

参考人提出資料①

25.6.26

評価の具体例について (医療機器の場合)

(池田参考人提出資料)

具体例の概要等

評価実施国: オーストラリア (2005年8月)

技術名: 両心室ペースメーカー

【対象患者】

既に薬物療法を受けている重症心不全患者

※ NYHA分類4段階のうちⅢ度以上

【比較対照】

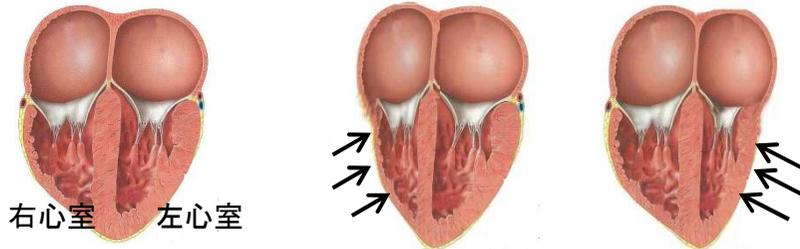
薬物療法のみを行う患者

心不全の重症度(NYHA分類)	
I度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では著しい疲労, 動悸, 呼吸困難あるいは狭心痛を生じない。
II度	軽度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。日常的な身体活動で疲労, 動悸, 呼吸困難あるいは狭心痛を生じる。
III度	高度な身体活動の制限がある。安静時には無症状。日常的な身体活動以下の労作で疲労, 動悸, 呼吸困難あるいは狭心痛を生じる。
IV度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。心不全症状や狭心痛が安静時にも存在する。わずかな労作でこれらの症状は増悪する。

両心室ペースメーカーとは

心不全

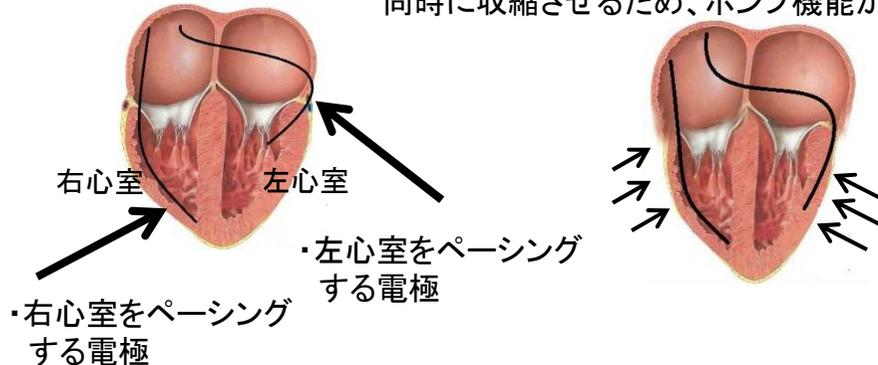
収縮がずれるとポンプ機能が下がる



○重度の心不全においては、右心室と左心室の収縮のタイミングがずれ、ポンプ機能の効率が悪化する。そのため、心臓の負荷が高まり、さらに心不全が悪化。

両心室ペースメーカー療法

同時に収縮させるため、ポンプ機能が戻る。



○右心室と左心室を同時に刺激・収縮させるペースメーカーを埋込むことにより、ポンプ機能を改善させ、心臓の負荷を軽減することで心不全自体も改善させる。

○両心室ペースメーカーによって収縮のタイミングのずれを再同期させるため、心臓再同期療法 (CRT: Cardiac Resynchronization Therapy) と呼ばれる。

目次

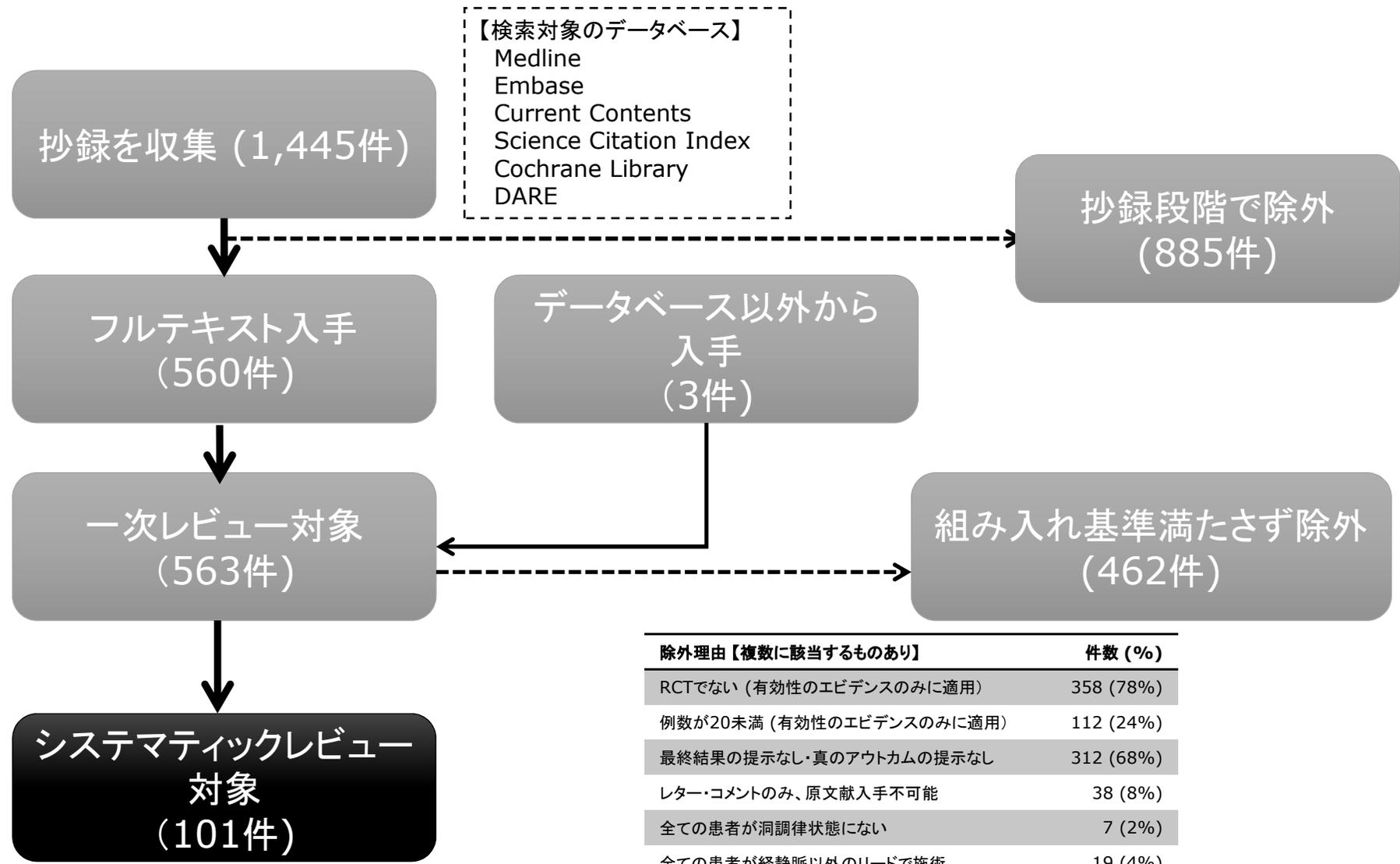
1. 比較対照の設定
2. 効果データ源の選定
3. 効果データ
 - (1)安全性データ
 - (2)有効性データ
4. 費用データ
5. 分析
6. 評価機関の結論と政策決定

1. 比較対照の選定

- 重症心不全に対しては、薬物療法、CRT以外に、いくつかの治療法があるが、下記の理由から、比較対照としては、不適とされ、薬物療法が比較対照とされた。
 - ✓ 心移植については、ドナー不足・コスト・有効性を考えると比較対照になじまない。
 - ✓ 補助人工心臓については、オーストラリアでの承認がないため、比較対照とはならない。
 - ✓ 外科的手術については、オーストラリアでの承認がないため、比較対照とはならない。

※ 右心室(単心室)ペースメーカーは、心不全の治療には用いられないため、比較対照とはならない。(右心室ペーシングは、不整脈の治療に用いられる。心不全は悪化させるリスクがある)

2. 効果データ源の選定 (システマティックレビューの実施)



除外理由【複数に該当するものあり】	件数 (%)
RCTでない (有効性のエビデンスのみに適用)	358 (78%)
例数が20未満 (有効性のエビデンスのみに適用)	112 (24%)
最終結果の提示なし・真のアウトカムの提示なし	312 (68%)
レター・コメントのみ、原文献入手不可能	38 (8%)
全ての患者が洞調律状態にない	7 (2%)
全ての患者が経静脈以外のリードで施術。	19 (4%)
全ての患者が除細動器を埋め込んでいる。	29 (6%)

3. 効果データ

(1) 安全性データ

- 治療にともなう死亡率: 0.2-0.8%[※]
 - ✓ 埋込後の死亡は、多くは基礎疾患等の背景によるもの

※ 複数のランダム化比較試験(RCT)の結果を総合したもの
- 死亡以外の合併症の発症率
 - ✓ 埋込時: 重篤な冠静脈穿孔: 1-2%
 - ✓ 埋込後: 何らかの合併症発症: 7%
 - 多くは電線(リード)の移動

結論: 両心室ペースメーカーの安全性は、他の治療法と比較しても許容できるレベルにある

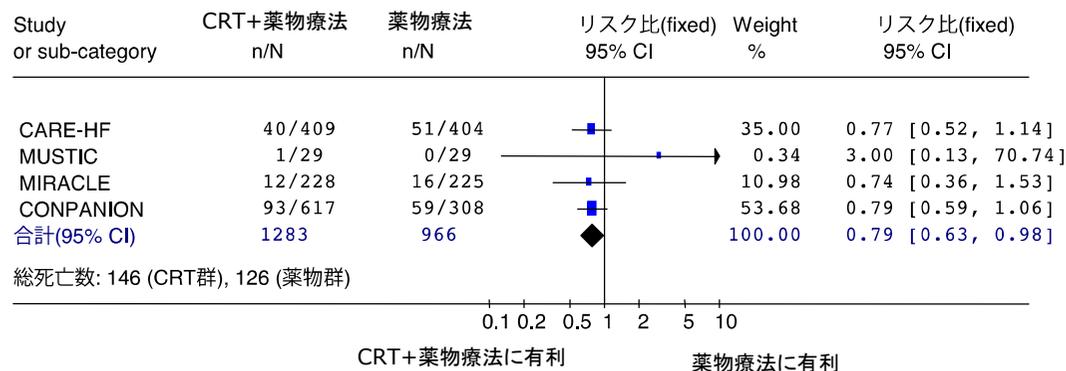
3. 効果データ

(2) 有効性データ

① 概要

- **死亡率** 4つのRCT (CARE-HF, MUSTIC, MIRACLE, COMPANION)の結果を統合
 - ✓ 短期(6-12ヶ月)の死亡は有意に減少する。

6-12ヶ月の死亡率のメタアナリシス (CRT+薬物療法 vs. 薬物療法のみ)



- ✓ **長期 (平均29.4ヶ月)の死亡も有意に減少する。**
上記のうち、最も観察期間の長いCARE-HFのデータを使用 (ハザード比0.64, 95%CI: 0.48 - 0.85)

- **QOL**

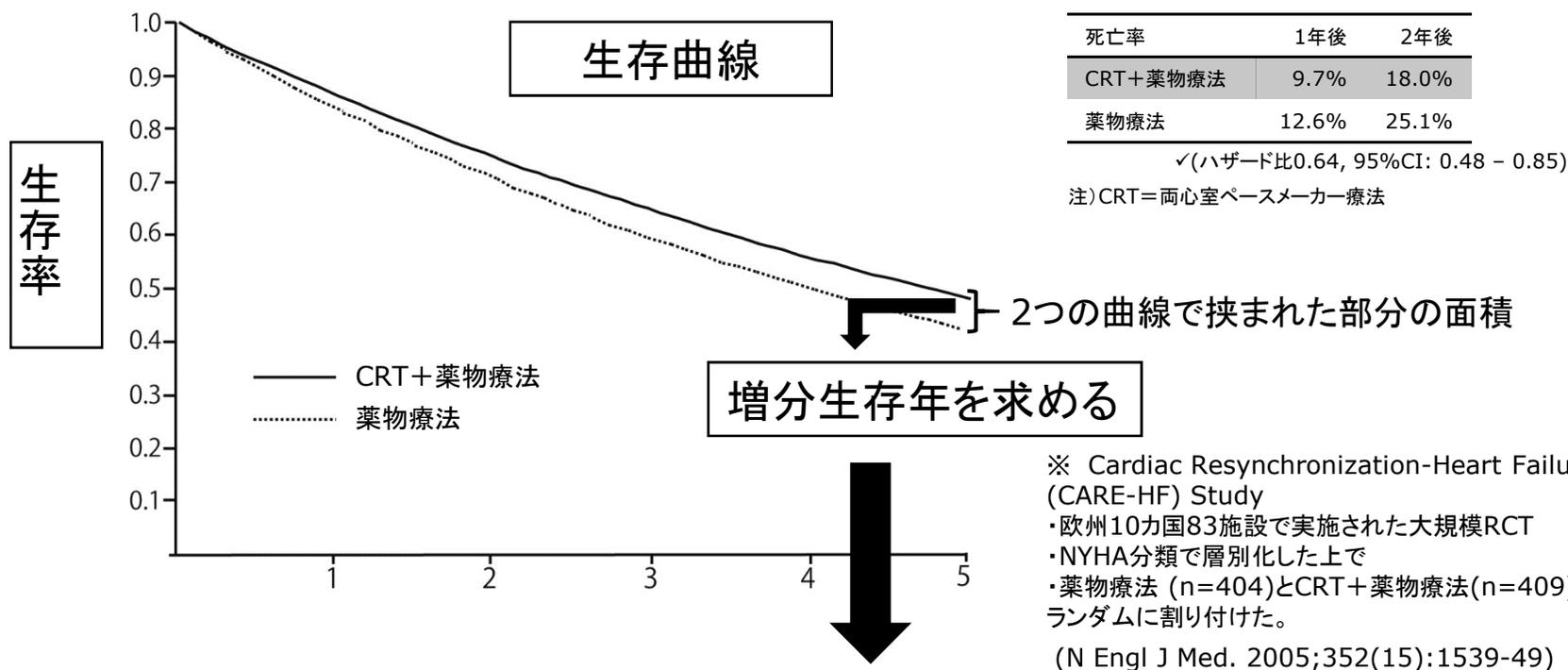
- ✓ 心不全の重症度 (NYHA分類) が改善する。
- ✓ 先行研究からNYHA分類に対応したQOL値を算出し、改善分を計算

3. 効果データ

(2) 有効性データ

① 死亡率の長期データ

- レビューされた臨床研究中、最も観察期間の長い研究のデータ*を使用して生存曲線を推計
→ 生存年の差(増分生存年)を求める



分析期間	2年	29.4ヶ月	5年	10年	生涯
追加的に獲得された生存年(LY)	0.07	0.10	0.33	0.79	1.52

2. 効果データ

(2) 有効性データ

② QALYの計算方法 (i)

手順(1)

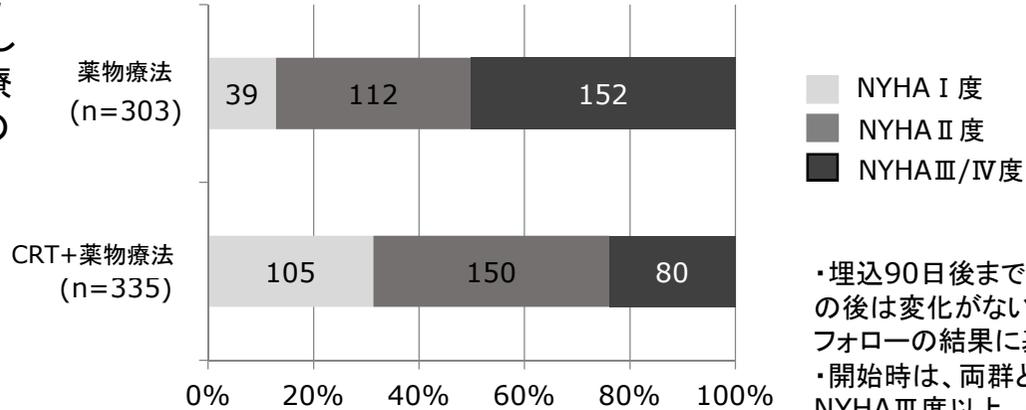
・レビューされた臨床研究中、最も観察期間の長い研究のデータ*を使用し、両心室ペースメーカー群と薬物療法のみ実施群それぞれの、心不全の重症度別の患者数の内訳を算出。

(右図)

・生存曲線と重ね合わせて、重症度別の生存率を算出。(下図)

※ Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study
 ・欧州10カ国83施設で実施された大規模RCT
 ・NYHA分類で層別化した上で
 ・薬物療法 (n=404)とCRT+薬物療法(n=409)にランダムに割り付けた。

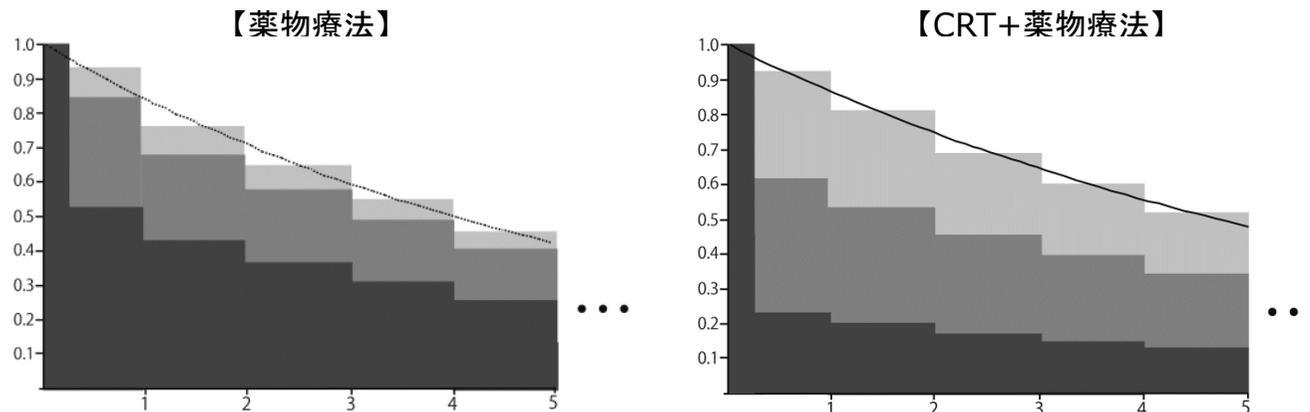
＜治療後の心不全重症度の内訳＞



・埋込90日後までに効果が現れ、その後は変化がないと仮定。(29.4ヶ月フォローの結果に基づく)
 ・開始時は、両群とも全ての患者がNYHA III度以上。(IV度 薬物療法 vs CRT+薬物療法=6% vs 7%)

スライド7の生存曲線と重合

＜生存曲線と心不全重症度を重ね合わせたもの＞



各期間ごとの心不全重症度の割合を算出

3. 効果データ

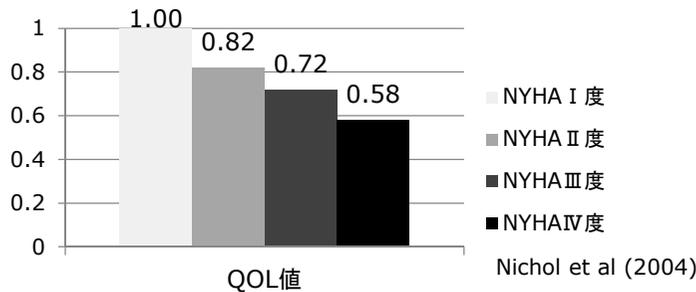
(2) 有効性データ

② QALYの計算方法 (ii)

手順(2)

- ・先行研究で分かっている心不全の重症度別のQOL値を生存曲線と心不全重症度を重ね合わせたものに反映。

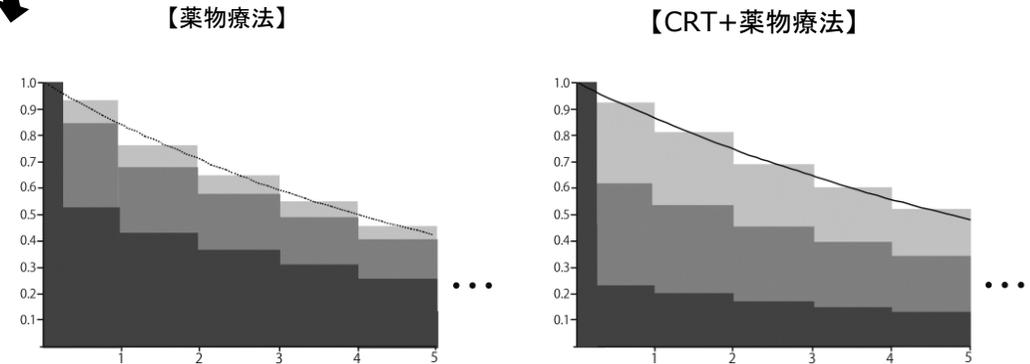
<先行研究による心不全の重症度別のQOL値>



○カナダで同意を得た一般人 (n=66)を対象に調査を実施
○各NYHA分類に対応する健康状態を提示し、QOL値を求めるための定型的手法を用いて算出。

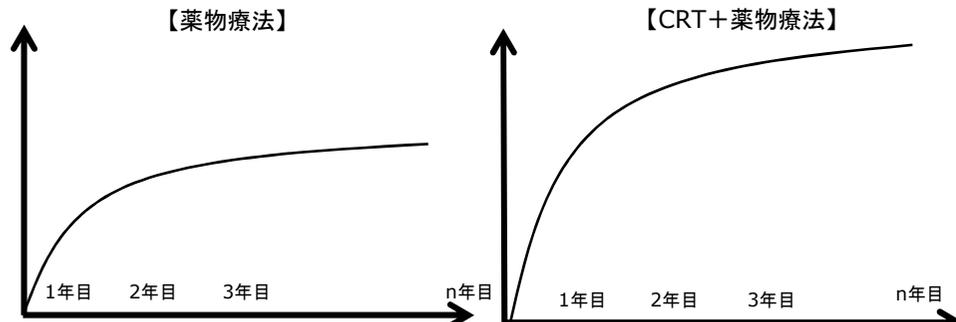
代入

<生存曲線と心不全重症度を重ね合わせたもの>



① QOL値を反映して QALYを算出

<獲得したQALY>



② 増分QALY値を算出

分析期間	2年	29.4ヶ月	5年	10年	生涯
追加的に獲得されたQALY	0.16	0.20	0.46	0.91	1.54

4. 費用データ

(1) 治療に関連する費用

単位: オーストラリアドル

費用項目	CRT+薬物療法 (公立病院)	CRT+薬物療法 (民間病院)	薬物療法 (公立病院)	薬物療法 (民間病院)
薬物療法(年間)	953	953	953	953
両心室ペースメーカー機器自体の費用/回(※)	9,100	19,000		
機器以外の埋め込みに要する費用/回	7,635	5,892		
(うち、埋め込み入院の費用/回)	(7,226)	(5,483)		
(うち、埋め込みに付随する追加費用/回)	(409)	(409)		
小計(治療に関連する費用; 初年度)	17,688	25,845	953	953

1オーストラリアドルは82円(H24年2月～H25年1月の日銀による為替レート平均)

(※) オーストラリアにおける調査に基づく。オーストラリアの民間病院においては、自己負担分は自由に設定が可能である。

注) 上記はオーストラリアの報告から再現したものであり、実際の数値とは一部異なる可能性がある。

4. 費用データ

(2) 合併症等の費用

- CRT+薬物療法群は、
 - ・約15%が初回の埋込手術に失敗し、再埋込手術が必要となる。再埋込手術に失敗した場合には薬物療法のみとなる。
 - ・54%に入院が必要な心不全増悪が起こる。(平均在院日数4.5日)
 - ・そのうち15%に再埋込手術が必要となる。
 - ・5年に一度、電池交換が必要になる。
- 薬物療法群は、95%に入院が必要な心不全増悪が起こる。(平均在院日数10.7日)
 ※上記は29.4ヶ月までの入院率である。以降は、同じ入院率で推移するとして長期の入院率を推計している。

合併症等の費用 (29.4か月までの合計)

単位:オーストラリアドル

CRT+薬物療法

			確率	費用 (公立)	費用 (民間)	期待値 (公立)	期待値 (民間)
埋め込み成功	心不全増悪入院あり	再埋め込みあり	6.9%	7,139	8,061	493	556
		再埋め込みなし	39.0%	5,391	4,540	2,102	1,771
	入院無し		39.1%	2,335	2,335	913	913
埋め込み失敗	再埋め込み成功	心不全増悪入院あり	0.8%	14,774	13,304	118	106
		再埋め込みなし	4.7%	13,026	9,783	612	460
	入院無し		4.7%	9,970	7,578	469	356
	再埋め込み失敗	心不全増悪入院あり (薬物療法群の値)	4.6%	24,870	18,064	1,144	831
入院無し (薬物療法群の値)		0.2%	17,605	12,821	35	26	

(小計100%)

薬物療法

心不全増悪入院あり	95%	9,600	7,578	9,120	7,199
入院無し	5%	2,335	2,335	117	117

(小計100%)

期待値 = 費用 × 確率

注) 上記はオーストラリアの報告から再現したものであり、実際の数値とは一部異なる可能性がある。

3. 費用データ

(3) 総計

① 総費用(29.4ヶ月分の例)

単位:オーストラリアドル

CRT+薬物療法 = 「治療に関連する費用」(機器・埋込費、薬物療法費)
+ 「合併症等の費用」(心不全増悪時入院費、再埋込費等)

薬物療法 = 「治療に関連する費用」(薬物療法費) + 「合併症等の費用」(心不全増悪時入院費)

	公立病院	民間病院
A: CRT+薬物療法	21,132	28,247
B: 薬物療法	7,358	5,827
増分費用 (A-B)	13,774	22,419

② 増分費用

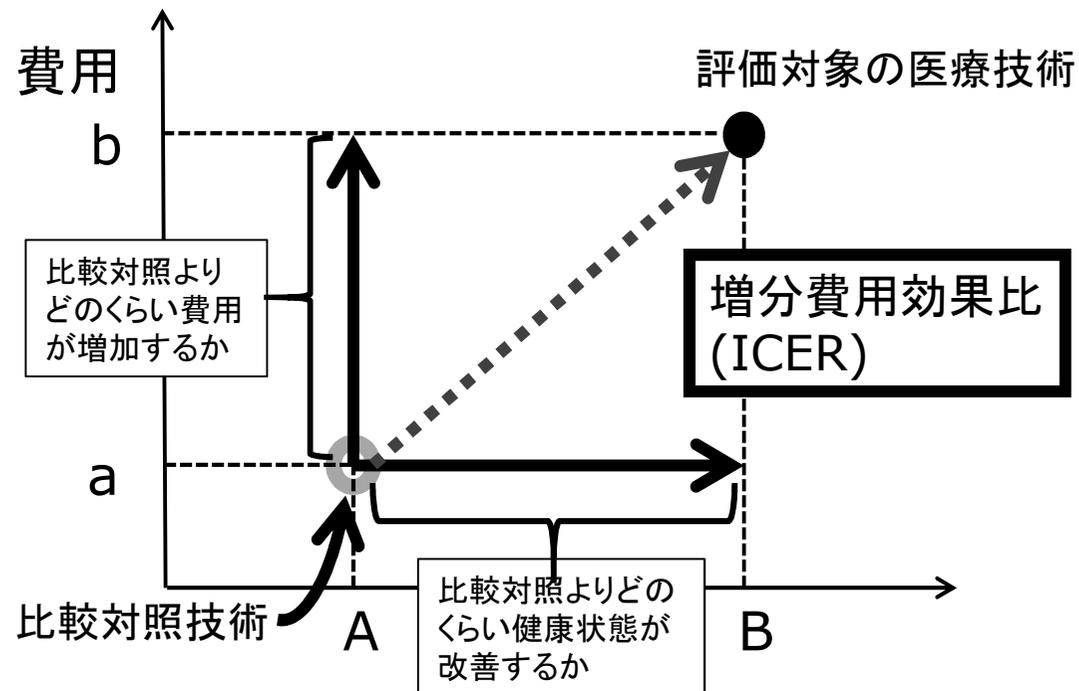
	29.4ヶ月	5年	10年	生涯
公立病院	13,774	11,694	14,783	18,888
民間病院	22,419	21,015	27,099	32,150

1オーストラリアドルは82円(H24年2月~H25年1月の日銀による為替レート平均)

5. 分析

費用対効果評価の一般的な考え方

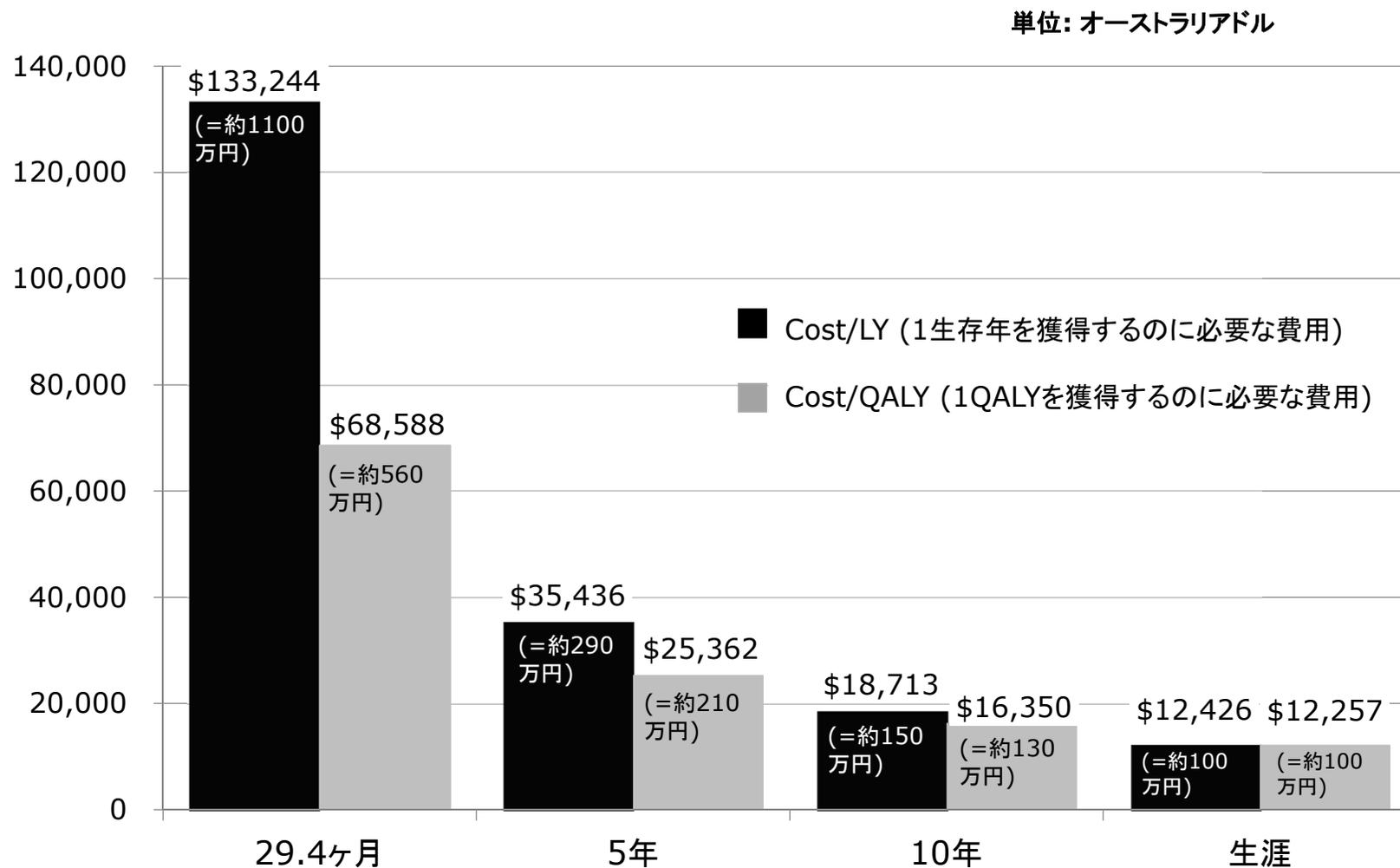
$$\text{増分費用効果比 (ICER)} = \frac{b-a \text{ (費用がどのくらい増加するか)}}{B-A \text{ (効果がどのくらい増加するか)}}$$



- ・ 費用対効果評価の結果はICERであらわすことが一般的
- ・ ICERは「1単位の効果」(生存年、QALY等々)を獲得するのに必要な費用である

4. 分析

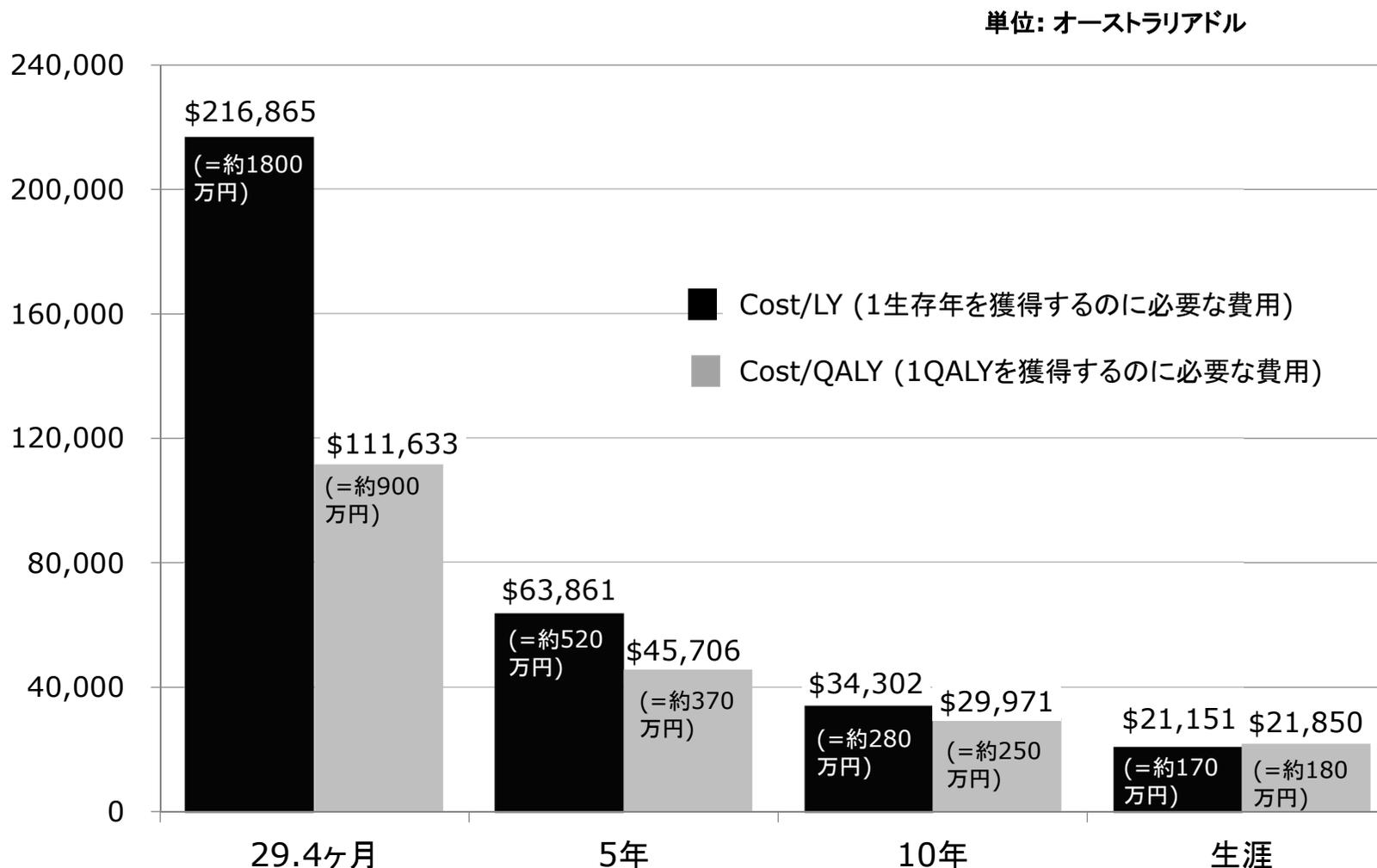
(1) 公立病院の費用から算出したICER



1オーストラリアドルは82円(H24年2月~H25年1月の日銀による為替レート平均)

4. 分析

(2) 民間病院の費用から算出したICER



1オーストラリアドルは82円(H24年2月~H25年1月の日銀による為替レート平均)

6. 評価機関の結論と政策決定

- 生存年(LY)を用いたときの増分費用効果比は\$12,426(約100万円)-\$21,151(約170万円) /LYであった。(生涯の分析結果を参照)
- 質調整生存年(QALY)を用いたときの増分費用効果比は\$ 12,257(約100万円)- \$21,850 (約180万円) /QALYであった。(生涯の分析結果を参照)
- これらの数値をもとに、重症心不全患者に対する両心室ペースメーカーは費用対効果がよいとされた。

(※ オーストラリアでは、基準となる値は明示的には定められていないが、増分費用効果比が\$40,000/QALYを超えると推奨される可能性が低下する傾向にある)

- 有効性や安全性、費用対効果等を総合的に勘案して、重症の心不全患者に対する両心室ペースメーカー療法の使用を推奨した。
- この推奨を受けて、両心室ペースメーカー埋め込み術が公費償還され、政府が管理するリストに両心室ペースメーカーが収載されている。

(参考)オーストラリアMSACのAppraisalで 考慮される要素

- 当該技術の医療上のニーズ
- 他の技術の存在
- 当該技術と類似技術を含めた、現状の償還状況
- 対照技術との相対的な安全性・有効性
- 対象技術との相対的な費用対効果
- 医療予算へのインパクト
- 推計の不確実性

(参考)オーストラリアにおけるAppraisalの例 (喘息治療薬の評価)

- 2009年11月初回申請: 非給付
 - 臨床上的有用性・費用対効果について、効果が高かったというデータ等に基づいた推計と効果が低かったというデータ等に基づいた推計の差が大きい。
 - そもそも増分費用効果比(ICER)が高い。(費用対効果が良くない)
- 2010年10月再申請:
 - ICERは1QALYあたり45,000 – 75,000オーストラリアドル
「他の治療が効かない患者のニーズは大きいので、
価格引き下げによって**ICERが45,000オーストラリアドル以下**になれば、給付を推奨」
- 提案に応じて企業が価格引き下げ案を提示し、
給付推奨