

参考人提出資料①

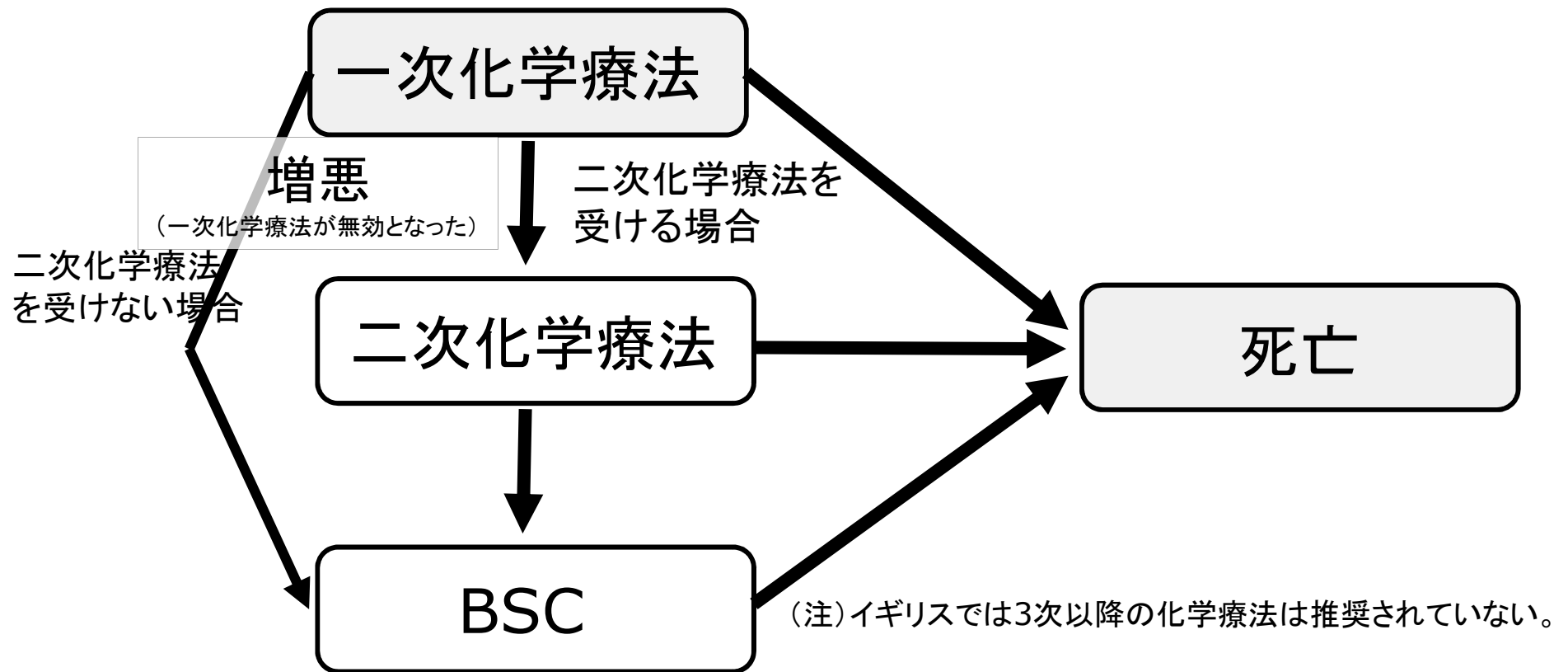
25.7.31

評価の具体例について (医薬品の場合)

(田倉参考人提出資料)

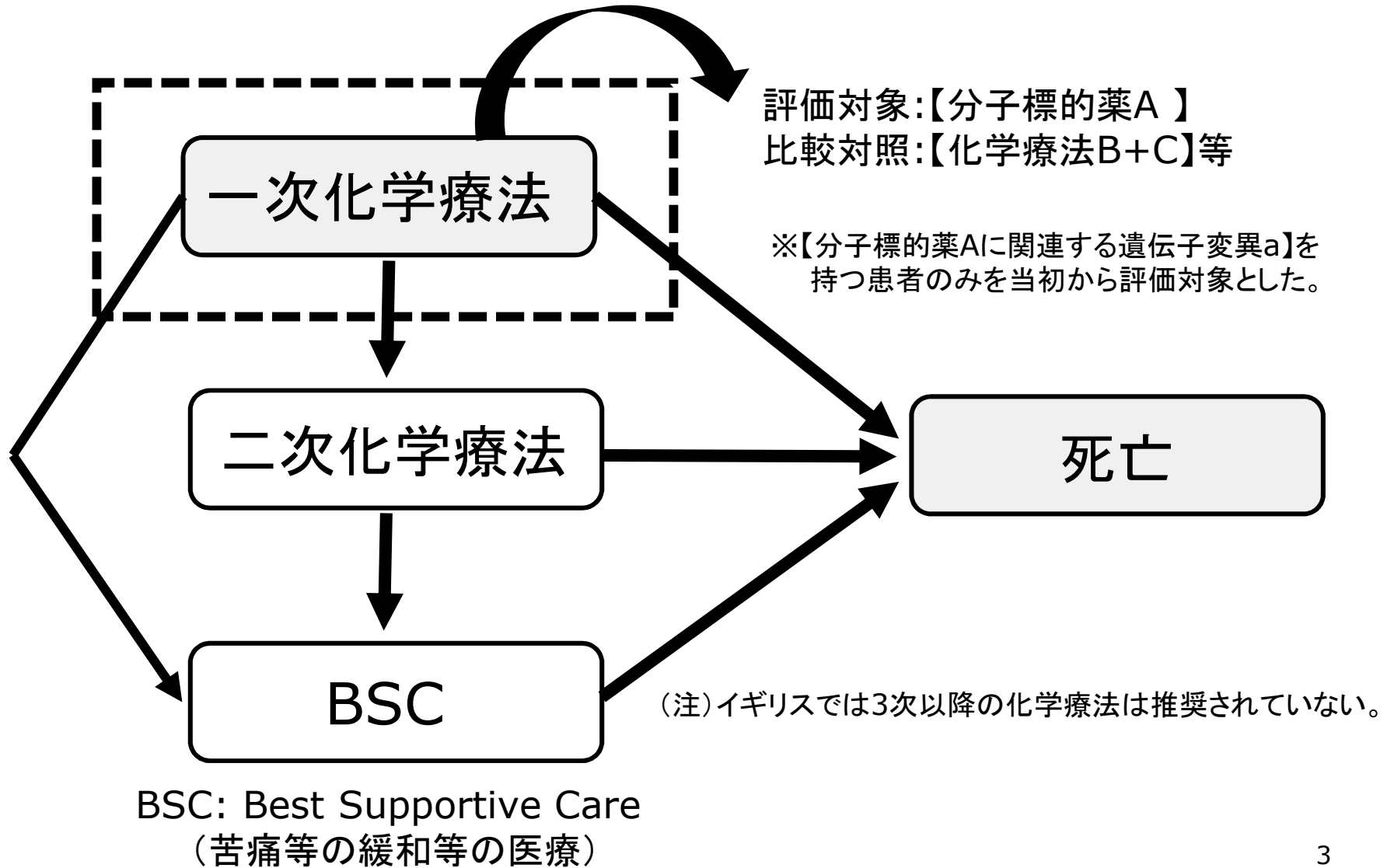
英国一【分子標的薬A】

英国における肺がん化学療法標準治療



BSC: Best Supportive Care
(苦痛等の緩和等の医療)

評価対象技術の位置づけ



臨床データの選定

- システマティックレビューによる

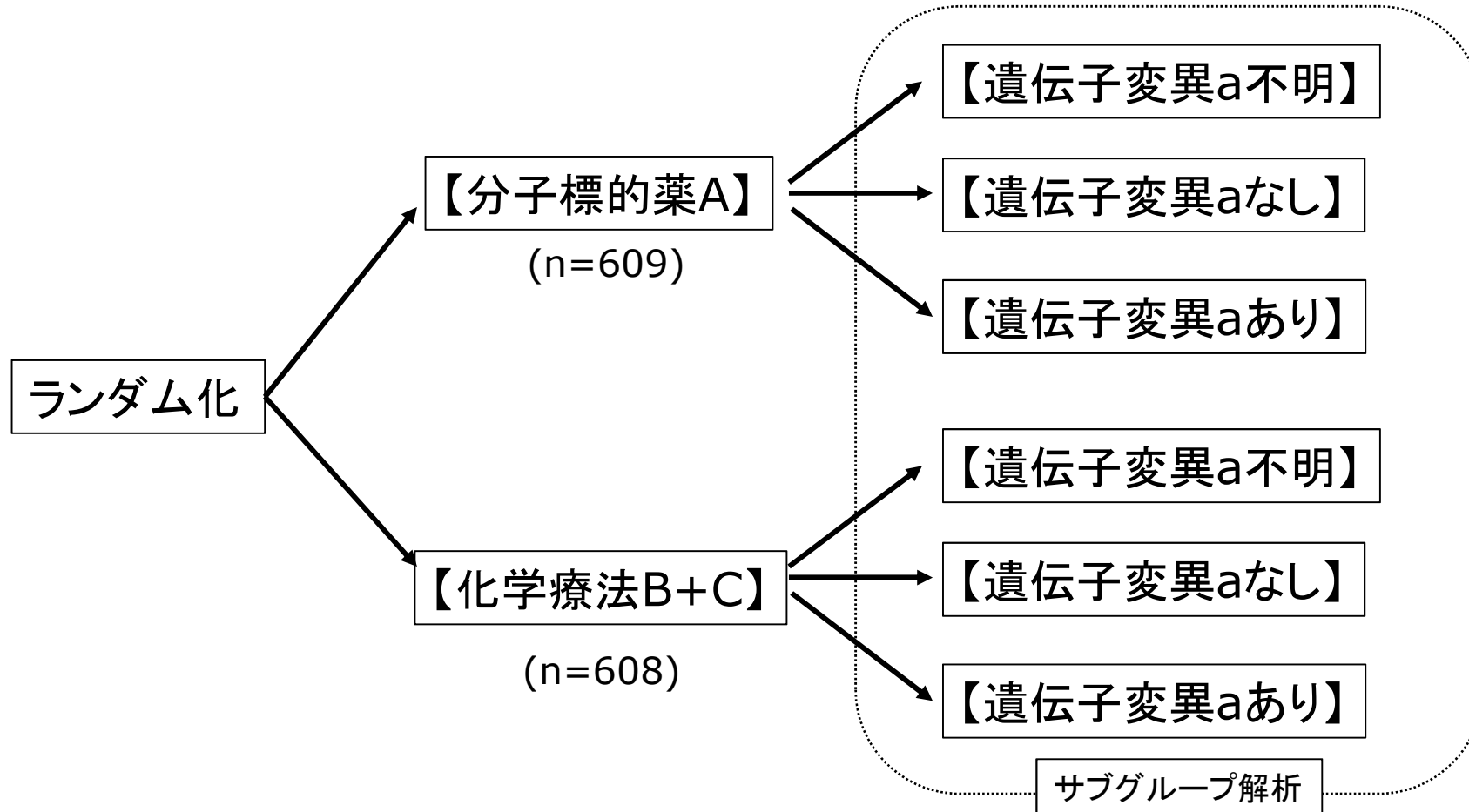
[ランダム化比較試験の組み入れ基準
(inclusion criteria)]

- 肺がん化学療法における一次治療であること
- 【分子標的薬A】単剤での使用と「2種類の抗がん剤を組み合わせた化学療法」との比較試験であること
- 【遺伝子変異a】の有無でサブグループ解析等を行っていること

➡ 一つの臨床試験【X試験】が同定された

同定されたランダム化比較試験の概要

- 【X試験】(非盲検のランダム化比較試験)



全集団		変異あり		変異なし		変異不明	
【A】群	【B+C】群	【A】群	【B+C】群	【A】群	【B+C】群	【A】群	【B+C】群
n=609	n=608	n=132	n=129	n=91	n=85	n=386	n=394

企業が提出した安全性データ

安全性データ(有害事象の発生率)

- 有害事象発生率

	発生率	
	【A群】	【B+C群】
好中球減少	0.0%	33.3%
発熱性好中球減少	0.0%	3.9%
疲労	0.0%	2.3%
悪心嘔吐	0.0%	4.7%
下痢	5.3%	0.8%
脱毛	1.2%	31.6%
発疹	2.3%	0.0%
貧血	1.5%	9.3%

→ 有害事象の発生率をQALYに反映している（後述）

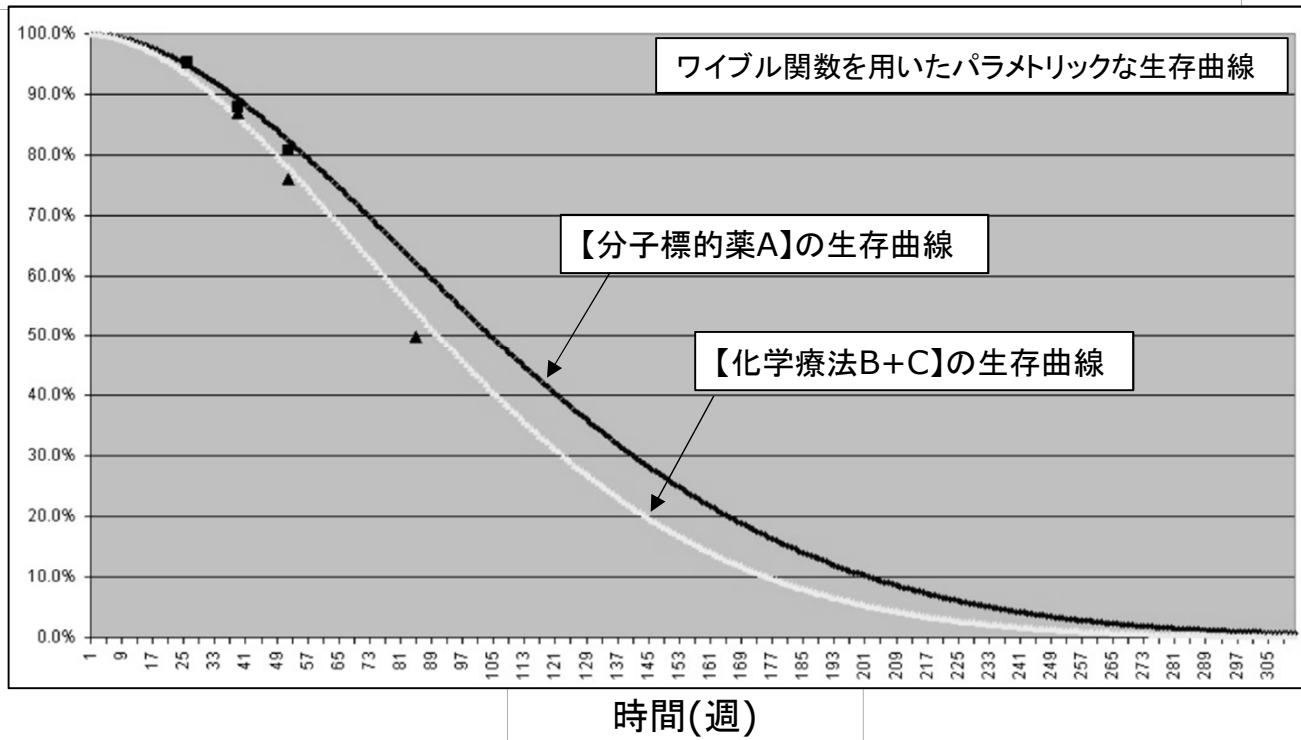
・有害事象は、CTC Grade*で3 以上のものを集計

※CTC Grade=米国国立がん研究所(NCI)が有害事象の強度を段階づけしたもの。1が最も弱く、5が最も強い。

企業が提出した有効性データ (生存率)

生存率のデータ

- 全生存の確率(【遺伝子変異a】陽性者のみ)



・ 生存曲線の曲線下面積が平均生存期間となる。

【分子標的薬A群】 25.9ヶ月

【化学療法B+C群】22.6ヶ月

→ 増分生存期間は、**3.3ヶ月(0.275年)**

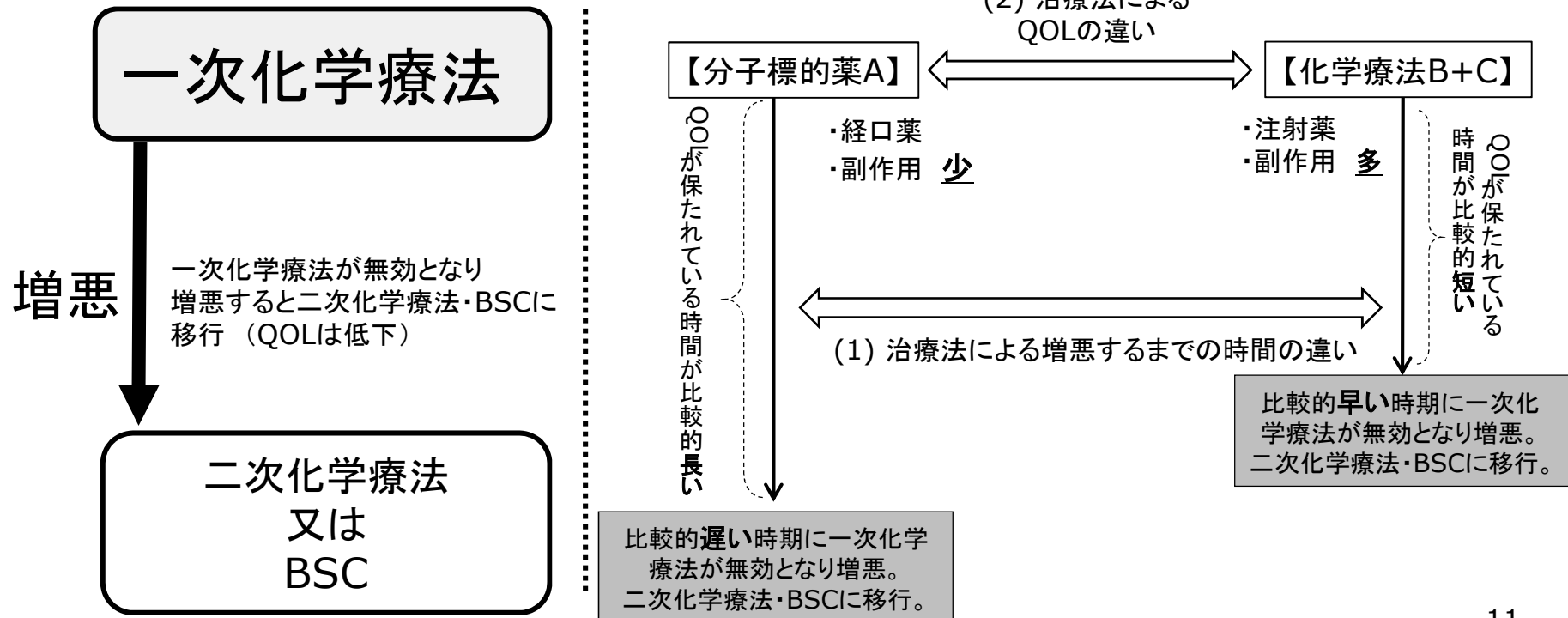
企業が提出した有効性データ (QOL)

有効性データ(QOL)の考え方

主として下記の2点を考慮している

- (1) 治療法による増悪するまでの時間の違い
 - 増悪するとQOLが下がるため、長期で考慮すると、増悪までの時間が長い方が獲得されるQALYが大きくなる
- (2) 治療法によるQOLの違い

【考え方のイメージ】

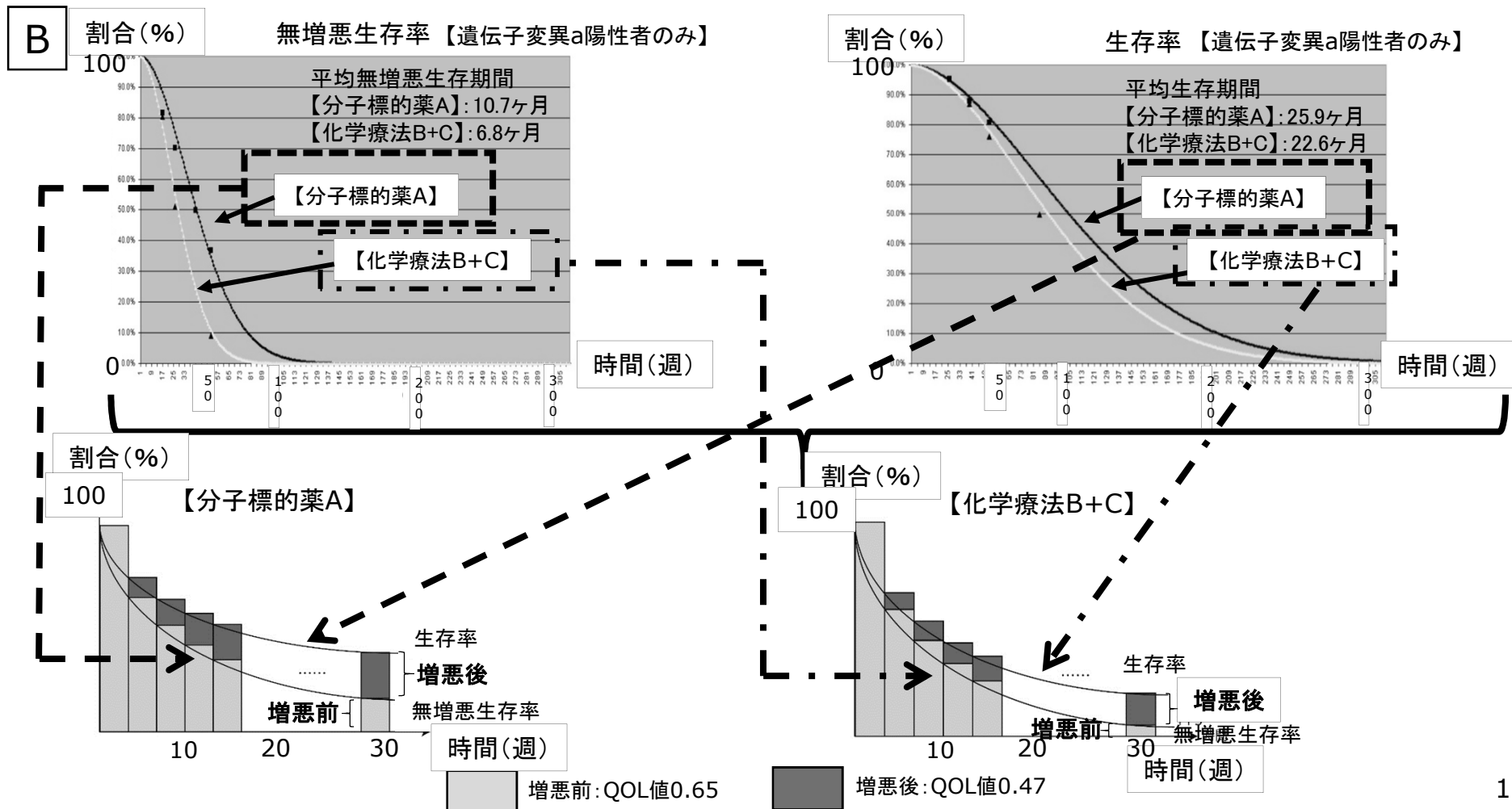


(1) 増悪までの時間の違いによるQOL値の違い①

- A 増悪前のQOL値と増悪後のQOL値を既存の研究から求める。(増悪前0.65、増悪後0.47)
- B 無増悪生存曲線から、増悪前と増悪後の割合を求め、生存曲線に反映する。
- C 獲得するQALYを求める。

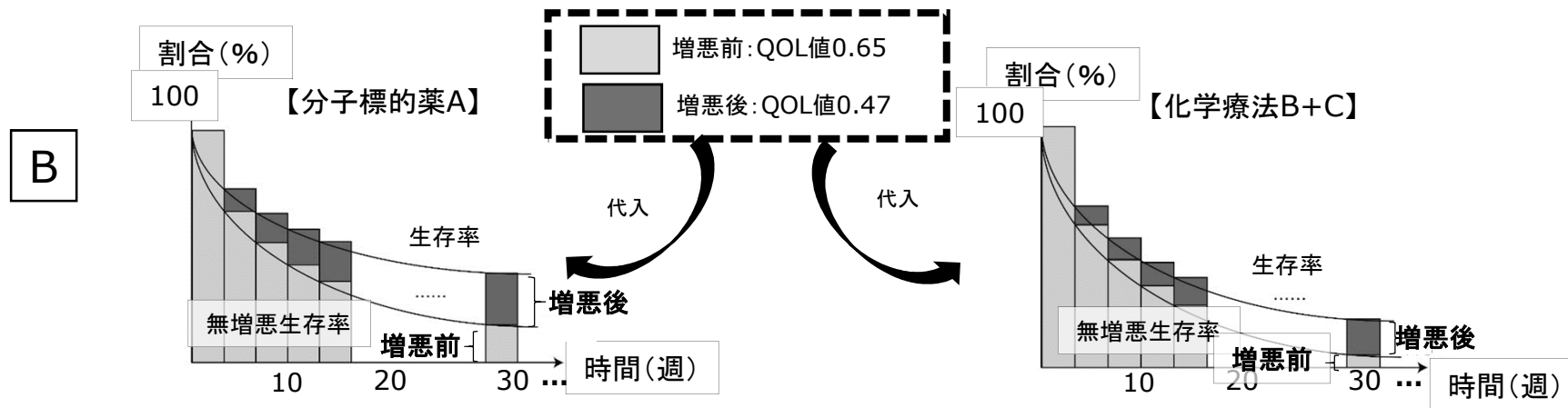
無増悪生存期間(PFS)について

がんが増悪(がんの増大等)するか患者が死亡するまでの期間を無増悪生存期間(PFS; Progression-Free Survival)という「無増悪生存期間」は化学療法の有効性を評価する指標のひとつとして使用される。

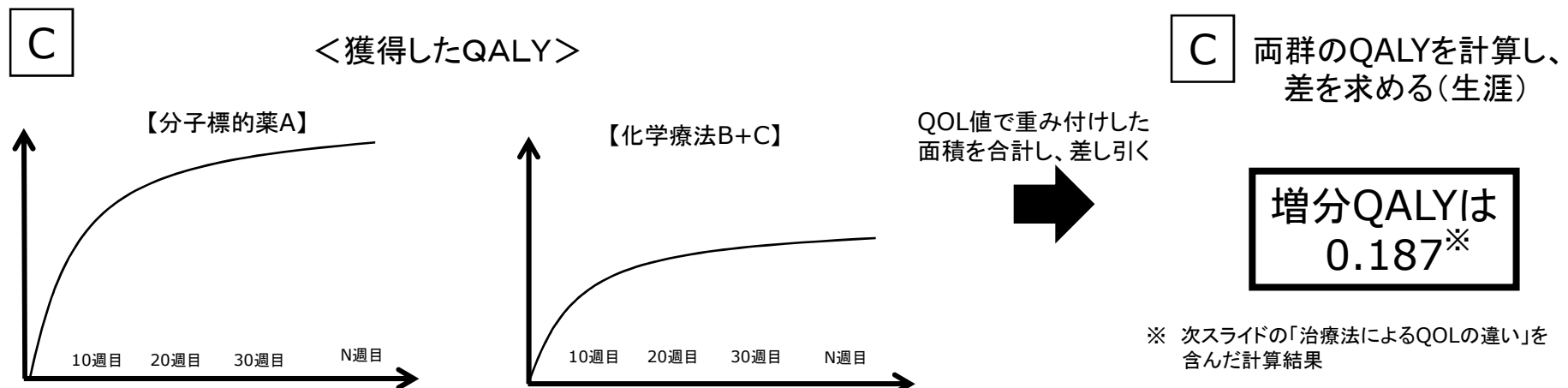


(1) 増悪までの時間の違いによるQOL値の違い②

- A 増悪前のQOL値と増悪後のQOL値を既存の研究から求める。(増悪前0.65、増悪後0.47)
- B 無増悪生存曲線から、増悪前と増悪後の割合を求め、生存曲線に反映する。
- C 獲得するQALYを求める。



QOL値を反映して QALYを算出



(2) 治療法によるQOLの違い

○以下の2つを含む

- ① 経口薬であるか、注射薬であるかによるQOLの違い
- ② 有害事象発生率によるQOLの違い

①経口薬であるか、注射薬であるかによるQOLの違い

既存研究よりそれぞれのQOL値を求める

【分子標的薬A】群（経口薬）	-0.01
【化学療法B+C】群（注射薬）	-0.04

QOL値の算定を行った既存研究について
 英国内でN=100の調査・研究を実施。
 増悪前、増悪後、副作用発生時（発熱、脱毛、下痢等）
 の健康状態に対応したQOL値を算定（直接法）。
 調査設計時や結果のとりまとめ時に、専門家（医師4名、
 看護師4名）からレビューを受け、妥当であると評価。

②有害事象発生率によるQOLの違い

【分子標的薬A】群

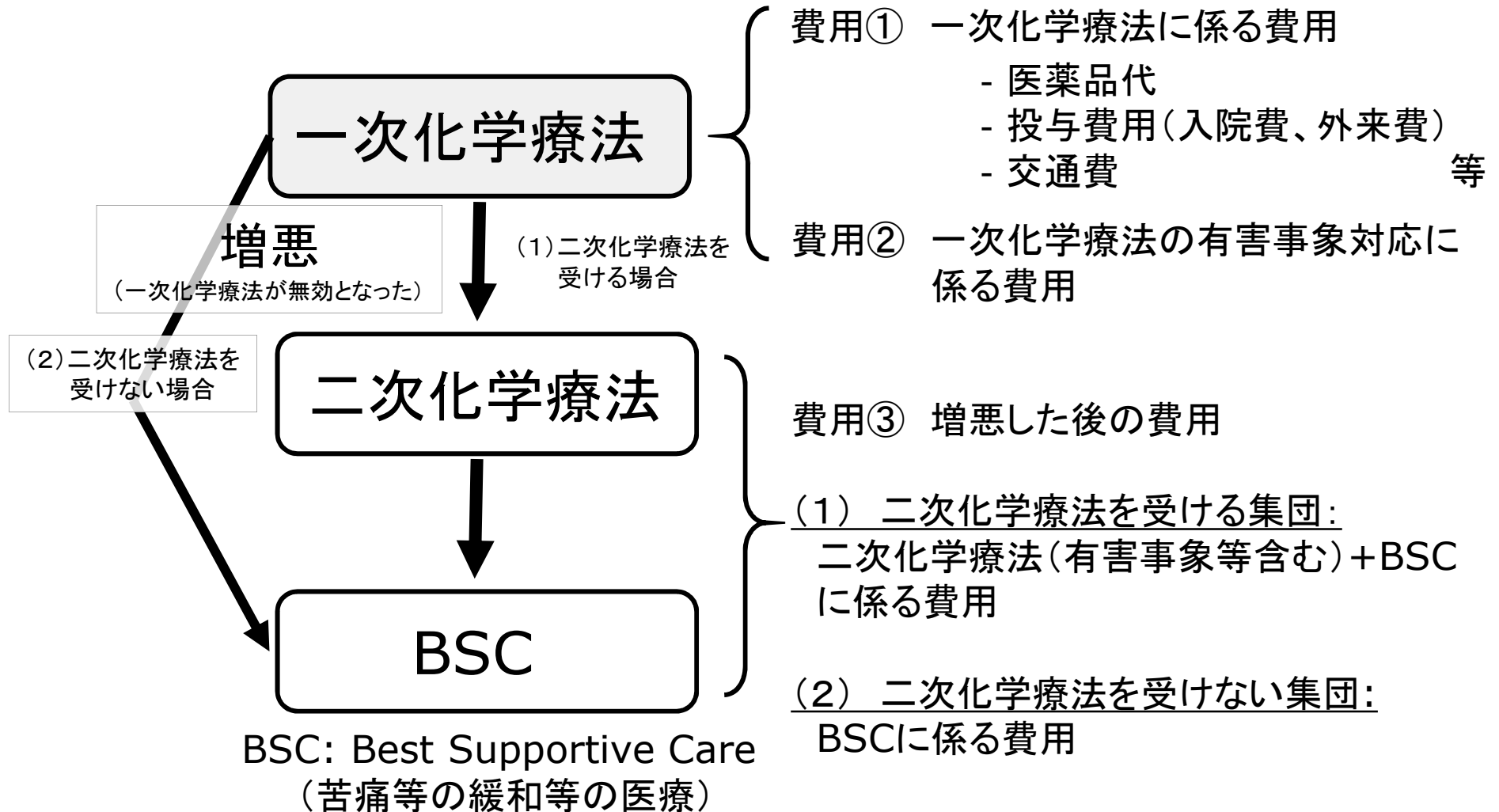
	発生時のQOL値 低下	発生率	(期待値)
好中球減少	-0.09	0.0%	0.0000
発熱性好中球減少	-0.09	0.0%	0.0000
疲労	-0.07	0.0%	0.0000
悪心嘔吐	-0.05	0.0%	0.0000
下痢	-0.05	5.3%	-0.0027
脱毛	-0.05	1.2%	-0.0006
発疹	-0.03	2.3%	-0.0007
貧血	-0.07	1.5%	-0.0011
計			-0.005

【化学療法B+C】群

	発生時のQOL値 低下	発生率	(期待値)
好中球減少	-0.09	33.3%	-0.0300
発熱性好中球減少	-0.09	3.9%	-0.0035
疲労	-0.07	2.3%	-0.0016
悪心嘔吐	-0.05	4.7%	-0.0024
下痢	-0.05	0.8%	-0.0004
脱毛	-0.05	31.6%	-0.0158
発疹	-0.03	0.0%	0.0000
貧血	-0.07	9.3%	-0.0065
計			-0.060

企業が提出した費用データ

費用計算の考え方



① 一次化学療法に係る費用

【分子標的薬A】群

項目	単価 (£)	単位
医薬品	1,525(※)	(1か月)
遺伝子検査	1,024(※)	(1件)
投与費用・患者管理 (外来費用等)	109(※)	(1か月)

量
8ヶ月(※)
1件(治療開始時のみ実施)
8ヶ月(※)

×

=

	小計 (£)
	12,200(※)
	1,024
	874(※)
合計	14,098

【化学療法B+C】群

項目	単価 (£)	単位
医薬品(B)	1,215	(1サイクル)
医薬品(C)	275	(1サイクル)
投与費用・患者管理 (入院の包括点数)	199(※)	(1サイクル)
交通費	28	(1旅程)

×

量
5.2サイクル

=

	小計 (£)
	6,318
	1,430
	1,034
	146
合計	8,928

※ NICEのレポートでは黒塗りあるいは不十分な情報しか提供されていないため、仮定に基づいて参考人試算

1£(ポンド)は130円(平成24年5月～平成25年4月の日銀による為替レートの平均)

② 一次化学療法有害事象対応の費用

【分子標的薬A】	単価(£)	発生率	(期待値)(£)
好中球減少	93	0.0%	0
発熱性好中球減少	2,286	0.0%	0
疲労	39	0.0%	0
悪心嘔吐	701	0.0%	0
下痢	867	5.3%	46
発疹	117	2.3%	2.7
貧血	615	1.5%	9.2
		計	58

【化学療法B+C】	単価(£)	発生率	(期待値)(£)
好中球減少	93	33.3%	30.9
発熱性好中球減少	2,286	3.9%	89.2
疲労	39	2.3%	0.9
悪心嘔吐	701	4.7%	32.9
下痢	867	0.8%	6.9
発疹	117	0.0%	0
貧血	615	9.3%	57.2
		計	218
G-CSF予防投与	1,284	21.7%	278

化学療法B+C群のみ、好中球減少予防のため、ハイリスク者にのみ好中球を増殖させるG-CSFを予防投与している。

$$\text{単価} \times \text{発生率} = \text{期待値}$$

※CTC Grade3以上の有害事象対応費用を費用計算に入れている。

1£(ポンド)は130円(平成24年5月～平成25年4月の日銀による為替レートの平均

③ 増悪した後の費用

【分子標的薬A】

	単価(£/月)	割合	量(月)	合計(£)
(1) 二次化学療法を受ける集団 (二次化学療法+BSC)	1,480	61%	14 (※)	12,641
(2) 二次化学療法を受けない集団 (BSCのみ)	860	39%		4,742

【化学療法B+C】

	単価(£/月)	割合	量(月)	合計(£)
(1) 二次化学療法を受ける集団 (二次化学療法+BSC)	1,480	61%	15 (※)	13,439
(2) 二次化学療法を受けない集団 (BSCのみ)	860	39%		5,040

※ NICEのレポートでは不十分な情報しか提供されていないため、仮定に基づいて参考人試算

費用の積算結果

	【分子標的薬A】	【化学療法B+C】
・医薬品	12,200(※)	7,748
・遺伝子検査	1,024(※)	-
・投与費用	874	1,034
・交通費	-	146
・有害事象対応	58	218
・G-CSF予防投与	-	278
・増悪した後の費用		
(1)2次化学療法あり	12,641	13,439
(2)BSCのみ	4,742	5,040
合計	31,539	27,902

増分費用は、3,637(£)

※ NICEのレポートでは黒塗りされているため、仮定に基づいて参考人試算

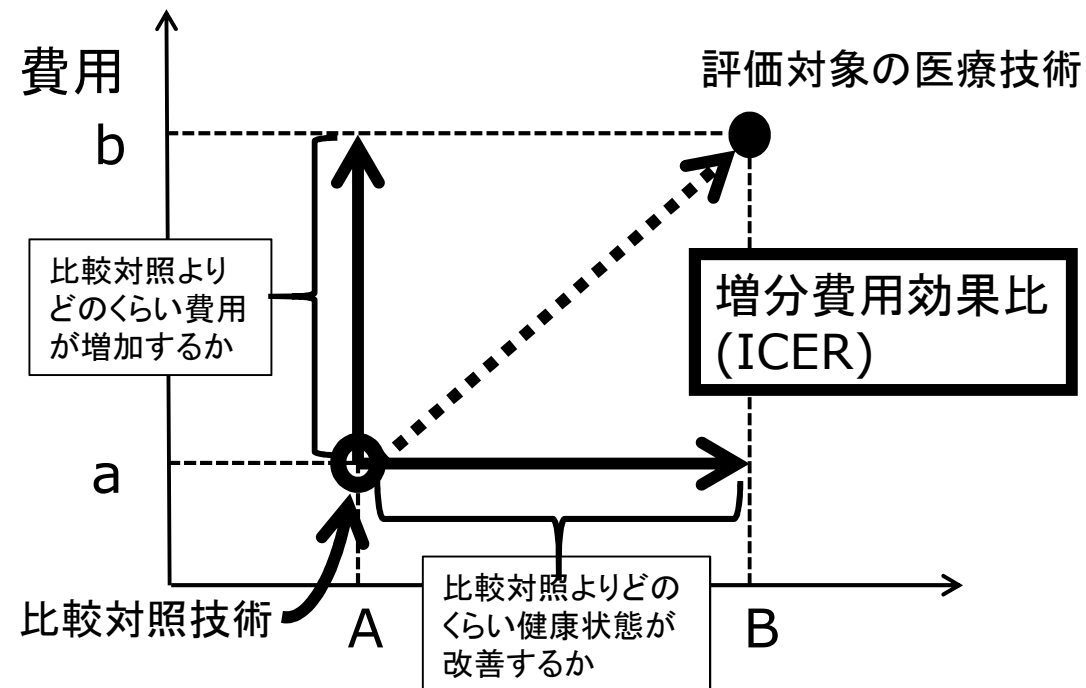
1£(ポンド)は130円(平成24年5月～平成25年4月の日銀による為替レートの平均)

分析結果

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

企業による分析結果

■ 【分子標的薬A】の増分費用効果比(ICER)

増分QALY (QALY)	増分費用 (£)	ICER (£/QALY)
0.187	3,637	19,402

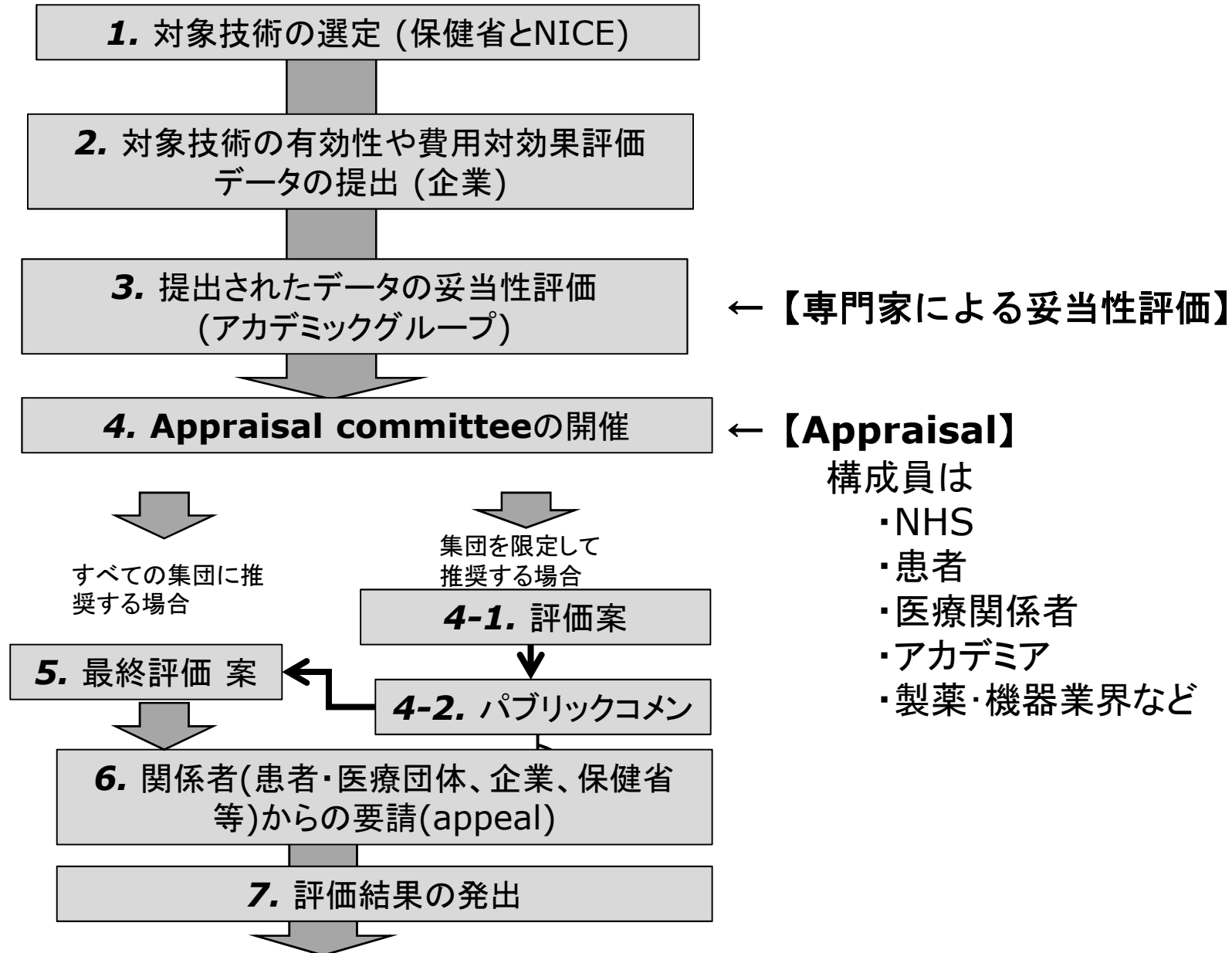
→ 【分子標的薬A】は1QALY獲得するのに約£19,000かかると推計された。

英国では、費用対効果が優れるとされる目安を、1QALY獲得あたり、£20,000～£30,000としている。
1£(ポンド)は130円(平成24年5月～平成25年4月の日銀による為替レート)の平均

専門家による妥当性評価・ Appraisal等

英国における評価プロセス

中 医 協 費 - 3
2 4 . 1 0 . 3 1 (改)



企業提出データに対する 専門家(アカデミックグループ)による 妥当性評価(抜粋)

項目	指摘内容	企業の対応等
有効性について	<ul style="list-style-type: none"> ①エビデンスは頑健である。【分子標的薬A】により、QOLが改善することは信頼できる。 ②盲検化されていないので、無増悪生存期間の結果は信頼できない可能性がある。 ③生存時間解析で用いられる「比例ハザード性」が成立していない可能性があり、その場合、他の解析方法を使用すべき。 	<ul style="list-style-type: none"> ②Appraisalで引き続き議論された。 ③解析方法を改めて再計算を行った。 ←これにより、費用対効果は悪化 ←内容はAppraisalで精査
比較対照の 化学療法の費用 について	<ul style="list-style-type: none"> ①一律の体表面積を前提にしているが、実際は体表面積の小さな女性も多いので、投与量はより少なくなるはず。 ②安価な後発品を用いた価格でも分析すべき。 ③臨床試験Xでは、化学療法B+Cが6サイクル投与されているが、イギリスでは4サイクルしか行われないことも多い。 	<ul style="list-style-type: none"> ①指摘を踏まえて再計算を行った。 ←これにより、費用対効果は悪化 ②指摘を踏まえて再計算を行った。 ←これにより、費用対効果は悪化 ③4サイクルの場合も比較対照として計算し、結果を提出した。

→ 指摘を踏まえた再計算の提出後、ICERの値は約£30,000/QALY (比較対照:6サイクル)から£40,000/QALY (比較対照:4サイクル)となった

Appraisal committeeの議論

項目	指摘内容	
有効性について	①【遺伝子変異a】ありの患者については、【分子標的薬A】による無増悪生存期間の延長とQOLの改善が示されていると結論づけた。 ②比例ハザード性については、企業から出された追加的データで条件を満たしていることが確かめられたので、再計算は必要ないとされた(企業が行った分析手法を認めた)。	← 再計算の必要がなくなったため、費用対効果が改善した。
有害事象について	Grade3/4以上の有害事象についても【分子標的薬A】はその発生率を改善すると結論づけた。	
【分子標的薬A】の入院減少効果について	臨床専門家から【分子標的薬A】を用いた方が、終末期の入院期間が少なくなる可能性があるとの指摘を受けた。このことは、経済評価においては反映されておらず、【分子標的薬A】のICERは高く推計されている可能性がある。	← 定量的な計算は行われなかったが、最終判断時には提出企業に有利な判断材料となった可能性がある。
比較対照となる化学療法のサイクル数について	臨床専門家からの意見によれば、近年では化学療法を6サイクルまで行うようになる傾向があり、平均では5サイクル程度ではないか。	← 比較対照の化学療法を5サイクルとした計算は行われなかったが、最終判断時には提出企業に有利な判断材料となった可能性がある。

➡ 議論の結果、患者アクセススキームにより、2ヶ月分の医薬品の費用を企業が負担する(NHSに請求しない)ことを条件に、【分子標的薬A】を肺癌の一次療法として、【遺伝子変異a】をもつ患者に使用することを推奨するとの結論を出した。