

## 2.3 診療、疾病管理介入の戦略

[1 試験3 ページを上限]

その製品が上市される際に、考えられ得る併発疾病や疾病管理介入の戦略について、特定し、要約する。

## 2.4 治療結果、経済学的評価の資料

[1 試験最大2 ページ]

いくつかの経済評価に関する公表論文については、その質に疑問が投げかけられている。申請資料の本部分の目的は、入手し得る全ての証拠の包括的評価であるので、採用する試験の数は、技術的な基準に基づいて制限されるべきではない。しかしながら、[-]とそのコンサルタントは、個々の試験のメリットを、経済学的分析を行い発表する場合の、公表されている基準に基づいて判定を行う。

下記に示すカテゴリー(項目 a から d) ごとの全ての試験について、項目 a から m (セクション 2.1、ページ ●参照) に関する要約を提出すること。[-]は特に、申請されている製品と主要な対照薬とを直接比較した試験(head to head)を重視する。中間の評価項目でなく、実際の治療成果に注目した解析が望ましい。主要な比較薬の重要な試験結果の要約は、資料中で参照したり経済学的モデルに利用した場合、極めて有益であるが、必須ではない。重要な試験結果について議論し、[-]の患者層での意味合いについてもコメントすべきである。付録には、議論したり、参照した試験の、論文の別刷を載せなくてはならない。

- a) 前向き費用-効能研究 [研究ごとに 2 ページ+結果表を上限]
- b) 前向き費用-効能試験研究 [研究ごとに 2 ページ+結果表を上限]
- c) 横断もしくは遡及的な、費用測定研究、診療パターン研究、経済学評価研究 [研究ごとに 2 ページ+結果表を上限]
- d) 総説論文
- e) 全ての公表・未公表経済学評価の集計表。セク

ション 2.2 項目 f に示した様式で、前記の項目 a から d のどれに該当するかも明記する。

## 3 モデル報告書 [最大 20 ページ]

### 3.1 モデル概要

適切に設計された経済・財政影響度モデルは、[-]の治療ごとに、治療の有用性と使用した資源(費用)を結合し、推計に含まれる不確実性を評価できる。目標とするのは、[-]のフォーミュラー変更に伴う、健康と経済学的な成果を予測することである。このように開発されたモデルによって下記の実現が支援される：

- ◆ 新製品採用に関する意志決定
- ◆ 製品特性の明確化
- ◆ 製品の将来におけるパフォーマンスを測定する基準の策定

特に、これらの分析は下記の要件について記述すべきである：

- a) 疾病や重症度、患者層、疾病の自然史、臨床経過と結果
- b) 主要な治療選択肢とそれぞれの治療経過。特別な製品や介入を要する治療は、クリニカルパスウェイに従うこと。もし、[-]が、その症状についてあるガイドラインを採用しているならば、それに従うこと。他のクリニカルパスウェイについても、製薬企業によって提示されれば、これを考慮する。
- c) 治療対象となる患者層
- d) クリニカルパスウェイに従った場合に使用する製品と他の医療資源(治療に関連した合併症も含む)
- e) 各クリニカルパスウェイで使用する製品と他の医療資源の費用
- f) 各クリニカルパスウェイの治療成果、もし既知であれば治療不成功の割合、および治療不成功までの平均時間、もしくは中央値。これら治療成果は、製薬企業が広範かつ個別に定義することができ、他のデータソースからモデル化に

よって導き出すことができる。製薬企業は、選択した治療成果の関連性について議論し、ベアスラインと期待される治療成果の影響度について評価を行うべきである。

- g) 費用-結果表もしくは、費用/効果比の形式で示された増分費用とアウトカム分析
- h) 期待費用とアウトカムの時間地平。推奨されるのは、1年、5年、そして全罹病期間である。正確な予測期間は疾病の自然史に依存する。場合によっては、複数の予測期間が適切となるだろう。

更に、製薬企業には以下が要請される：

- i) 使用された資源量と、各資源の単価を分離すること。
- j) 重要な推計、前提については感度分析を行い、トルネード図形式で全ての変数について一方向感度分析結果を示すこと。
- k) モデル開発の早期に[-]のスタッフと相談し、適切な比較薬、評価項目を採用すること。
- l) 次の情報を表形式で提示すること：データとそのソース、仮定、使用した総資源、総費用、総効能、増分費用、および増分有用性。総有用性および増分効能の測定は、質調整後生存率だけでなく、かのうであれば、自然単位(臨床的に重要なイベントの回避率)についても含めること。

分析は、科学的に適切な臨床試験、疫学、経済データにもとづいており、[-]によって実際の患者層に対する実際の治療パターンを反映できるものであるべきである。分析とモデルが現実的になるには、[-]からのデータ、つまり患者層データ、を含めることが必要になるであろう。

モデルの枠組みは、米国国立公衆衛生院が招集した「医療および医薬品における費用対効果に関する研究会」によって公表された、推奨事項を考慮すべきである。標準的なモデルは示されていないが、良いモデルにはこれに従うべきである。我々は、モデルには一定の質が必要であると認識している。下記に示されて

いるのは、あるモデル開発を排除したり、適切な科学的設計を妨げるものではなく、[-]の評価者にとって望ましい経済モデルが含むべき条件に関して、製薬企業にガイダンスとなることを目的としている。

### [-]への申請に関し、望まれる経済モデルの質

#### モデル構造

- ◆ 検証可能な疾病進行モデルで、保険医療機関にとって適切な期間期限を持つ。
- ◆ 連邦認証もしくは、[-]採用の治療ガイドラインに則した、フォーミュラリー決定に関係のある治療パスウェイ。製薬企業は、提案する治療パスウェイを理解してもらうために、デシジョンツリーを提示すると良いだろう。
- ◆ [-]の対照薬、治療法も含めた、通常の診療行為をモデルに組み入れていること。
- ◆ モデルに用いられている数学と計算が正確で、検証できること。
- ◆ 関連する患者小区分(年齢、性別、併発疾患)による解析ができること。
- ◆ 保険医療機関が自組織のデータ(会員数、罹患率、費用推計など)を追加できたり、望めば、全国標準など規定値を使用することができる、対話型モデル

#### データ

- ◆ データソースが明確に定義され、最近の試験から得ていること。
- ◆ データが解析され、正確にモデルに取り入れられていること。
- ◆ 不確定要素、特に重要な変数については、定義されていること。
- ◆ 中間と長期の評価項目の連続性が、適切な科学的根拠に基づいて示されていること。
- ◆ モデルを導く前提条件が明確に定義されていること。

#### 結果/アウトプット

- ◆ 治療成果は、[-]のフォーミュラリー決定に

関連しているものでなくてはならない。

- ◆ 健康への影響と費用の増分分析
- ◆ 結果は検証でき、インプットまで溯れるようになっているべきである。
- ◆ データやモデルの不確定要素は、適切にテストされ、結果が報告されていること。
- ◆ すべての変動要因について一方向感度解析の結果がトルネード図で示されていること。
- ◆ 結果は、医薬品モノグラフや申請資料に記載される形式で示されていること。

モデルの時間軸は重要な要素である。慢性疾患の場合、より長期の試験と、臨床上の問題の解決により適切な1-3年間の試験と、が採用されるべきである。より長期の試験では、疾病に適切な治療成果の最終的な測定には、より患者の視点からの治療成果、QOL調整生存年数など、が望まれる。急性期疾病には、より短期の評価が適切であろう。

## 3.2 モデルにおけるパラメーター推計

特許と承認の取得には、有効性のランダム化試験が必要である。これらのデータはFDAが承認した添付文書記載の適応症と、上市の根拠を含まなくてはならない。[-]は、製薬企業がこれらの試験をFDAに対して行わなければならないことを認識している。更に、[-]はランダム化試験は、選択基準に基づく症例の採用を行い、慎重な観察が行うという条件で行われたものであり、その結果を全国民にそのまま適用することは難しいことを認識している。

一般的に、臨床上の有効性については、最善の定量的な推定が必要とされており、推計上の不確定要件については感度分析で検討されるべきである。従って実現可能であり、科学的にも許容されるならば、経済学的なモデルを作成する科学者には有効性の結果を有用性の指標に変換することが望まれる。これには、モデルにアドヒアレント(遵守)指標を組み込んだり、後向き研究結果の創造的な利用が必要とされるだろう。[-]のスタッフが解析方法の妥当性を検証するためには、解析手法の記述と明快な解説が必要となるだろう。

次のような場合には、有効性から有用性への読み替えが必要となる：

- a) モデルの治療期間が臨床試験の期間を超えている場合；
- b) 試験の成果がその性格上、中間的であったり、代理の指標である場合；
- c) 服薬の遵守、用量、併発率、対象層(子供、高齢者など)の条件が有効性臨床試験とは異なることが予想される場合；

特に慢性疾患の場合、製薬企業の主張が慎重に観察されている有効性臨床試験にのみ基づいているならば、治療法の遵守度は重要である。新製品についての全ての主張は(それがプロモーションであろうと無かろうと)、想定している患者の遵守度について明確に記述すべきである。可能であれば、製薬企業は、[-]の患者層と類似の患者層で予想される遵守のパターンについて記した資料の提出が望まれる。それは、米国以外で上市した製品の場合、特に望まれる。

## 3.3 視点、時間地平、および割引計算

主要な分析には、支払い者側の視点が望まれ、社会的な視点は二次的な評価において歓迎される。分析モデルは、検討される疾病に適した時間地平を考慮し、[-]の意思決定、予算、財務上の制限を反映すべきである。適切と考えられる場合には、時間プレファレンス調整を行い、US PHS Panelの推奨する方法に従うべきである。

## 3.4 分析

分析は、経済学モデルに認められた方法に従うべきである。透明性と明確な表示形式が理解しやすいモデルの実行につながる。[-]のスタッフはモデルの全ての過程を理解することが必要であり、研究者は結果の透明性、明確性について慎重に検討することが望まれる。全ての仮定は、明記され、妥当性が検証されるべきである。(全ての変数についての) 包括的一方向感度分析のトルネード図を、強く推奨する。ベースケースと他の至適ケースとの感度分析もまた推奨される。信

頼区間の決定、最良/最悪ケースのシナリオ分析、純便益と受容曲線推定などは、必要かつ適切であれば、認められる。

### 3.5 モデル結果の提示

結果は下記の要領で提示すべきである。

- a) 細項目に関する結果(費用-結果記述スタイル)が、増分費用/効果比の解説の前に示されるべきである。これらのデータの方が、[-]のフォーミュラリー委員会によってより、理解しやすく、分析しやすいのである。
- b) 費用は、新医薬品の導入によってもたらされる、全ての医療・薬剤費として示されるべきであり、その後、薬剤費も含めた様々な資源要素に分解されるべきである。推計には治療法導入(例えば疾病管理など)に伴うどんな追加費用も含まれるべきである。
- c) 健康への影響は、比率への組み入れが行われる以前に、分解した型式で示されるべきである。
- d) 感度分析は、表もしくはトルネード図など図形様式で、基準となるベースケースとともに表示するべきである。
- e) 費用を増大させる要因と、費用-効果分析の結果は、(トルネード図などによって)明確に示されなくてはならない。

### 3.6 例外

他の医療機関や、外国向けに作成された既存のモデルがあれば、申請のために新たなモデルを作成する必要がなくなる場合もある。申請が、国内の標準にもとづくモデルも認められるのは、[-]が、標準データや自前のデータを利用できる様な形式(表形式などで)行われる場合である。認められるためには、既存のモデルは、本書で述べている一般ルールに従い、[-]のフォーミュラリーにその製品を採用することによるシステム全体への影響度を解析できるものでなくてはならない。製薬企業は自らの責任において既存のモデルの妥当性を証明しなくてはならない。モデルの開発も認められ、[-]によって複数要素の変更が可能であれば、審査においても大変助けになるだろう。

## 4 製品価値と総合的な費用 [最大2ページ]

申請要件のうち本セクションは、製薬企業にその製品の[-]に対する価値を宣伝する重要な機会を提供する場である。製薬企業は既に前項で述べている情報について簡潔に要約し、期待される単価、[-]で予想されるその製品の薬剤費の総額を記載する。この情報に基づき、製薬企業は、[-]とその顧客、会員に対して、期待される費用について、臨床およびその他の成果、経済学的な結果への影響をもとに、正当であることを議論することが求められる。この過程を通して、資源が限られている中で、両者が費用抑制からその医薬品の使用の最適化を目指す中で、製品の価値が再定義されるのである。

## 5 添付する情報

### 5.1 申請資料中の引用文献

申請は、上記のセクション2および3で引用した、全ての臨床的、薬剤経済学的文献のリストと、別刷を提供すること。

### 5.2 経済学的モデル

媒体：書類による報告に加え、製薬企業は、経済学的モデルを透明で、書込可能かつ、グラフィカル・インターフェース無しの形式で提出すること。その際には、3.5インチのディスクか、CD-ROMを用い、エクセル・ワークブック、ASCII タブ・デリミテッド、もしくは、[-]やそのコンサルタントと製薬企業の間で合意された形式で報告すること。モデルは透明であること、すなわち、スタッフやコンサルタントが過程や計算を確認し、独立に感度分析を行って、個々の指標について検証できる様式になっていることが求められる。[-]は、このモデルを内部分析用に使用することと、第三者に開示してはならない。モデルの開発および報告に関するマニュアルは、付録に添付すること。

フォーミュラリー申請チェックリスト

A. 申請過程			
A.1	[-]のスタッフと会い、申請過程について確認しましたか。	はい	いいえ
A.2	[-]と申請期限について合意しましたか	はい	いいえ
A.3	[-]が対象としている患者層の基本的な性格を知るための推計を依頼しましたか。	はい	いいえ
A.4	除外データについて説明を加えましたか。 (無ければN/Aと記す)	はい	いいえ
A.5	書類と電子媒体で申請資料を提出しましたか。	はい	いいえ

申請ごとにチェックリストを完成させて添付すること

B. 製品情報			
B.1	本製品の製品情報が提出されていますか。	はい	いいえ
B.2	本製品の適応症リストは提出されていますか。	はい	いいえ
B.3	各適応症ごとに本製品の位置付けが記述されていますか。	はい	いいえ
B.4	本製品について治療ガイドラインが提出されていますか。	はい	いいえ
B.5	本製品の中間および最終治療成果についてリスト化されていますか。	はい	いいえ
B.6	適応症ごとに本製品と併用される医薬品のリストを作成しましたか。	はい	いいえ
B.7	適用症ごとに本製品の比較薬を明示しましたか。	はい	いいえ

C. 関連医療情報			
C.1	本製品と比較薬について関連する全ての臨床、およびその他の試験を明示しましたか。	はい	いいえ
C.2	要約した全ての試験の別刷を申請パッケージに含みましたか。	はい	いいえ
C.3	見つめられた全ての試験の要約を[-]の指定する表形式で、電子媒体によって提出しましたか。	はい	いいえ
C.4	本製品に関連する全ての非臨床試験を含めましたか。	はい	いいえ
C.5	全ての非実験的な試験の要約を[-]の指定する表形式で、電子媒体によって提出しましたか。	はい	いいえ

未掲載のデータには全て簡潔な説明を添付すること

D. 関連する経済学的情報			
D.1	本製品に関連する全ての薬剤経済学的(PE)試験を明示しましたか。	はい	いいえ
D.2	要約した全てのPE試験の別刷を申請パッケージに含みましたか。	はい	いいえ
D.3	これらのPE試験とここの患者層との関連性を説明しましたか。	はい	いいえ
D.4	PE試験の要約を、電子的表形式で提出しましたか。	はい	いいえ
D.5	本製品の導入には、ある疾病管理やケア・マネジメントが伴いますか。	はい	いいえ
D.6	この介入試験の資料が申請に含まれていますか。	はい	いいえ

E. 経済学的モデル			
E.1	モデルの構造、データ、仮定は、透明であり、経済学の専門家でない読者にも平易に記述されていますか。	はい	いいえ
E.2	ロックのかかっていないバージョンのモデルも提出されていますか。	はい	いいえ
E.3	結果は、[-]のフォーミュラリー委員会の審議に適した形式で示されていますか。	はい	いいえ

**ケア パスウェイ**：診断が確定したり、特別な処置が必要な患者のケアを管理するのに、あらかじめ決めた、時間割と根拠にもとづく行動を利用する一般的な方法。理想的にはケアパスウェイは、マネージドヘルスケアシステム内の複数のレベルのケアと、診療環境を移動する患者の管理にも応用できるべきである。別名に、クリニカルケアプラン、クリニカルパスウェイ、クリティカルパスウェイ、ケアマップなどがある。

**申請資料(Dossier)**：製薬企業によって製品ごとに提出される詳細なレポート(書類形式と電子媒体)で以下を含む：(1)公表・未公表の試験からの臨床、経済学的なデータ、(2)その製品を導入することでもたらされる可能性のある、その組織全体の健康と経済的な結果に対する影響を予測する、疾病にもとづく経済モデル。

**効果 (effectiveness)**：その医薬品による治療が、「現実」の条件下でもたらす実際の影響。[患者は常に服薬量をおぼえているとは限らず、医師はしばしばFDA承認用量よりも少なく処方する、副作用は全てが管理下でないなど]同時比較有効性研究が望ましい。

**効能 (efficacy)**：その医薬品による治療が、至適な条件下でもたらし得る治療への影響。[患者は全て正しいタイミングで、設定用量を服薬する、医師常にFDA承認の用量を処方する、副作用は常にモニターされている、など]。効能研究は、典型的にはFDAへの新薬申請の基礎となってる。プラセボだけでなく、類似薬との効能を比較する試験が望ましい。

**フォーミュラリー**：定期的に更新される、治療法、医薬品および関連情報のリストで、疾病の診断や治療法、および健康増進について医師、薬剤師、その他専門家による臨床的な判断が表わしている。

**フォーミュラリーシステム**：保険医療機関によって、医師、薬剤師、その他医療専門家によって確立された、医薬品、および関連製品、治療法の使用についての方針で、その代表する保険医療機関の患者層に対して、最も医学的に適切であり、費用対効果が高い、医薬品、および関連製品、治療法を同定する。

**モデリング**：定量的モデル手法は、フォーミュラリー変更が以下に及ぼす影響を推計するのに用いられる：(1)潜在的な健康成果；(2)その患者層での薬剤費と医療費の総額。費用と成果のモデル化の1つの利用法は、例えば、試験的な有効性データを、その保険医療機関に関連した、有用性、費用対効果結果に変換することである。モデルからの費用と成果への影響のデータは、フォーミュラリー変更による、健康と財政的な結果を予測するのに利用される。

以下 引用文献。

注 救済ルール

厚生労働科学研究費補助金（政策科学推進研究事業）

「医薬品・医療機器を対象とした社会経済評価ガイドライン策定のための

エキスパート・コンセンサス形成と提言に関する研究」

分担研究報告書

中国および台湾の医療システムにおける医薬品・医療機器の

経済評価導入にともなう問題点の調査に関する研究

分担研究者 柳沢振一郎 神戸大学都市安全研究センター都市安全医学研究分野 助手

#### 研究要旨

アジアの国々において、薬剤経済評価分析（PE）を積極的に医療政策に導入する新たな動向が急速に生じている。本年度は、中国および台湾における医療制度のなかで、医療技術評価としての経済評価分析は、どのように導入されようとしているのか調査を実施した。その結果、既存の医療制度への PE 導入の際、解決しなければならない多くの問題と限界が存在することが明らかになった。それらの問題点は、我が国の医療制度への PE 導入においても同様に存在すると推測され、それらを明確にし、議論していくことは PE ガイドラインの策定にきわめて有用であると考えられた。

#### A. 研究目的

アジアにおいて、医療の技術評価を応用した医療制度を取り入れようとする動きが、近年、盛んとなってきている。

例えば、中国においては、2006年2月に薬剤経済評価ガイドライン（PE ガイドライン）の第一ドラフトが完成しており、政府および他関係機関による評価の段階にある。

台湾においては、医療システムへの薬剤経済評価導入の決定までは至っていないが、第二次医療制度改革のなかで、アウトカム研究の重要性が議論され、学識者からの PE ガイドラインの推奨案が保健省に提出されている。

我々がこれから目指そうとしている医療経

済評価ガイドラインの策定において、先行している事例の分析は、より現実的な提言を行うためには極めて有用である。また、アジアの国々での事例は、アウトカム研究のデータ不足が共通した問題として存在しているため、そのための対応も有用であると考えられる。

そこで、本研究では、中国および台湾の医療システムにおける薬剤経済分析導入にともなう問題点の調査を中心とし、今後、日本での PE ガイドライン策定に際し、発生するであろう問題点の検討を行った。

#### B. 研究方法

アジアのみに関わらず PE ガイドラインの

策定には、関連学会が大きく関わっている。その一つである International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)は、世界各国の薬剤経済ガイドラインを収集・分析を行うなど、活発な研究活動を展開している国際学会である。

薬剤経済評価を含む医療経済評価分析は欧米を中心として学問的発展をしてきた背景もあり、アジアでの医療経済評価分析への取り組みは相対的に遅れているが、先行研究を活用できる利点がある。そのため、香港、台湾、中国、韓国などで、ISPORのLocal Chapter（地方部会）が設立され、アジア各国でのPEおよびアウトカム研究の中心的学会として活発な研究活動がなされている。

本研究は、中国および台湾のISPORに関する研究者の発表・質疑をとおして、医療システムへの経済評価分析導入にかかる問題点の収集を行い、その検討を行った。

（倫理面への配慮）

本研究については、医療経済評価の導入過程において発生する問題点を明確にすることが主題となるため、倫理的問題は生じない。

### C. 研究結果

中国においては、医療費の高騰が現在社会問題となっている。さらに、2005年12月の中国社会科学院による報告書によると、中国人の66%が医療保険に未加入である実態が示されており、医療制度への効果的な対策が必

要とされているのが現実である。

医療費高騰の問題には薬価高騰の問題も含まれており、中国政府は度重なる薬価の引き下げを実施してきたが、新製品の発売の影響を受け、思うような効果があげられていない。

このような状況の中で、中国では2006年2月にPEガイドラインの第一ドラフトが完成し、政府および他関係機関に配布された。現在のところ、ガイドラインに対する意見を広く収集している段階にある。PEガイドライン策定への最初の専門家会議が、2004年12月に実施されていることから、ドラフト完成までに14ヶ月を要している。今後、最終的な完成までには、さらに多くの時間が必要と目されており、現時点での最終案までの目標は2008年と設定されている。また、ガイドライン完成後の適応手段の一例としては、初期段階では任意的な適用を行うことで、一定の過渡期を設け、後に義務的導入に変更する方法も考えられている。

PEガイドラインは大きく3つのパートから形成されており、①市販前、②市販後、③伝統医療（漢方薬）を対象とするPEガイドラインとなっている。策定されたガイドラインは医薬品に適用することを目的としているため、医療機器等への応用は、現状では考慮されていない。

台湾では、現在、第二次医療改革が進んでいる。その中では、PEガイドラインの策定よりもシステムティックレビューやメタアナリ



シスといったアウトカム研究の優先順位が高く位置付けされている。したがって、PEの内容は現状では含まれていない。しかしながら、ISPOR 台湾部会からは、保健省に対し、以下の提案を行っている。その内容は、①すべての新しい医療技術に対して評価を行う際、重要となるのはそのプロセスであることから、それを執り行うための独立したセンターの設立、②今後5年以内に、新薬申請時でのPE報告書の義務化をめざし、その動機付けとなるような政策を打ち出す、③PEガイドラインの方法論に関する議論の場を政府主導で設置する、とした提案であり、医薬品のPEガイドラインが目標とされている。

医療機器に対してのガイドラインは、今回調査した中国および台湾では議論されていなかった。2006年3月に上海にて開催されたISPOR 2nd Asia-Pacific Conferenceにおけるアジア各国の研究者の基本的論調は、医薬品に関するPEガイドラインが優先され、医療機器に関しては今後取り組むといったものであった。このような現状の中で、ISPORの研究活動の結果として、「Medical Device & Diagnostics Outcomes Research: Issues & Good Research Practices」と題する研究成果の出版が予定されており、医療機器と医薬品の経済評価分析の違いについてなどの項目が網羅されている。現時点では詳細は不明であるが、目次等の構成についての情報を得ることが出来たので、資料1として添付した。

#### D. 考察

中国においては、現状においても国内のアウトカム研究のデータが少ないため、海外のデータを用いて承認がなされている。ガイドラインのドラフトにおいても海外で実施されたアウトカムデータの使用に関する項目が含まれており、適用の基準は不明であるが、海外データの利用は認められる方針である。また、評価分析では評価モデルによる分析が実際は多用されているが、ガイドラインでもモデル分析は利用可能とされており、実施可能性を高めている。

中国で現在議論されているガイドラインは、Cost/Effectiveness (C/E) 研究の質を向上させ、意思決定プロセスでのC/Eデータの信頼性と比較性を高める目的で準備されてきた。現状においても、薬剤費償還の決定に際しては、任意的ではあるが多くの製薬企業が経済評価分析の結果を提出している。したがって、このガイドラインは、経済評価分析のデータを統一したフォーマットに整理し、意思決定者の有用度を高める狙いがあることが容易に理解される。ガイドラインのこれからの研究課題としては、薬価への適応、エッセンシャルドラッグリストへの適応、OTC医薬品の管理への適応等への研究があげられている。中国の医療システムにおける医薬品の管理の政策として、経済評価分析の結果が今まで以上に重要な指標として位置づけられたと思われる。

る。

前述のとおり、中国におけるガイドラインは、第一ドラフトが完成したばかりであり、今後、アドバイスおよびコメントを受けながら完成を目指している。このように、ガイドライン完成までには、関係者との多くのコミュニケーションが必須である。また、ガイドラインに沿って、経済評価分析を実施する立場からは、利用可能なデータベースが必要となろう。さらに、分析結果を評価できるトレーニングも必要となろう。これらについても将来的には整備を予定している。

中国は比較的短時間で従来の医療システムに経済評価分析の結果を反映させる新システムへの転換を目指して進行中である。そのため、評価データを利用する側の教育および準備に十分な時間が取られない可能性も存在し、今後の課題と推測される。

一方、台湾においては、経済評価分析のガイドライン策定はなされておらず、段階的には日本と類似している。経済評価分析導入には以下の問題があるとされている。

それは、①薬剤経済学研究を促進させるためには、製薬業界に対して、どのようなインセンティブを持たせるか、②薬剤経済学研究実施時に生じる、他企業のクレームデータを、現状では不可能であるが、それを利用できるようにするのか、③費用効用分析の指標である Cost/QALY の値を、どこまで許容するのか、と言った問題である。製薬業界は、PE データ

を準備するには、現状に追加的な労力と費用が発生する。また PE データを新薬承認時必須とすると承認期間も現在よりも長期に及ぶ可能性が高い。また、審査側でも提出された PE 報告書を評価できる量にも限界があるであろう。これらの問題は、政府が医療システムへの政策として PE 導入を明確にし、解決への道筋を示しておくことが必要であると考えられる。それが実現すると、PE ガイドライン策定の段階は中国と同様に、前進していくと思われる。

医療機器を対象とした経済評価分析への取り組みは、今回の調査対象であった中国および台湾では見られなかった。しかし、前述のように、ISPOR の研究活動の成果として、医療機器の経済評価分析をも対象とした研究の方法論に関する書籍の出版が予定されている。医療機器は医薬品とは多くの点で異なっている。例えば、多くが診断上の技術である点、また改良が頻繁に行われる点等である。したがってこれらの違いをどのように捕らえるのか、その方法論は経済評価を行う上で重要である。我々の PE ガイドライン策定における議論に有用な資料となり得ると思われる。

## E. 結論

本研究では中国および台湾の医療システムにおける経済評価分析導入へ向けた現状を調査し、問題点を明らかにした。経済評価分析を PE ガイドライン策定により、医療システム

へ導入することを目標と考えると、明らかに中国が先行しており、台湾が準備段階ということが出来る。日本は、台湾と同段階であり、台湾と同様な問題点を抱えている。これらの問題を解決しておかないと PE ガイドラインが機能しない状況に陥る可能性も存在する。

中国ではコミュニケーションを通じ、PE ガイドラインの完成を目指し、台湾では PE ガイドラインに対する議論の場の設置を政府に提案している。このように、PE ガイドライン策定のような利害関係者間の調整は、関係者間でのコミュニケーションにより意見の収束を図ることが有用であろう。

日本においては、平成 17 年 9 月に ISPOR 日本部会が設立され、設立に当研究班メンバーによる積極的関与を行った。PE ガイドラインのコンセンサス形成には企業側の意見も重要となるため、情報交換の場として今後の活用が期待される。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

Yanagisawa S, Kamae I, Oderda GM, Otsuka M, Jorgenson J, Otsuka K, Briksnr D, Outcomes and Costs of Generic and Trade Ranitidine Use in the United States and Japan. ISPOR 2nd Asia-Pacific Conference, Shanghai, China, March 2006.

#### H. 知的所有権の取得状況の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし



**Medical Device & Diagnostics Outcomes Research:  
Issues & Good Research Practices  
THE BOOK**

ISPOR has launched an initiative to address methodological issues and good research practices when conducting outcomes research for medical devices and diagnostics. The product of this initiative is a book titled: **Medical Device & Diagnostics Outcomes Research: Issues & Good Research Practices (THE BOOK)**. THE BOOK will address issues related to current health technology assessment methodologies and recommend good outcomes research practices that are specifically "tailored" for fast-paced, medical device and diagnostics technology environment. This initiative is a joint project of the ISPOR US Medical Device & Diagnostics Council and the ISPOR European Medical Device & Diagnostics Council.

THE BOOK will consist of the following topics (**BOOK SECTIONS**):

- **Medical device & diagnostics outcomes research differentiation** [differentiating from other health care interventions (such as drugs)]
- **Evidence hierarchy** for medical devices and diagnostic procedures including the use of "real world" outcomes research information in coverage and reimbursement health care decisions
- **Clinical outcomes research** issues and good research practices related to medical device and diagnostic procedures outcomes research
- **Economic outcomes research** issues and good research practices related to medical device and diagnostic procedures outcomes research
- **Patient-reported outcomes research** issues and good research practices related to medical device and diagnostic procedures outcomes research

Each BOOK SECTION will be developed by a Section Working Group consisting of users, producers, and sponsors of medical device & diagnostics outcomes research information. These Section Working Group members will be from diverse backgrounds with at least 1 representative from academia, research organizations, government payers, private payers, and medical device and/or diagnostic industry.

Each BOOK SECTION may consist on one or more chapters authored by at least one member of the Working Group Section or all members of the Section Working Group.

## **Medical Device & Diagnostics Outcomes Research: Issues & Good Research Practices – RESEARCH DIFFERENTIATION SECTION DRAFT OUTLINE**

*This Section Working Group will identify key differences in medical device (both therapeutic and diagnostic use) compared to other health care interventions. In addition this Working Group will identify key issues in interpretation of this research in health care approval/acceptance, reimbursement and coverage decisions as compared to other health care interventions.*

The purpose of the section is to:

- 1) identify and clarify the differences in conducting research on medical devices and diagnostics used therapeutically as compared to conducting research on drugs
  - 2) identify differences in regulatory approval (safety/efficacy) and reimbursement (value) of medical devices and diagnostics among key countries
1. Difference in Conducting Medical Device and Diagnostics Research versus Drug Research
    - 1.1. Research question (early drug questions are to do with dose-response and applicability of animal models to humans and later questions are about outcomes. These take years to complete. Device research questions have been whether or not they do what the manufacturer proposes, i.e., pacemaker fires in response to lack of atrial stimuli.)
    - 1.2. Medical device trial design ethical issues
      - 1.2.1 Randomization (discuss designs such as cross-over for electronic devices, cost/subject, finality of study group)
      - 1.2.2 Blinding (discuss the impossibility in some kinds of therapy of blinding)
    - 1.3. Adverse events issues (drugs have drug-drug interaction, drug-metabolism issues whereas devices are usually inert but can have physical or electric issues)
    - 1.4. Device failure issues (device may not have adverse effects and have no warning of failure until needed—ICD example)
    - 1.5. Diagnostics trial design issues
      - 1.4.1 Are specificity and sensitivity sufficient to determine outcomes? Diagnostic devices have outcomes associated with speed to diagnosis and the impact of this on patient outcome and costs. Need work on the value of determining a diagnosis.)
    - 1.6. Drug-device combination
    - 1.7. Drug-diagnostic combination
    - 1.8. Research funding issues
  2. Economic modeling

- 2.1 Timing of costs versus benefit (including questions of discounting, also the lumpiness of future costs such as replacement vs. daily drug taking)
- 2.2 Front loading of development costs
- 2.3 Modeling the learning curve
  
3. The impact of time on device costs and outcomes (Life-cycle issues)
  - 3.1 Product development time (feature development vs. new molecules)
  - 3.2 Product upgrades
  
4. User skills (implanter/diagnostician vs drug prescriber)
  - 4.1. Clinical trial reproducibility
  - 4.2. User learning curve
  - 4.3. Clinical trial user skill versus real world user skill
  
5. Regulatory and Reimbursement environment
  - 5.1 Regulatory market access
    - 5.1.1. FDA drug vs device
    - 5.1.2. EC vs EMEA in Europe
  - 5.2. Health technology assessment
    - 5.2.1. Government agencies (timing and impact of decisions on market access)
    - 5.2.2. Non-governmental agencies (evolution of standards between drugs and devices)
  - 5.3. Reimbursement
    - 4.3.1. US Medicare and insurers
    - 4.3.2. European country-level processes (distinction between drugs and devices)

## Medical Device & Diagnostics Outcomes Research: Issues & Good Research Practices – EVIDENCE HIERARCHIES SECTION DRAFT OUTLINE

*This Section Working Group will identify key methods used for the different types of medical device and diagnostics, key methodological issues, and develop an evidence hierarchy for the different types of medical devices and diagnostics.*

- I. Introduction
    - A. Broad statement of problem
    - B. Role of evidence
    - C. Application of evidence throughout the spectrum of care
      - 1) Screening
      - 2) Monitoring
      - 3) Treatment
  - II. Background on trend towards evidence based decision making in medicine  
[We Must make sure this is not redundant with other sections]
  - III. Review of existing evidence hierarchies (this should be descriptive)
  - IV. Concerns about existing hierarchies
    - A. Existing hierarchies assume "efficacy is key decision variable" whereas real life decision making, "effectiveness" is or should be variable.
    - B. Not appropriate for all decisions
    - C. Diagnostic and devices are different
      - 1) The outcomes oriented / control group study design paradigm may not always be appropriate
      - 2) Operator dependent
      - 3) Incremental, iterative development
      - 4) Selection of endpoints. [Output is data/ information, as opposed to health outcomes]
  - V. Revised principles
    - A. Evidence must support decisions
      - 1) Different perspectives and needs
    - B. Study design must reflect multiple goals
      - 1) Decision Objective
      - 2) Rigor
        - (1) Alternative methods
          - (a) Control group type studies
            - (i) Primer on evaluation of merits of different strategies (RCTs, quasi experimental designs, etc)
            - (ii) Bias vs imprecision
          - (b) Other methods/ approaches
        - 3) Feasibility
      - 4) Level of certainty required to support decisions
        - (1) More on bias vs imprecision
- VI. New hierarchy (hierarchies) (multi-dimensional) (note: this new hierarchy should be appropriate for all real world decision making; point wrt devices is that it is even more important because traditional "efficacy" evidence is often not available or possible; here or somewhere, we need to make the

case that we are not compromising evidence standards, rather we are re-evaluating what the "gold (and less than gold) standard should be."

- A. Quality
  - B. Transferability
  - C. Patient outcomes
- VII. Using the new hierarchy in medical device and diagnostics research (is it research or decision making?)
- A. Technical proficiency of the "operator" (i.e. complicated procedures such as neurosurgery) Where are we dealing with the "learning curve" problem?
  - B. Effects of different types of material for implantables (metals, plastics, etc)
  - C. Attribution of effects on study outcomes
  - D. Capital equipment variables
  - E. Where are we dealing with the next generation problem?
- VIII. Conclusions



**Medical Device and Diagnostics Outcomes Research: Issues & Good Research Practices- CLINICAL OUTCOMES SECTION DRAFT OUTLINE**

*This Section Working Group will identify issues related to clinical outcomes research methods used in medical device and diagnostics outcomes research (such as extrapolation of surrogate end-points to outcomes or when is comparative evidence feasible and needed) and practical realities in conducting this research, as well as key issues with the interpretation of this research in health care approval/acceptance, reimbursement and coverage decisions.*

1. Clinical outcomes research is the ultimate marker for success in medical device development and application
2. Determination of clinically important differences versus statistically significant differences
3. Metrics for clinical outcomes studies
4. Surrogate & process measures
5. - Definition of surrogate/intermediate endpoints vs. final outcomes  
- FDA/EMA criteria for outcomes  
- Validation of surrogate outcomes  
- Examples from literature of successful use of surrogates e.g. HIV load in AIDs, BP for antihypertensives
6. Disease-specific tools for the condition being studied -
7. Effectiveness considerations in cost-effectiveness analysis to allow an intervention to compete for scarce healthcare dollars
8. Product Safety

## Medical Device & Diagnostics Outcomes Research: Issues & Good Research Practices – ECONOMIC EVALUATION SECTION DRAFT OUTLINE

*This Working Group will identify issues related to economic outcomes research methods used in medical device and diagnostics outcomes research such as cost measurement, Bayesian analysis, and practical realities in conducting this research, as well as key issues with the interpretation of this research in health care approval/acceptance, reimbursement and coverage decisions.*

Outline:

- I. Introduction to Economic Evaluation
  - A. What is economic evaluation
  - B. Types of economic evaluation
    1. Cost analysis
    2. Cost minimization
    3. Cost benefit
    4. Cost effectiveness
    5. Cost utility
- II. Approaches to Economic Evaluation
  - A. Timing of economic analysis and product development phases
    - a. Preclinical
    - b. Clinical
  - B. Economic hypothesis generation
    - a. Identifying value proposition for target audiences
    - b. Tying economic endpoint(s) to clinical endpoint(s)
  - C. Prospective research designs
    1. prospective primarily economic evaluation
    2. prospectively integrated with clinical trial
    3. Piggy-backed to clinical trial
  - D. Administrative databases
  - E. Literature based
    - a. Evidence requirements
    - b. Meta-analysis (there is not much around about economic meta-analysis, but is interesting)
  - F. Modeling
- III. Important Aspects of Economic Analysis
  - Types of costs
  - Cost measurement (cost versus charge data)
    - A. Collecting costs
      1. trials
      2. databases
      3. standard schedules, 3<sup>rd</sup> party issued, not calculated
      4. in house
      5. literature
    - B. Outcomes and effectiveness metrics
      1. clinical measurements

2. patient reported outcomes
  - a) quality of life
  - b) satisfaction
  - c) value of information
- IV. Practical considerations for device and diagnostic analysis
  - A. Goal of analysis
    1. FDA Submissions: 510(k) versus PMA
    2. HTA requirements for national and local coverage decisions
  - B. Reimbursement issues
    1. Reimbursement process: coverage, coding, and payment
    2. Payer criteria for evidence review
    3. Payer-focused resource utilization data
    4. HTA requirements for national and local coverage decisions
- V. Some other issues
  - A. Interpretation of results across different settings
    1. Populations
    2. Countries
    3. Patient Groups (how does this differ from populations?)
    4. Insurance settings
  - B. Quality requirements from different decision makers
  - C. Considerations based on types of products and role in care
    1. complementary vs substitute
    2. physician driven versus larger
  - D. Advanced methodological approaches
    1. Bayesian analysis
    2. Advanced topics in modeling (redundant with main title, we should specify here, e.g. Monte Carlo simulations etc.)
    3. Value of information analysis
    4. Others??
      - a) Discrete event simulation?
      - b) Multi-parameter evidence synthesis
  - E. Future directions

## **Medical Device & Diagnostics Outcomes Research: Issues & Good Research Practices – PATIENT REPORTED OUTCOMES**

*This Section Working Group will identify issues related to patient reported outcomes research methods (including quality of life, preference-based assessment) used in medical device and diagnostics outcomes research and practical realities in conducting this research, as well as key issues with the interpretation of this research in health care approval/acceptance, reimbursement and coverage decisions.*

*reimbursement and coverage decisions.*

### **Section Outline:**

#### **Chapter I. Introduction to PROs**

- a. Definition/types of PROs
  1. Functional Status
  2. Health-related quality of life
  3. Utility/preference measures
  4. Symptoms/well-being
  5. Treatment satisfaction
- b. Historical Use and Perspective
- c. PROs in Clinical Research
  1. Study design
  2. Instrument selection/measurement approach
  3. Practical considerations
  4. Analytic issues
  5. Interpretation
- d. Value and Application of PROs
  1. Demonstrate patient benefits
  2. Corroborate other study endpoints
  3. Qualification of prolonged survival (e.g., QALY)
  4. Differentiate between products w/similar efficacy
  5. Regulatory interest in PRO applications
  6. FDA Guidance (expected February, 2006)

#### **Chapter II. PROs in Medical Device Research**

- a. Medical device research
  1. Types of medical devices
    - i. Class I-III
    - ii. Diagnostic versus therapeutic
    - iii. Benefit: lifestyle versus palliative versus curative
    - iv. Implantable versus other (e.g., permanent stent versus radiofrequency ablation)
    - v. Drug-device combinations