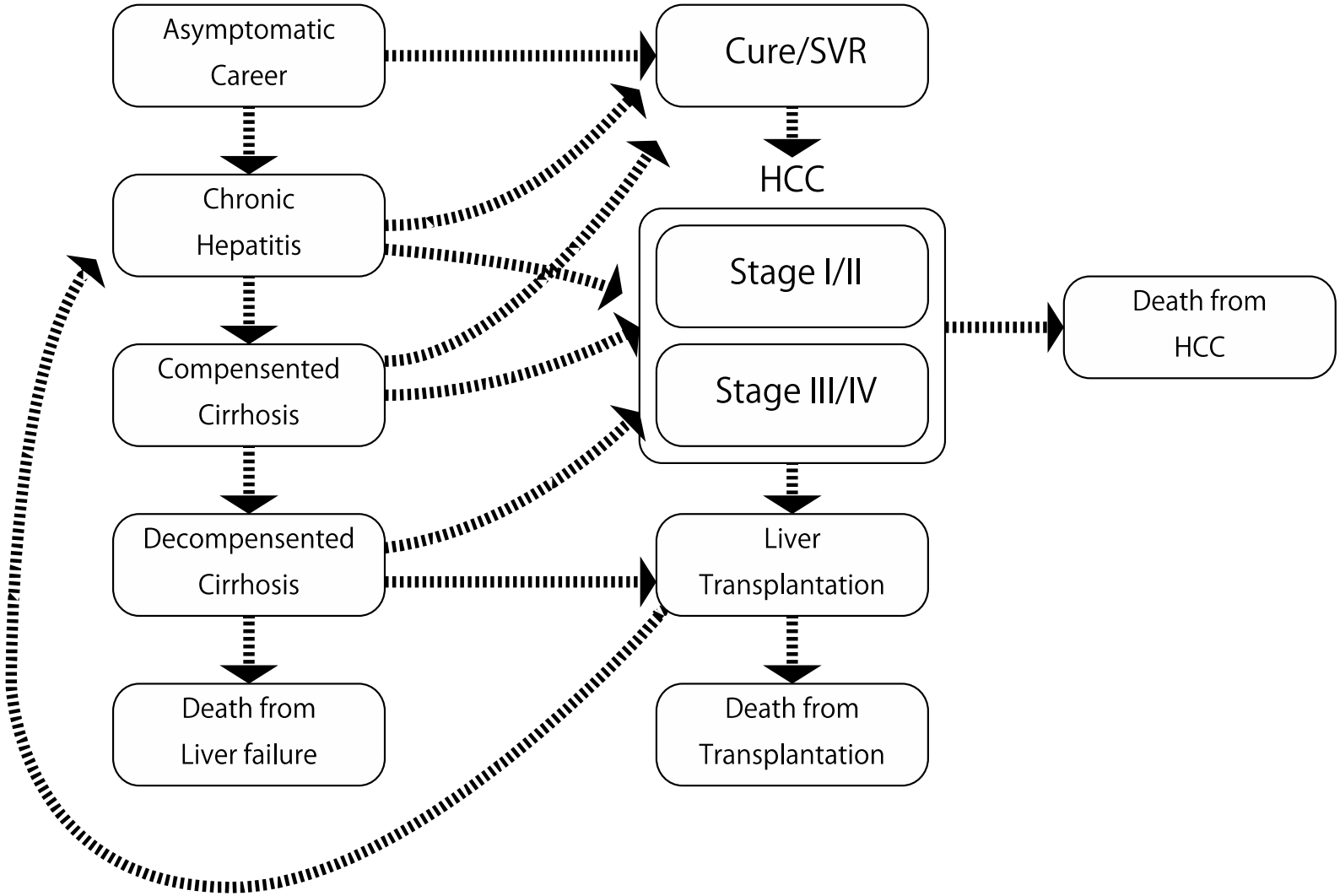
費用対効果「だけ」でなく、有効性＋安全性＋費用対効果

厚生労働科学研究(平尾班)
「ウイルス性肝疾患に係る各種対策の医療経済評価」

- モデルを構築して、予防・検診・治療
  それぞれの費用対効果を評価

	Vaccination	Diagnosis	Treatment
HBV	+	+	+
HCV	-	+	+

肝炎の自然史モデル


Asymptomatic Career
Chronic Hepatitis
Compensented Cirrhosis
Decompensented Cirrhosis
Death from Liver failure
Cure/SVR
HCC
Stage I/II
Stage III/IV
Liver Transplantation
Death from Transplantation
Death from HCC

結果

	介入	ICER per QALY (payers)	ICER per QALY (societal)
HBV Vaccination	Universal Vaccination	1600万円	1,600-3,000万円
HCV Screening	HCV Screening	250万円	570万円
HCV Treatment	Teraplevir PEG-IFN RBV	Dominant (80万円減少、1.2QALY延長)	

生産性損失組み込んだら、さらに悪化??

	セレクティブ	ユニバーサル	差分
ワクチン費用	9.610	184.211	174.601
肝炎関連医療費	4.869	2.283	−2.586
合計（直接費用のみ,億円）	14.479	186.494	172.015
罹病生産性損失	10.885	4.150	−6.735
接種生産性損失	0.556	141.742	141.186
合計（生産性損失含む,億円）	25.920	332.387	306.467
獲得QALY	31,037,070	31,038,104	1,034

ICER（直接費用のみ, 円）	16,635,919
ICER（直接＋罹病, 円）	15,984,562
ICER（直接＋罹病＋接種, 円）	29,638,962

Genotype2患者への費用対効果
(sofosbuvir, treatment-naïve)

治療法	Cost	QALY	LY
SOF+RBV	8,460,000	28.76	25.82
IFN+RBV	4,520,000	27.00	23.64
	+3,940,000	+1.76	+2.18

ICER: 220万円/QALY　180万円/LY
算定薬価は500万円なので、さらに費用対効果は改善？

予防接種神話（Vaccination myth）

- 治療（起きてから手を下す）よりも、
  予防（起きる前に手を下す）は、効率が良い

		予防なし	
		病気なし	病気あり
予防あり	病気なし	△ （予防コスト分無駄）	◎ （予防のおかげで助かる）
	病気あり	× （予防コスト+有害事象?）	△ （予防コスト分無駄）

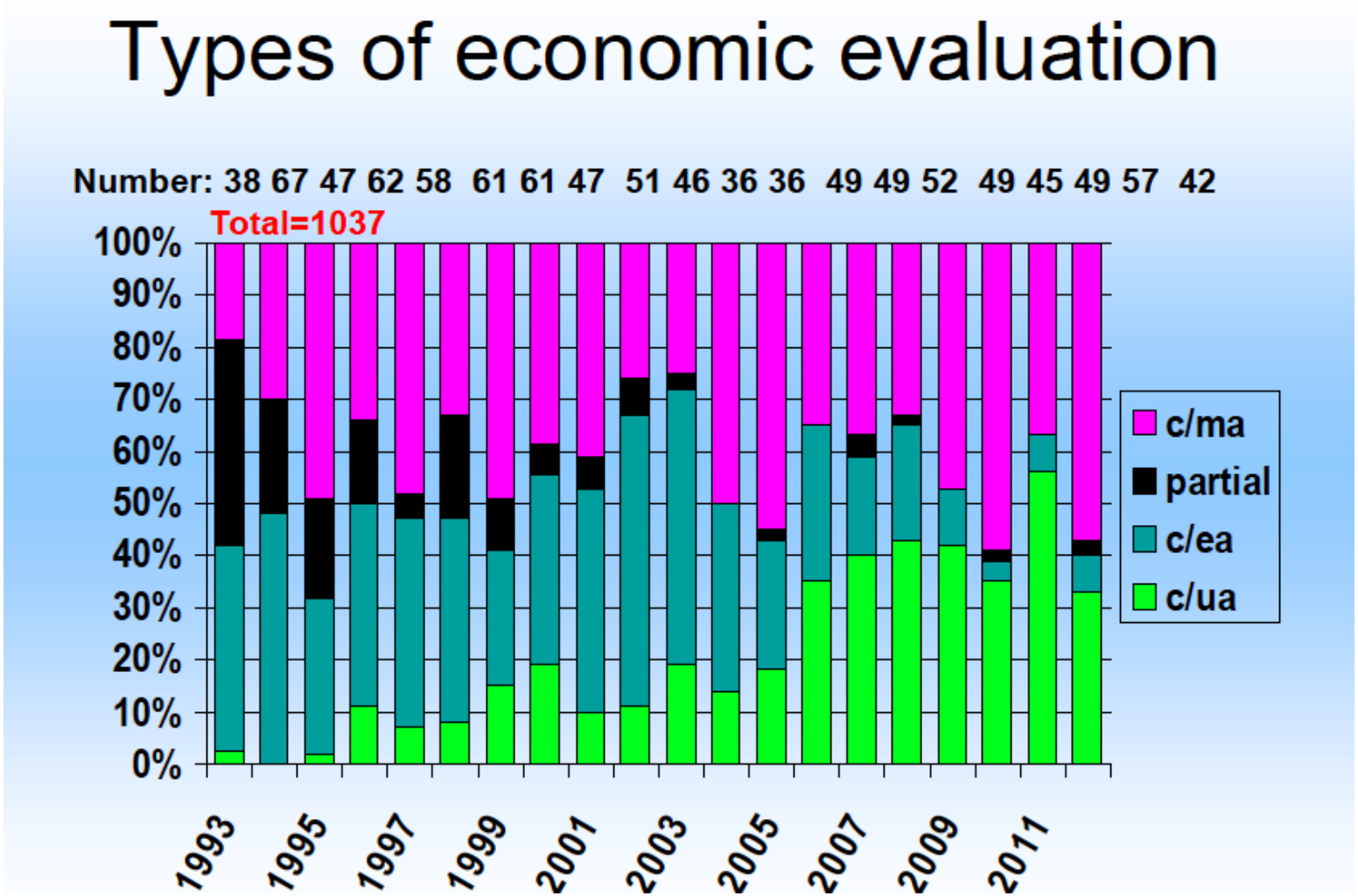
Provisional results for various vaccines

Vaccinatiion	ICER per QALY gained (JPY, x
Hib	11.0 Million
Pneumococcus (child)	45.5 Million
Pneumococcus (adults)	dominant
HPV	2.0 Million
Varicella	dominant (first), 23.9 Million (second)
Hepatitis B	18.3 Million
Mumps	dominant (first), 1.3 Million (second)
Pertussis	0.7 Million

さまざまな「予防」の費用対効果

介入	1QALYあたりの増分費用効果比（ICER,医療費のみ考慮）
ニコチン置換療法	dominant
高齢者の肺炎球菌ワクチン	dominant
CTコロノグラフィー（大腸）	160万円/QALY
HPVワクチン	200万円/QALY
ロタウイルスワクチン	780万円/QALY
小児の肺炎球菌ワクチン（13価）	1,490万円/QALY
小児の肺炎球菌ワクチン（7価）	3,190万円/QALY

卵が先？鶏が先？

- 導入されない状態で、「機が熟す」ことは、たぶんない
- 「曲がりなりにも」導入されなければ、土壌は育たない
- 「曲がりなりにも」であることは、アセスメント側もアプレイザル側も認識しないと…><

オーストラリアPBAC申請に添付された医療経済評価のタイプ（1993–2012）