

11. Tani, K.; Ozawa, M., Investigation of chromatographic properties of titania. I. On retention behavior of hydroxyl and other substituent aliphatic carboxylic acids: comparison with zirconia. *J. Liq. Chrom. & Rel. Technol.* **1999**, *22*, (6), 843-856.
12. Sugiyama, N.; Masuda, T.; Shinoda, K.; Nakamura, A.; Tomita, M.; Ishihama, Y., Phosphopeptide enrichment by aliphatic hydroxy acid-modified metal oxide chromatography for nano-LC-MS/MS in proteomics applications. *Mol Cell Proteomics* **2007**, *6*, (6), 1103-9.
13. Imami, K.; Sugiyama, N.; Kyono, Y.; Tomita, M.; Ishihama, Y., Automated Phosphoproteome Analysis for Cultured Cancer Cells by Two-Dimensional NanoLC-MS Using a Calcined Titania/C18 Biphasic Column. *Anal Sci* **2008**, *24*, (1), 161-6.
14. Bodenmiller, B.; Mueller, L. N.; Mueller, M.; Domon, B.; Aebersold, R., Reproducible isolation of distinct, overlapping segments of the phosphoproteome. *Nat Methods* **2007**, *4*, (3), 231-7.
15. Kyono, Y.; Sugiyama, N.; Imami, K.; Tomita, M.; Ishihama, Y., Successive and selective release of phosphorylated peptides captured by hydroxy acid-modified metal oxide chromatography. *J. Proteome Res.*, in press.
16. Sugiyama, N.; Nakagami, H.; Mochida, K.; Daudi, A.; Tomita, M.; Shirasu, K.; Ishihama, Y., Large-scale phosphorylation mapping reveals the extent of tyrosine phosphorylation in Arabidopsis. *Mol Syst Biol* **2008**, *4*, 193.
17. Manning, G.; Whyte, D. B.; Martinez, R.; Hunter, T.; Sudarsanam, S., The protein kinase complement of the human genome. *Science* **2002**, *298*, (5600), 1912-34.
18. Olsen, J. V.; Blagoev, B.; Gnadt, F.; Macek, B.; Kumar, C.; Mortensen, P.; Mann, M., Global, in vivo, and site-specific phosphorylation dynamics in signaling networks. *Cell* **2006**, *127*, (3), 635-48.

◆略歴◆ 石濱 泰 (Yasushi ISHIHAMA)

慶應義塾大学先端生命科学研究所 准教授。1992年京大工・修士課程修了、エーザイ(株)入社、1998年京大薬博士号取得、2001年南デンマーク大学留学、2004年慶應義塾大学先端生命科学研究所助教授(非常勤)兼任、2005年エーザイ(株)主幹研究員、2006年4月より現職。2006年10月より科学技術振興機構さきがけ研究者を兼任。

◆略歴◆ 杉山 直幸 (Naoyuki SUGIYAMA)

ヒューマン・メタボローム・テクノロジーズ(株) 研究員。2003年東大理・博士課程終了、科学技術振興機構 CREST ポスドク研究員、2004年1月より現職。
2007年より慶應義塾大学 SFC 研究所上席所員(訪問)兼任。

医療経済

サマリー

医療改革の流れの中で癌医療に携わる臨床医も医療経済への基本的な理解をもつことが重要になってきた。本項では経済学のアプローチによる医療研究の目的を導入したうえで、医療サービスの経済評価としての費用効果分析を簡単に解説し、わが国での乳癌医療の経済評価の近年の事例を紹介する。



日本経済の成長率を上回る国民医療費の増大が続く中で、医療費適正化が医療行政の目標の1つとして掲げられ医療費の伸びの抑制が図られてきている。こうした文脈のもとで進んでいる医療改革は、癌医療にかかる大きな費用の負担のあり方に影響を及ぼし、癌専門医の日常臨床の場にまでさまざまなかたちで影を落としている。同時に、国民に医療サービスを提供するために限りある医療費をどのように使っていったらよいのかという医療改革の大きな課題に対して、経済学のアプローチによる医療研究の担う役割が期待されている。本書の読者である癌専門医あるいは研修医・学生の方々にとっても癌医療のあり方を考えるうえで医療経済への基本的な理解をもつことが重要になってきたといえよう。

しかし、医師にとって経済は比較的近いものでもともと想像されるので、本項では、「背景」で「医療経済学入門」として、経済学のアプローチの基本を紹介したうえで、医療サービスの経済評価の結果の解釈の仕方を中心に簡単な解説を行う。【現状】では、これを踏まえたかたちで乳癌医療の経済評価の近年の事例を紹介

する。さらに【問題点】では、乳癌医療の経済評価を活かす制度をめぐる問題点を簡単に論じ、最後に【展望】では、経済学の観点から医師の役割などを論じてまとめる。

医療経済学入門

1. 医療費適正化と経済学

医療費適正化という文脈のもとで経済学のアプローチによる医療研究の担う役割が期待されている理由としては、医学が主として病気や健康を扱う学問であるように、経済学が主として金銭や景気を扱う学問であるためであると理解されることが多い。医療費とはすなわち金銭であり、経済学の出番となるのだという解釈である。これは、経済学が社会科学として社会現象の解明を図る際に、物やサービスの生産や取り引きに着目することが多く、生産や取り引きの裏面には、自給自足や物々交換がほとんど行われない現代社会では、ほとんどの場合金銭の流れが伴うという事実のためであろうと思われる。しかしこの解釈は、誤りではないものの、捉え直すことができるものである。

経済学は一般に、「さまざまな有用な商品を生産するために、社会がどのように稀少性のある資源を使い、異なる集団の間にそれらの商品を配分するかについての研究である」と定義される。したがって、われわれの文脈では、経済学の医療への応用とは、さまざまな医療サービスを提供するために、社会が限りある国民医療費を使い、さまざまな病気の患者に有効な医療サービスをいかに受けてもらうかについての研究であると解することができる。つまり、物やサービスの流れに焦点を合わせれば、無尽蔵ではない医療費を使って医療が国民に行き渡るようにするためにはどうしたらよいのかということが

問題であるからこそ、経済学の出番となるのであるとも解釈できる。このように捉え直すと、医療すなわち人の命の問題を金銭の問題と結びつけようとするときに抱かれやすい直感的な倫理性への懸念を整理して考えることにも役立つ。

2. 医療サービスの経済評価

医療経済学とは、医療を対象とした経済学の応用分野であり、経済学の幅広い理論と多種多様な分析手法の応用が考えられる研究領域であるが、実践的には、新薬の導入や効能追加といった新しい医療の導入に関して費用効果分析、費用効用分析、費用便益分析などの分析手法を用いた医療サービスの経済評価というスタイルの研究が多く行われてきている。また、費用効用分析は費用効果分析の中の1つのタイプと分類されることもある。これらの中では、広義の費用効果分析が比較的広く使われてきている。こうした研究報告は癌関連の学術誌にも掲載されることが多いので、以下ではこの費用効果分析(費用効用分析)の結果の解釈の仕方を簡単に解説する。

3. 費用効果分析(費用効用分析)のエンドポイント

費用効果分析とは文字どおり費用と効果を同時に分析する手法である。癌専門医にとっては、効果を分析する臨床試験の分析手法はなじみがあると思われる。ここでは、臨床試験との比較からスタートして、費用効果分析の結果の読み方の基本を説明していく。

単純な新薬の臨床試験では、ある病態の患者を集め、偏りがないように2群に分け、各群に対して既存の薬物療法と新薬を使う薬物療法を施し、それぞれ効果を測定し、両群の効果の差をとって、今後同様の病態の患者に新薬を使うことの可否が判断される。つまり、

$$\text{増分効果} = \text{効果}_{\text{新薬}} - \text{効果}_{\text{既存薬}}$$

が結果のエンドポイントであり、増分効果が、正であれば新薬が医療に導入されるべきであり、負であれば導入されるべきではないと判断されることになる。

費用効果分析での効果の分析でも、臨床試験の場合と同じように増分効果が求められる。また同様に費用の分析でも、既存の薬物療法に伴う費用と新薬を使う薬物療法に伴う費用を測定し、両群の費用の差がとられる。つ

まり、

$$\text{増分費用} = \text{費用}_{\text{新薬}} - \text{費用}_{\text{既存薬}}$$

である。この増分費用が、正であれば新薬を使うと費用がかさむことになり、負であれば安上がりになることになる。ただし、効果の大小を無視して増分費用の符号のみから導入の可否を判断することはできない。

費用効果分析では、費用と効果を同時に評価するために、さらに増分効果と増分費用の比をとって結果としてまとめられる。これは増分費用効果比(incremental cost-effectiveness ratio; ICER)と呼ばれる。つまり、

$$\text{増分費用効果比} = \frac{\text{増分費用}}{\text{増分効果}} = \frac{\text{費用}_{\text{新薬}} - \text{費用}_{\text{既存薬}}}{\text{効果}_{\text{新薬}} - \text{効果}_{\text{既存薬}}}$$

であり、これが費用効果分析のプライマリー・エンドポイントともいうことができる指標である。

4. 増分効果、増分費用、増分費用効果比の意義

ここで、これらの増分効果、増分費用、増分費用効果比をみてどのような判断を下すことができるのかということが問題になるが、まず図1をみていただきたい。

これは、費用効果平面と呼ばれる図で、増分効果と増分費用をプロットすることができる二次元の平面である。ここでは例として第IV象限に☆印が示してある。これは「増分効果が正で新薬の効果が既存薬を上回っている」ということであり、臨床試験、すなわち効果の分析のみの結果からはこの新薬は医療に導入されるべきであると判断されるであろう。一方で、「増分費用は負で新

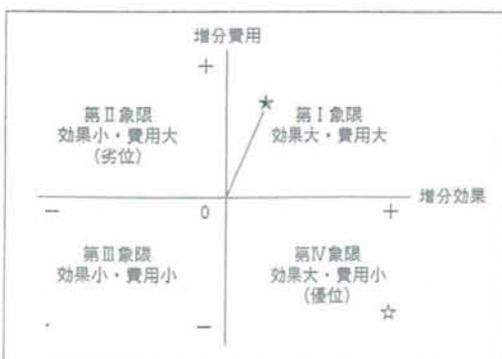


図1 費用効果平面

薬を使うほうが安上がりになる」ということでもあり、費用の分析のみの結果からも、国民のかかるさまざまな病気の治療を限りある医療費で負担しなければならぬという前提に立てば、節約された医療費を他に回すことができるなどとも考えられ、新薬を導入するべきではないかと示唆されるであろう。このように考えてくると、増分効果と増分費用が第Ⅳ象限にプロットされるような結果が得られた場合は、費用と効果を同時に評価した結果として新薬が導入されるべきであるという判断が得られる。このような場合に新薬は既存薬に対して優位であると表現される。

次に、増分効果と増分費用が第Ⅱ象限にプロットされるような結果が得られた場合について考えてみよう。この場合は、新薬では「既存薬を上回るような効果は得られないうえに費用もかさむ」ということになる。費用効果分析の結果として費用と効果の両面から新薬を導入するべきではないという判断が得られる。このような場合に新薬は既存薬に対して劣位であると表現される。

これらのように優位あるいは劣位の結果が得られた場合には、費用効果分析の結果について増分費用と増分効果の符号を考慮するだけで導入の可否の判断を下すことができる。しかし、第Ⅰ象限や第Ⅲ象限にプロットされるような結果が得られた場合には増分費用と増分効果の符号を考慮するだけでは判断を下すことができない。

実は、われわれが考えてきている新薬の導入の可否を検討する文脈では、図1に★印で示したように第Ⅰ象限に結果がプロットされる。つまり、新薬の「効果は大きい(増分効果正)が費用はかさむ(増分費用正)」ときに、これを導入するべきか否かを考えなければならない場合が多い。効果が大きいのに新薬の普及を控えるという選択が考慮される理由は、多種多様な新薬すべてを普及させる費用を負担することは難しく、小さな費用で大きな効果が得られる新薬を選び出して優先すべきではないのであろうかとか、費用がかさむ新薬を普及させると、保健医療システムの中でめぐりめぐって医療費が回ってこないために、効果が大きく安上がりな治療があるのに受けることができない患者が生じてしまわないであろうかというような懸念などを考えることができるであろう。こうした場合の結果の解釈は、増分費用効果比の大きさ、つまり原点0と★印を結んだ線分の傾きの大きさによる

ことになる。

図1をみれば容易に想像がつくように、この傾きは費用と効果の測定単位に依存して変わるものである。しかし、費用効果分析では費用の測定単位には金銭、つまり円、効果の測定単位には生存の延長年数、つまり年が広く用いられている。さらに後者に関しては生存期間の生活の質の調整を加えて測定したほうが望ましいとされており、質調整生存年(quality-adjusted life-years; QALYs)という単位で延長年数が測られることがある。QALYsとは、完全な健康状態に「1」、死亡状態に「0」、病気によって生活の質が損なわれた状態に「1よりも小さい」ウエイトを付けて生存の延長年数に生活の質の低下を加味するもので、図2の網掛け部の面積として示すことができる概念である。このとき使われるウエイトは特定の健康状態で過ごす生活に対する個人や社会の好みに応じて決められるものであり、こうした好みは経済学では効用とも呼ばれる。このために生活の質の調整を加えずに効果の測定を行った経済評価を狭義の費用効果分析とし、生活の質の調整を加えて測定を行ったものを費用効用分析として区別することができる。

このように円と年という測定単位が用いられると、線分の傾き、すなわち増分費用効果比は、新薬を使って「1人の生存を1年(QALYsで測られた場合は完全な健康で過ごす1年換算)延ばすためには何円これまで以上に支払わなければならないのか」を表したものとして解釈することができる。この値の評価の仕方は人によってさまざまであろう。この新薬を待ち望んでいた患者、他の

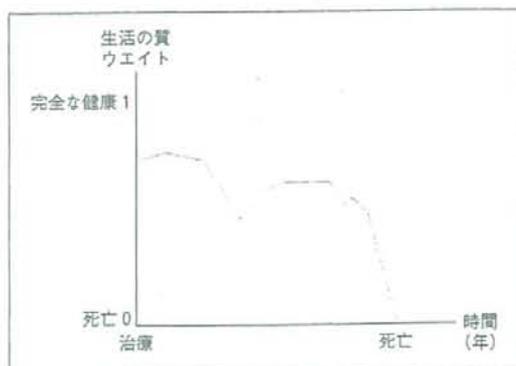


図2 QALYsの概念

病気の患者、健康な人などの中には、喜んで支払いたいと思う者もいれば、とても支払う気持ちになれないと思う者もいるであろう。しかし、費用効果分析の結果の解釈の仕方としては、社会が新薬や新しい治療法の医療への導入によって1人の生存を1年延ばすために追加的にいくらまで支払う意思があるのかという基準を立てて、増分費用効果比と比較することによって、新薬の導入の可否が判断される。この基準の値については、諸国の社会のあり様によって異なるが、わが国では、600万円程度であろうという報告がある。先進諸国での研究報告事例や医療行政上の判断もほぼ同じような値が基準とされてきているが、必ずしも明確に定まっているわけではない。

結果の解釈としては600万円程度を目安として、増分費用効果比が下回った場合は新薬を使った薬物療法は費用対効果に優れ医療費の使い方として効率性が高く医療に導入するべきだと示唆されると解され、逆に上回った場合は費用対効果の観点からは導入されるべきだと示唆されないと解される。

最後にⅢ象限に結果がプロットされる、つまり「効果は小さい(増分効果負)が費用は安上がり(増分費用負)」という場合に関しては、既存薬の効果のほうが優れているのにその使用を控えるべきであるというような判断は現実的にありえないというような理由から、結果の解釈の仕方にはコンセンサスがない。このような結果が意義をもつと考えられるのは、たとえば集団検診でのスクリーニング方法を決めるために費用効果分析を行った場合などであろう。

5. 注視点

費用効果分析の結果として得られた増分効果、増分費用、増分費用効果比を上述のように解釈して新薬や機能追加の可否を判断することができるのは、そのような判断を正当化するために経済学の理論基盤から要請される正しいやり方で分析が行われていることが前提である。この前提を確認するためには、理論と方法論の正しい理解に基づいて分析全体の批判的吟味を行って個別の報告の質を評価することが必須である。たとえば、ここまでの簡単な説明では費用の測定は単純に医療費を合計することのように解されるかもしれないが、本来は医療制度

によって規定された金銭の流れの合計ではなく、対象となる医療を提供するために社会全体のあらゆる個人や組織が割いた全資源の最大価値という意味での社会的機会費用を測ってはじめて判断を下すことが正当化できるのである。したがって、近似として医療費の合計をとることに伴う問題を理解したうえで判断を下すことが重要である。この他にも留意しなければならないポイントはいくつもあるが、入門からさらに一步踏み込もうという方には、末尾の文献欄に成書等を示す。

わが国での乳癌医療の経済評価の近年の事例を表1にまとめた。高額な遺伝子検査である21-gene RT-PCRの導入、薬価のきわめて高いトラスツマブの術後補助療法への適応拡大、ジェネリック医薬品が利用できるタモキシフェンに代えて薬価が高額なアロマターゼ阻害薬のレトロゾールの使用など、「効果は大きい(増分効果正)が費用はかさむ(増分費用正)」と予想される文脈で、評価が行われてきている。これら3つの事例では、いずれも新しい医療を導入するべきであるという結論が得られている。

わが国では、表1に挙げた事例以外にも乳癌検診プログラムなどを対象とした経済評価の報告例があるが、それらは方法的に問題をはらんでいると考えられるので、表1からは除外した。

このように費用効果分析は社会や保健医療システム全体のレベルで新しい医療を導入するべきか否かという判断に資するものである。しかし、わが国では新薬や新しい医療技術の導入の可否に関して、その増分費用効果比を考慮に入れて判断する制度にはなっていない。この点に関して諸外国をみると、イギリス、オーストラリア、カナダの一部の州などでは、新薬や機能追加時に、承認や保険適用、また公的に提供される医療の中での使用の推奨などに関する政策決定が、費用効果分析の結果を取り入れて行われている。たとえばイギリスでは、NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)と

表1 わが国での乳癌医療の経済評価の近年の事例

著者	論文題目	発表学術誌	評価内容
Kondo, et al (2007) ¹⁾	Economic evaluation of 21-gene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay in lymph-node-negative, estrogen-receptor-positive, early-stage breast cancer in Japan.	Breast Cancer Res Treat [Epub]	リンパ節転移陰性ホルモン感受性乳癌の術後化学療法の使用決定に21-gene RT-PCR検査を導入することは費用対効果に優れる(ICER: 124~300万円/QALY)。
Shiroiwa, et al (2007) ²⁾	The model-based cost-effectiveness analysis of 1-year adjuvant trastuzumab treatment; Based on 2-year follow-up HERA trial data.	Breast Cancer Res Treat 109: 559-566	Her2陽性乳癌の術後補助療法でのトラスツズマブ使用を導入することは費用対効果に優れる(ICER: 220~330万円/年)。
Okubo, et al (2005) ³⁾	Cost-effectiveness of letrozole versus tamoxifen as first-line hormonal therapy in treating postmenopausal women with advanced breast cancer in Japan.	Gan To Kagaku Ryoho 32: 351-363	閉経後ホルモン感受性転移・再発乳癌の一次治療でタモキシフェンに代えてレトロゾール使用を導入することは費用対効果に優れる(ICER: 55万円/年)。

ICER: incremental cost-effectiveness ratio(増分費用効果比)

いう公的機関が、新しい医療の有効性に加えて費用対効果も鑑みて、その導入の可否を勧告している。同様な機関はフランスやドイツでも設立されている。したがって、医療経済学の立場からは、わが国でこのような社会的な意思決定のルールづくりが進んでいないことは問題であると考えられる。

本項をここまで読み進めていただいた読者の方々の中には次のような2つの感想をおもになる方もいるのではないかと想像する。これらを簡単に論じることで結びとしたい。

まず、「600万円という基準がピンとこない」という感想である。この値は国民の平均的な価値判断を推定したものである。しかし、すでに触れたように癌患者に対して癌の新薬の価値を尋ねれば600万円よりもずっと大きな値が得られるであろう。患者の気持ちのわかる癌専門医なら同様に大きな値を思い浮かべるであろう。実際、米国の癌専門医に増分費用効果比の判断基準値を聞いたある研究では、広く使われている5万ドル(≒600万円)に対して30万ドルという結果が得られたと報告されている。しかし、費用のかさむ新しい医療が次々と生み出される中で、患者と医師が一緒になって請求書を無制限に医療保険につけ直し続けられれば、国民全体から集めた保険

料では支払いきれなくなってしまうであろう。この悪循環を断ち切るために医療経済学の立場からは、患者ではなく医師のほうが専門家として、眼前の患者の背後にいる別の患者や、いつ病気になるかわからない健康者たちも抱えている医療の安定的な提供への願いを考慮に入れて、請求書の内容を厳選する判断を下すことが、医師の社会的な役割の1つだと期待されるわけである。医師は確かに眼前の1人の患者の立場に立って医療を行うべきではあるが、同時に広く国民から集めた国民医療費を使って医療を提供する限りにおいては、社会的な立場から最適な医療を考えることも期待されるのである。

もう1つは、「医療費適正化というきわめて複雑で多様な側面をもつ問題を考えるうえで、新しい医療の導入の増分費用効果比をみているだけで解決につながるのか？」という感想である。確かに本項で解説した費用効果分析は新しい医療の導入の効率性のみを検討するものである。しかし、最初に触れたように「さまざまな医療サービスを提供するために、社会が限りある国民医療費を使い、さまざまな病気の患者に有効な医療サービスをいかに受けてもらうかについての研究」としての経済学の医療への応用には、本項で主に解説してきた医療サービスの経済評価を超えた広がりがある。こうした点に関心をもたれる方には、以下に示す成書等に当たられることお勧めする。

(近藤正英)

文献

- 1) Kondo M, Hoshi SL, Ishiguro H, et al : Economic evaluation of 21-gene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay in lymph-node-negative, estrogen-receptor-positive, early-stage breast cancer in Japan. *Breast Cancer Res Treat* 2007 Dec 13 [Epub ahead of print]
- 2) Shiroya T, Fukuda T, Shimozuma K, et al : The model-based cost-effectiveness analysis of 1-year adjuvant trastuzumab treatment ; Based on 2-year follow-up HERA trial data. *Breast Cancer Res Treat* 109 : 559-566, 2008
- 3) Okubo I, Kondo M, Toi M, et al : Cost-effectiveness of letrozole versus tamoxifen as first-line hormonal therapy in treating postmenopausal women with advanced breast cancer in Japan. *Gan To Kagaku Ryoho* 32 : 351-363, 2005
- 4) Kondo M, Toi M : Cost-effective treatment options in first-line therapy for advanced breast cancer in Japan. *Expert Rev Anticancer Ther* 6 : 197-204, 2006
- 5) Gold M, Siegel J, Russell L, et al [池上直巳, 池田俊也, 土屋有紀 監訳] : 医療の経済評価. 東京, 医学書院, 1999
- 6) Drummond M, O'Brien B, Stoddart G, et al [久繁哲徳, 岡 敏弘 監訳] : 保健医療の経済的評価-その方法と適用-. 東京, じほう, 2003
- 7) 池上直巳, 西村周三 編著 : 医療技術・医薬品. 東京, 勁草書房, 2005
- 8) マックベイク B, クマラナヤケ L, ノルマンド C [大日康史, 近藤正英 訳] : 国際的視点から学ぶ医療経済学入門. 東京, 東京大学出版会, 2004
- 9) サムエルソン P, ノードハウス W [都留重人 訳] : サムエルソン経済学. 東京, 岩波書店, 1992

阿部 元	滋賀医科大学乳腺・一般外科講師
石黒 洋	京都大学医学部附属病院外来化学療法部講師
稲本 俊	北野病院乳腺外科部長
上野貴之	京都大学大学院医学研究科乳腺外科学
金尾昌太郎	京都大学大学院医学研究科核医学画像診断学講座
木村得尚	広島市立広島市民病院形成外科部長
近藤正英	筑波大学大学院人間総合科学研究科保健医療政策学分野講師／ 東京都立駒込病院臨床試験科
佐邊壽孝	大阪バイオサイエンス研究所分子生物学部門研究部長
杉江知治	京都大学大学院医学研究科乳腺外科学
鈴木茂彦	京都大学大学院医学研究科臨床医学系感覚運動系外科学講座 形成外科学分野教授
高田正泰	京都大学大学院医学研究科乳腺外科学
竹内 恵	京都大学大学院医学研究科乳腺外科学
田中文恵	福井赤十字病院外科部長
戸井雅和	京都大学大学院医学研究科乳腺外科学教授
平岡真寛	京都大学大学院医学研究科放射線腫瘍学・画像応用治療学教授
平野真理子	大阪バイオサイエンス研究所分子生物学部門
富士森英之	京都大学大学院医学研究科臨床医学系感覚運動系外科学講座 形成外科学分野
堀 泰祐	滋賀県立成人病センター緩和ケア科主任部長
三上芳喜	京都大学大学院医学研究科病理診断学准教授
光森通英	京都大学大学院医学研究科放射線腫瘍学・画像応用治療学講師
身原弘哉	広島市立広島市民病院形成外科副部長
山内智香子	京都大学大学院医学研究科放射線腫瘍学・画像応用治療学
山城大泰	京都大学大学院医学研究科乳腺外科学
吉川清次	ダナファーバー癌研究所メディカルオンコロジー
芳林浩史	京都大学大学院医学研究科乳腺外科学

(以上, 50音順)

JAPANESE JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

日本公衆衛生雑誌

第55巻・第10号 特別附録 平成20年10月

第67回日本公衆衛生学会総会抄録集

福 岡

日本公衛誌
Jpn J Public Health

日本公衆衛生学会
Japanese Society of Public Health

10

特別附録

乳癌高リスク者によるホルモン療法剤予防内服のバジェット・インパクト

○近藤 正英¹⁾、星 淑玲¹⁾、戸井 雅和²⁾

筑波大学大学院 人間総合科学研究科 保健医療政策学分野¹⁾、東京都立駒込病院 臨床試験科²⁾、京都大学付属病院 外科 (乳腺外科)¹⁾

【目的】我々は、乳癌高リスク者によるホルモン療法剤予防内服の費用効果分析を行い、異型過形成及び上皮内小葉癌の既往者では、予防内服は費用節約的あるいは費用対効果に優れるという結果を示し、閉経前ではタモキシフェン、閉経後ではラロキシフェンの使用が資源の効率的な使用につながる可能性があると発表してきた(第65, 66回日本公衆衛生学会総会及び論文投稿中)。本研究では、この経済モデルを用いて予防内服がわが国で導入された場合のバジェット・インパクトを推定する。【方法】乳がん検診等における異型過形成と上皮内小葉癌の全国年間発見数および予防内服率を経済モデルに当てはめる。【結果】異型過形成の全国年間発見数は、マンモグラフィ検診受診者数270万人(平成18年度地域保健・老人保健事業報告及び2006年人間ドックの現況)、要精検率5%(日本対がん協会)、異型過形成診断率6%(日本放射線技術学会東北部会誌2003 12:65-7)ただしこれは石灰化によるものに関するデータであり要精検のうち石灰化は25%(日本乳癌検診学会誌1997 6(1):43-50)を鑑みると、約2千-8千例。上皮内小葉癌は、年間乳がん罹患数4万(がんの統計'07)、上皮内小葉癌診断率0.3%(全国乳がん患者登録調査報告-確定版-第34号)から、約120例。症例の年齢分布を40歳まで8%、40歳から55歳で閉経前26%、40歳から55歳で閉経後10%、55歳以上は56%(全国乳がん患者登録調査報告-確定版-第34号)、予防内服率を43%(日本医事新報1998No.3865:43-7)、直接医療費の70%をバジェット・インパクトとすると、1年目0.7~2.6億円、2年目0.9~3.3億円、3年目1.0~3.9億円、4年目1.2~4.3億円、5年目1.3~4.8億円、6年目1.2~4.5億円、7年目1.1~4.0億円、8年目0.9~3.4億円、9年目0.8~2.8億円、10年目0.7~2.4億円、11年目0.5~1.9億円、12年目0.4~1.4億円、13年目2.7~10.3億円、14年目8.0~30.3億円、15年目9.7~36.7億円と推定された。【考察】バジェット・インパクトは予防内服の費用が前面に出る数年間は増であるが、13年目以降には減となる。累積でも14年目以降には減になる。乳癌罹患増とマンモグラフィ検診の普及を考慮に入れると推計値は過小になっている可能性がある。乳癌高リスク者によるホルモン療法剤予防内服は医療費適正化にも寄与できることが示唆され、わが国での臨床試験の実施が期待される。

Economic evaluation of 21-gene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay in lymph-node-negative, estrogen-receptor-positive, early-stage breast cancer in Japan

Masahide Kondo · Shu Ling Hoshi ·
Hiroshi Ishiguro · Hiroshi Yoshibayashi ·
Masakazu Toi

Received: 27 November 2007 / Accepted: 27 November 2007 / Published online: 13 December 2007
© Springer Science+Business Media, LLC. 2007

Abstract The 21-gene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay with a patented algorithm is validated as a good predictor of prognosis and potential benefit from adjuvant chemotherapy for lymph-node-negative, estrogen-receptor-positive, early-stage breast cancer, while its high cost raises concern about how to finance it. Cost-effectiveness analysis comparing prevalent National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guideline/St Gallen recommendation-guided treatment with the assay-guided treatment is carried out with budget impact estimation in the context of Japan's health care system. Incremental cost-effectiveness ratios are estimated as 2,997,495 ¥/QALY (26,065 US\$/QALY) in the comparison between NCCN guided-treatment vs. the assay-guided treatment, and as 1,239,055 ¥/QALY (10,774 US\$/QALY) in the comparison between St Gallen

guided-treatment vs. the assay-guided treatment. Budget impact is estimated as ¥2,638 million (US\$23 million) to ¥3,225 million (US\$28 million) per year. The routine use of the assay is indicated as cost-effective. And the budget impact could be judged as within fundable level.

Keywords Breast cancer · Budget impact · Cost-effectiveness · Gene diagnosis · 21-gene signature · Tailor-made medicine

Introduction

In recent years, the medical profession as well as the general public have become to have high hopes for the future of "tailor-made medicine", which means individualised treatment according to each patient's pathology, especially using gene diagnoses or biomarkers [1]. And this is the case with cancer care in Japan, as well [2].

Regarding breast cancer care, the role of adjuvant chemotherapy for lymph-node-negative, estrogen-receptor-positive, early-stage breast cancer (LN-, ER+, ESBC) in order to prevent or delay distant recurrence after primary surgery has been debated [3–6], while the use of hormonal therapy with tamoxifen or aromatase inhibitors in those cases is established by several large randomised clinical trials [7, 8]. Efforts to aggregate available evidences have been made in order to best guide the clinical decision of whether to add chemotherapy or not, which result in the development of consensus guidelines, such as National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guideline [9, 10] or St Gallen recommendation [5]. These guidelines evaluate patient's risk of recurrence based on factors such as age, tumour size and histology, and then suggest the indication for adjuvant chemotherapy to higher risk patients

M. Kondo (✉)

Department of Health Care Policy and Management, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennoudai, Tsukuba, Ibaraki 305-8577, Japan
e-mail: mkondo@md.tsukuba.ac.jp

M. Kondo

Clinical Research Division, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Disease Center, Komagome Hospital, Tokyo, Japan

S. L. Hoshi

Doctoral Program in Human-Care Sciences, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki, Japan

H. Ishiguro

Department of Translational Clinical Oncology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

H. Yoshibayashi · M. Toi

Department of Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

based on a judgement that the benefit of survival from chemotherapy outweighs the disbenefit of adverse effects and medical risks [11]. However, the risk classification which underlies this judgement has been considered as not certain nor specific enough, so that it leaves a room for the development of a more accurate and individualised predictor of the risk of recurrence.

A multigene assay of resected breast cancer tumour tissue was implemented in order to realise more informed and individualised decision for adjuvant chemotherapy indication, which resulted in the development of the 21-gene reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) assay with a patented algorithm (Oncotype DX[®] Breast Cancer Assay). It gives an individual case of LN-, ER+, ESBC Recurrence Score (RS) that represents individualised risk of recurrence. The accuracy of RS as criteria in assessing the risk of recurrence was validated by a prospective study of historical clinical trial data from National Surgical Adjuvant Breast Cancer Project (NSABP) B-14 study with the gene assay of preserved tumour tissue [12]. Furthermore, the accuracy of RS in predicting the magnitude of chemotherapy benefit was validated by a similar study including data from NSABP B-20 study with the gene assay [13]. In other words, patients classified as high risk of recurrence by RS criteria are likely to be highly responsive to chemotherapy, which implies that the assay is clinically efficient in identifying those who could benefit from adjuvant chemotherapy.

This development is deemed as a pathway geared towards tailor-made medicine in breast cancer care, which anticipates a similar innovative assay like 70-gene signature (MammaPrint[®]) [14]. Yet another significant characteristic of the 21-gene RT-PCR assay is its high price, ¥450,000 (US\$3,913; US\$1 = ¥115), while the reimbursement for a conventional gene diagnosis test of malignant tumour is set at ¥20,000 (US\$174) in the social health insurance system of Japan. Needless to say, a valuable innovation of technology deserves patent protection and accompanying financial rewards as its own right. However, from the viewpoint of economics, it is imperative to appraise the “value for money” of such highly priced new technology [15]. The proportion of LN-, ER+ cases among breast cancer is large, 28.7% [16], and the incidence of breast cancer is estimated as 41,494 in 2005 and increasing continuously [17]. Therefore, once the assay becomes a standard procedure within social insurance benefit package, more than 12,000 assays are expected to be implemented in a year. This leads to a concern about its implication for health financing. From the viewpoint of health manager, it is also imperative to appraise the “budget impact” [18], which basically correlates to the product of the price and the quantity of health services provided.

To date, there are two studies that look at economic aspects of the 21-gene RT-PCR assay based on validation studies in the U.S. health system. Hornberger et al. carried out an economic evaluation of the assay, and reported it as cost-saving based on a reclassification of patients' risk using RS criteria, instead of NCCN criteria [19]. Lyman et al. also reported that RS-guided treatment could be cost-saving compared to the treatment with tamoxifen combined with chemotherapy for all patients, and cost-effective compared to the treatment with tamoxifen alone for all patients [20]. There is no report from any other countries nor yet a comparison with St Gallen-guided treatment.

This study aims to evaluate cost-effectiveness and budget impact of the 21-gene RT-PCR assay in Japan's health care system. The results should be useful in considering the diffusion of the assay in Japan, and could inform health care policy in the era of tailor-made medicine in developed countries.

Methods

We conduct a cost-effectiveness analysis with decision trees and Markov modelling based on the validation studies of the 21-gene RT-PCR assay [12, 13, 21], and a costing under Japan's social health insurance system including a sensitivity analysis from societal perspective. We also estimate the budget impact of the assay on Japan's social health insurance system based on our economic model.

Scenarios and comparisons

Both Japanese clinical practice [22] and consensus guidelines [23, 24] are in accordance with NCCN guideline as well as St Gallen recommendation in a mixed way. And changing criteria from NCCN/St Gallen to RS in risk reclassifications with estimated distant recurrence free survival in 10 years ($DRFS_{10}$) were reported in one of the validation studies as shown in Table 1 [21]. (Since $DRFS_{10}$ of patients with intermediate risk according to St Gallen criteria was not yet published, we assume the mid-value of $DRFS_{10}$ between high risk and low risk classified by St Gallen criteria.) Three scenarios are set up in this study: a hypothetical cohort of LN-, ER+, ESBC at the age of 55 undergoes NCCN-guided treatment, St Gallen-guided treatment, and RS-guided treatment. The age of 55 is chosen according to the average age of equivalent patient population in a nationwide cancer registry [16]. The former two scenarios intend to depict the status quo of Japanese practice to some extent. The last scenario intends to illustrate the situation in which the 21-gene RT-PCR assay is applied routinely.

Table 1 Risk reclassification by the 21-gene RT-PCR^a assay with expected DRFS₁₀^b

			Recurrence Score criteria		
			High risk	Intermediate risk	Low risk
NCCN ^c criteria	High risk	Probability	29%	22%	49%
		DRFS ₁₀	0.70	0.86	0.92
		Range tested in sensitivity analyses	Change by ±50%	Change by ±50%	Change by ±50%
	Low risk	Probability	6%	22%	72%
		DRFS ₁₀	0.57	0.82	1.00
		Range tested in sensitivity analyses	Change by ±50%	Change by ±50%	Change by ±50%
St Gallen criteria	High risk	Probability	36%	22%	42%
		DRFS ₁₀	0.67	0.82	0.92
		Range tested in sensitivity analyses	Change by ±50%	Change by ±50%	Change by ±50%
	Intermediate risk	Probability	16%	23%	61%
		DRFS ₁₀	0.62 ^d	0.82 ^d	0.96 ^d
		Range tested in sensitivity analyses	Change by ±50%	Change by ±50%	Change by ±50%
	Low risk	Probability	6%	22%	72%
		DRFS ₁₀	0.57	0.82	1.00
		Range tested in sensitivity analyses	Change by ±50%	Change by ±50%	Change by ±50%

Source: Reference [21]

^a Reverse transcriptase-polymerase chain reaction

^b Distant recurrence free survival in 10 years

^c National Comprehensive Cancer Network

^d Assumed as the mid-value of DRFS₁₀ between high risk and low risk classified by St Gallen criteria

Regarding the use of adjuvant chemotherapy, 100% of patients classified as high risk by NCCN/St Gallen criteria and 50% of patients classified as intermediate risk by St Gallen criteria are assumed to undergo chemotherapy, while 100% of patients classified as high or intermediate risk by RS criteria are assumed to undergo chemotherapy.

Then, the two pairs of scenarios are compared: NCCN-guided treatment vs. RS-guided treatment, and St Gallen-guided treatment vs. RS-guided treatment. These comparisons intend to depict the diffusion of the assay in Japanese practice. The use of chemotherapy decreases from 92 to 49% under the former comparison, and from 75 to 49% under the latter comparison by the adoption of RS criteria.

Decision tree and Markov model

We construct decision trees with Markov model of clinical courses followed by LN-, ER+, ESBC patients, which is shown in Fig. 1.

The decision tree 1 shows the comparison between NCCN-guided treatment vs. RS-guided treatment; and the decision tree 2 shows the comparison between St Gallen-guided treatment vs. RS-guided treatment. Decision nodes of these trees are as to a decision whether to apply the 21-gene RT-PCR assay or not. Following chance nodes discern the cohort to different adjuvant therapies depending on the risk

classification and human epidermal growth factor receptor type2 (HER2) status. Since the use of trastuzumab for HER2 positive (HER2+) cases as adjuvant therapy is about to be included in the social health insurance benefit according to the results of international clinical trials [25, 26], we set up three types of adjuvant therapies: hormonal therapy (HT), HT plus chemotherapy (CT), and HT plus CT plus trastuzumab. Branches with CT lead to subtree B via a chance node, which discern the cohort to different toxicities.

The Markov model shows the clinical course once the adjuvant therapy is completed. Five stages are modelled here: (1) LN-, ER+, ESBC after criteria-guided adjuvant therapy; (2) Distant recurrence with response to treatment; (3) Distant recurrence with no response to treatment; (4) Progression of disease after distant recurrence; and (5) Death. Transitions between the stages are indicated with arrows. Patients follow various courses after recurrence, so conditions other than these five stages and transitions not described with arrows here are possible. However, we model the course in this way based on available reports of prognosis model of metastatic breast cancer, which is calibrated with the results of several randomised trials [19, 27]. Patients with recurrence undergo drug treatment with HT, CT, and/or trastuzumab depending on their status.

The span of each stage is set up at 1 year. Markov process is repeated up to 10 years, since the transitional probabilities of recurrence are calculated from DRFS₁₀ and

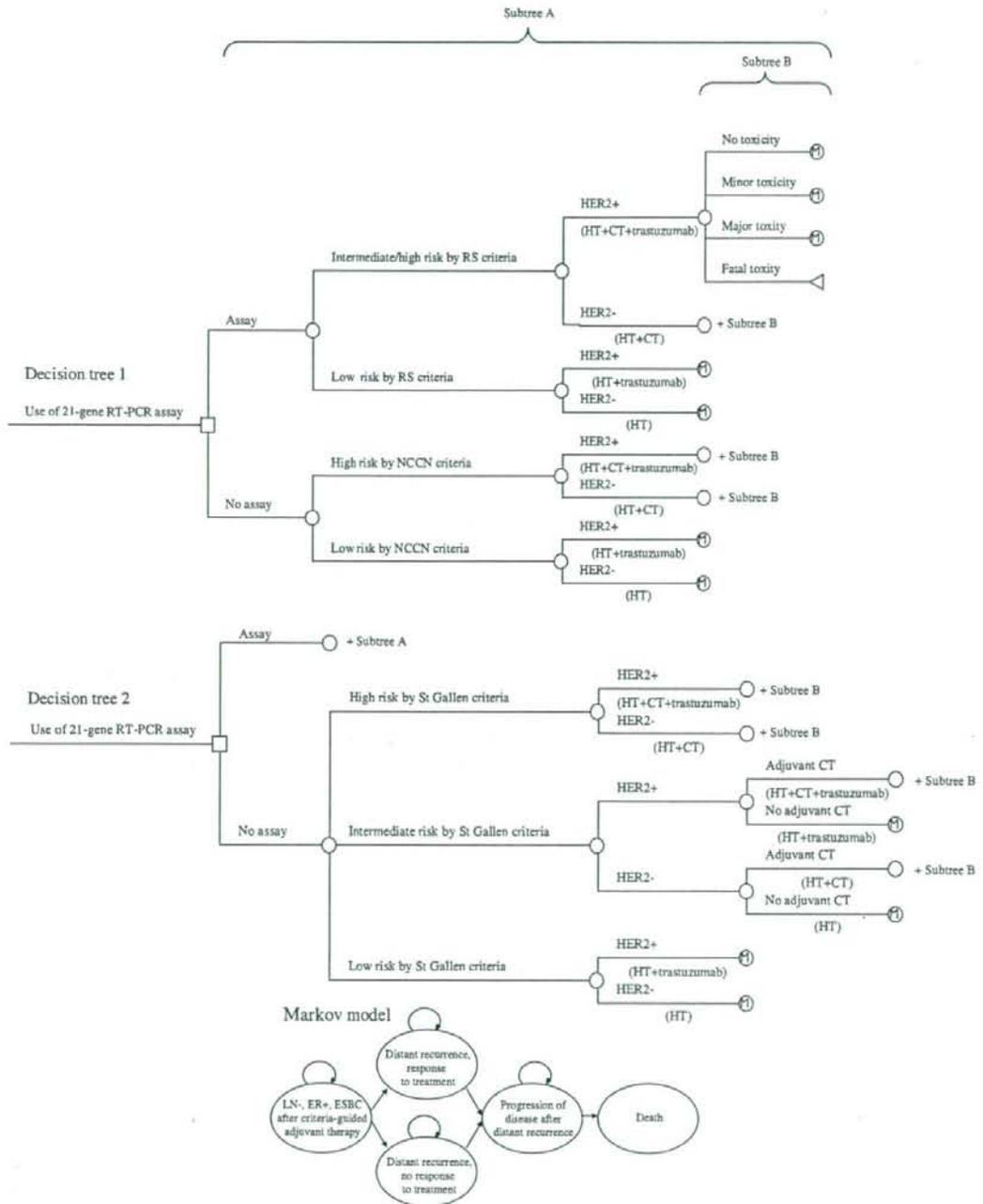


Fig. 1 Decision tree and Markov model. Abbreviations: Reverse transcriptase-polymerase reaction (RT-PCR), recurrence score (RS), human epidermal growth factor receptor type2 (HER2), hormonal therapy (HT), chemotherapy (CT), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), lymph-node-negative, estrogen-receptor-positive, early-stage breast cancer (LN-, ER+, ESBC)

most of recurrences are expected to occur within this time horizon. After the 10-year, survived patients without recurrence are assumed to have a life expectancy for Japanese female at age 65 [28], and those with recurrence are to have a life expectancy of 2 years.

Outcome estimation

Outcomes by the scenario in terms of years of life saved (YOLSs) and quality adjusted life years (QALYs) are estimated by assigning probabilities and utility weights to the decision trees and Markov model from the literature.

Probabilities of risk classification, attached to the first chance nodes of each branch, are adopted from one of the validation studies of the 21-gene RT-PCR assay [21] shown in Table 1. Table 2 shows the other probabilities and utility weights used. A probability of HER2+, 9.3%, attached to the second chance nodes, is adopted from a nationwide breast cancer registry [16]. Probabilities of adjuvant chemotherapy toxicity, attached to the chance node in the subtree B, are assumed to be 60% for minor toxicity, 5% for major toxicity and 0.5% for fatal toxicity from a report of efficacy and cost-effectiveness of adjuvant chemotherapy in breast cancer [29].

Regarding the Markov model, transitional probabilities of recurrence with adjuvant HT are calculated from DRFS₁₀ in Table 1. The effectiveness of adding adjuvant CT and trastuzumab are incorporated as risk reduction of recurrence. Relative risk reductions resulted from CT among patients classified as high risk and intermediate risk by RS criteria are fixed at 74 and 39%, respectively, which are adopted from one of the validation studies of the 21-gene RT-PCR assay [13]. A relative risk reduction resulted from trastuzumab among HER2+ patients are assumed to be 36% for up to 2 years according to the results of clinical trial [26]. As mentioned earlier, transitional probabilities between stages after recurrence are adopted from prognosis model of metastatic breast cancer [19, 27]. It is assumed that the response to treatment and the prognosis after recurrence differ depending on HER2 status. Probabilities of the response to treatment for recurrence are fixed at 38.0% among HER2- patients and 54.0% among HER2+ patients [27]. Probabilities of the progression of disease after recurrence are also fixed at: 59.7% if HER2- and having responded to treatment, 53.7% if HER2+ and having responded to treatment, 98.3% if HER2- and not having responded to treatment and 88.5% if HER2+ and not having responded to treatment [19]. Probabilities of death after the progression of disease are fixed at 40.0% among HER2- patients and 37.2% among HER2+ patients [19].

In order to estimate the outcome in terms of QALYs, utility weights are chosen for various health statuses during

the clinical course which patients follow. A weight for health status after adjuvant therapy without any toxicity or distant recurrence is chosen to be 0.98 [30]. Weights for toxicities are 0.90 for minor toxicity, and 0.80 for major toxicity [29], of which duration is assumed as 6 months. Health status during chemotherapy against the distant recurrence or the progression of disease weighs 0.50 [31], of which duration is assumed as 6 months. Health statuses after the chemotherapy weigh 0.84 if responded, 0.70 if stable and 0.49 if progressive [27].

Outcome is discounted at a rate of 3% [32].

Costing

From societal perspective, costing should cover the opportunity cost borne by various economic entities in the society. In the context of this study, costs borne by social insurers and patients are considered, since these two entities are major payers to health care providers under Japan's social health insurance system. The amount of direct payments by these entities, mostly according to the national medical care fee schedule, are estimated as costs, while costs to sector other than health and productivity losses are left uncounted in this study. This choice of scope in costing allows the following budget impact estimation.

Cost items are identified along the decision trees and Markov model: the 21-gene RT-PCR assay, adjuvant therapies, treatments for toxicity, monitorings, treatments for distant recurrence, and end-of-life treatments as shown in Table 3. As already mentioned, the cost of the assay is ¥450,000 (US\$3,913), according to the price offered by Japanese supplier of *Oncotype DX*[®] Breast Cancer Assay. Costs of treatments except the end-of-life treatments are estimated by combining a model of breast cancer care and the national medical care fee schedule. The care model is developed based on both a nationwide survey of Japanese expert practice [22] and consensus guidelines [23, 24].

Adjuvant hormonal therapy includes outpatient care with tamoxifen, aromatase inhibitors, and LH-RH analogues depending on patient's status, and is assumed to continue up to 5 years, which costs ¥534,610 (US\$4,649) per year. Adjuvant chemotherapy includes various regimens. Anthracycline-based combination chemotherapy is used for about half of the cases, and oral fluorinated pyrimidine and CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) therapy are frequently used among other regimens. These cost ¥343,001 (US\$2,983). Adjuvant trastuzumab costs ¥3,105,120 (US\$27,001) per year, of which administration is assumed to continue for 1 year.

There are three levels of toxicity in the decision tree. However, only the cost of major toxicity is estimated as ¥173,352 (US\$1,507), which includes unplanned 1 month

Table 2 Probabilities and utility weights

	Base case value	Range tested in sensitivity analyses	Source
Probabilities			
Patient status			
HER2 ^a +	9.3%	Change by $\pm 50\%$	[16]
Adjuvant chemotherapy toxicity			
Minor	60.0%	Change by $\pm 50\%$	[29]
Major	5.0%	Change by $\pm 50\%$	[29]
Fatal	0.5%	Change by $\pm 50\%$	[29]
Relative risk reduction of distant recurrence			
Chemotherapy			
Intermediate risk classified by RS ^b criteria	39.0%	Change 0–76%	[13]
High risk classified by RS criteria	74.0%	Change 47–87%	[13]
Trastuzumab	36.0%	Change 24–46%	
(Duration)	(2 years)	Change to 5 years	[26]
Response to treatment for distant recurrence			
HER2–	38.0%	Change by $\pm 50\%$	[27]
HER2+	54.0%	Change by $\pm 50\%$	[27]
Progression of disease after distant recurrence			
HER2–, response to treatment	59.7%	Change by $\pm 50\%$	[19, 27]
HER2–, no response to treatment	98.3%	Change by $\pm 50\%$	[19, 27]
HER2+, response to treatment	53.7%	Change by $\pm 50\%$	[19, 27]
HER2+, no response to treatment	88.5%	Change by $\pm 50\%$	[19, 27]
Death after progression of disease			
HER2–	40.0%	Change by $\pm 50\%$	[19, 27]
HER2+	37.2%	Change by $\pm 50\%$	[19, 27]
Utility weights			
After adjuvant therapy without distant recurrence	0.98	Change by $\pm 20\%$	[30]
Toxicity			
Minor	0.90	Change by $\pm 20\%$	[29]
Major	0.80	Change by $\pm 20\%$	[29]
Distant recurrence			
Chemotherapy, 6 months only	0.50	Change by $\pm 20\%$	[31]
Response to treatment	0.84	Change by $\pm 20\%$	[27]
Stable	0.70	Change by $\pm 20\%$	[27]
Progression of disease	0.49	Change by $\pm 20\%$	[27]

^a Human epidermal growth factor receptor type2

^b Recurrence Score

hospitalisation in two-fifths of the cases and rescue treatment at outpatient clinic in three-fifths of the cases [33, 34]. The cost of minor toxicity, from which 60% of patients suffer, is included in the cost of adjuvant chemotherapy, since prophylactic use of antiemetic, for example, is applied routinely these days. And the clinical course of fatal toxicity is diverse and not fit to costing by modelling here, so its cost is estimated later coupled with the cost of end-of-life treatment.

Patients who complete adjuvant therapy are assumed to visit a clinic twice a year for the purpose of monitoring, which costs ¥25,340 (US\$220) per year.

There are various options of treatments for the distant recurrence depending on regimens used in adjuvant therapy. Yet, we assume crossover hormonal treatments followed by capecitabine within the first year as typical first line and second line therapies for our hypothetical cohort, which cost ¥558,458 (US\$4,856) per year. We further assume that this cost is applicable to second year and afterwards. For HER2+ patients, trastuzumab is additionally administered, of which cost is the same as one during the adjuvant therapy.

The end-of-life treatments are diverse in contexts and lack consensus guidelines or survey data. Its practice

Table 3 Costs

	Base case value	Range tested in sensitivity analyses
21-gene RT-PCR ^a assay (Oncotype DX [®] Breast Cancer Assay)	¥ 450,000	Change by ±50%
Adjuvant therapy		
Hormonal therapy, per year	¥ 534,610	Change by ±50%
Chemotherapy	¥ 343,001	Change by ±50%
Trastuzumab, per year	¥ 3,105,120	Change by ±50%
Treatment for toxicity		
Major	¥ 173,352	Change by ±50%
Monitoring		
After adjuvant therapy without recurrence, per year	¥ 25,340	Change by ±50%
Treatment for distant recurrence		
Hormonal therapy and chemotherapy, per year	¥ 558,458	Change by ±50%
Trastuzumab, per year	¥ 3,105,120	Change by ±50%
End-of-life, per year	¥ 1,315,143	Change by ±50%

^a Reverse transcriptase-polymerase chain reaction

reflects other factor than medical judgements, for example, patients' and their family's preference. Therefore, we do not try to build care model of these cases but exercise an insurance claim review on 80 recent fatal cases in breast cancer at Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Disease Center Komagome Hospital. This results in ¥1,315,143 (US\$11,436) per year, which is also used as the cost of treating fatal toxicity.

Costs are also discounted at a rate of 3% [32].

Comparison of scenarios

Incremental cost-effectiveness ratios (ICER) are calculated for the purpose of comparing the scenarios:

$$\text{ICER} = \frac{\text{Cost}_{\text{RS-guided_treatment}} - \text{Cost}_{\text{NCCN/St_Gallen-guided_treatment}}}{\text{Effect}_{\text{RS-guided_treatment}} - \text{Effect}_{\text{NCCN/St_Gallen-guided_treatment}}}$$

Sensitivity analysis

In order to appraise the stability of ICERs against assumptions and uncertainty of adopted values of probabilities, utility weights, and costs in our economic model, one way sensitivity analyses are performed. The age of cohort is changed to 45 and 65 years old. DFRS₁₀s shown in Table 1 are changed by ±50%, which embrace the relaxation of mid-value assumption of DRFS₁₀ of patients with intermediate risk according to St Gallen criteria into both end values. The use of adjuvant chemotherapy in NCCN-guided treatment is changed from 50% of high risk cases only to 100% of high risk cases and 50% of low risk cases; and from 0 to 100% of intermediate risk cases in St Gallen-guided treatment. Propensity to alter treatment among

patients classified as intermediate risk by RS criteria reclassification is changed from 100 to 50%. As shown in Table 2, probabilities other than relative risk reductions are changed by ±50%, while the relative risk reductions are changed according to the reported 95% confidence intervals of each value. The effectiveness of adjuvant trastuzumab is extended to 5 years. Utility weights are all changed by ±20%. And as shown in Table 3, costs are all changed by ±50%. Discount rate is also changed from 0 to 5%.

Budget impact estimation

Budget impact is defined as a forecast of rates of use (or changes in rates of use) with their consequent short- and medium-term effects on budgets and other resources to help health service managers [35]. The budget in this study is defined as funds held by social insurers. We estimate the budget impact with our economic model assuming that all new LN-, ER+, ESBC in Japan undergo RS-guided treatment instead of NCCN/St Gallen-guided treatment from 2008 to 2012. The incidence of breast cancer is adopted from a forecast [17], and a share of LN-, ER+, ESBC is fixed at 28.7% [16]. A share of the budget in costs is assumed to be 70% according to the co-payment ratio in Japan's social health insurance system.

Results

Cost-effectiveness

Table 4 shows the result of the cost-effective analysis. The cost of RS-guided treatment, ¥4,135,279 (US\$35,959),

Table 4 Result of cost-effectiveness analysis

	Cost (¥)	Incremental cost (¥)	Effect (YOLS)	Incremental effect (YOLS)	Effect (QALY)	Incremental effect (QALY)	Incremental cost-effectiveness ratio (¥/YOLS)	Incremental cost-effectiveness ratio (¥/QALY)
NCCN ^a -guided treatment vs. RS ^b -guided treatment	3,845,923	–	19.812	–	19.309	–	–	–
	4,135,279 ^c	289,355	19.895 ^c	0.083	19.405 ^c	0.097	3,465,713	2,997,495
St Gallen-guided treatment vs. RS-guided treatment	3,841,580	–	19.679	–	19.173	–	–	–
	4,134,791 ^c	293,211	19.900 ^c	0.221	19.410 ^c	0.237	1,328,975	1,239,055

^a National Comprehensive Cancer Network

^b Recurrence Score

^c The cost and effects of RS-guided treatment scenario are slightly different from each other in two comparisons because of the difference in the risk reclassification from counterpart scenarios

exceeds that of NCCN-guided treatment, ¥3,845,923 (US\$33,443), which results in a positive incremental cost of ¥289,355 (US\$2,516). The effect in YOLSs of RS-guided treatment, 19.895 years, exceeds that of NCCN-guided treatment, 19.812 years, which results in a positive incremental effect of 0.083 year. The effect in QALYs of RS-guided treatment, 19.405 years, exceeds that of NCCN-guided treatment, 19.309 years, which results in a positive incremental effect of 0.097 year.

Similarly, the cost of RS-guided treatment, ¥4,134,791 (US\$35,955), exceeds that of St Gallen-guided treatment, ¥3,841,580 (US\$33,405), which results in a positive incremental cost of ¥293,211 (US\$2,550). The effect in YOLSs of RS-guided treatment, 19.900 years, exceeds that of St Gallen-guided treatment, 19.679 years which results in a positive incremental effect of 0.221 year. The effect in QALYs of RS-guided treatment, 19.410 years, exceeds that of St Gallen-guided treatment, 19.173 years, which results in a positive incremental effect of 0.237 year. The cost and effects of RS-guided treatment scenario in this comparison are slightly different from those in the former comparison because of a difference in the risk reclassification from counterpart scenarios.

In both comparisons, the routine use of the 21-gene RT-PCR assay gains more but costs more at the same time. Incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) of the former comparison are 3,465,713 ¥/YOLS (30,137 US\$/YOLS) and 2,997,495 ¥/QALY (26,065 US\$/QALY), and those of the latter comparison are 1,328,975 ¥/YOLS (11,556 US\$/YOLS) and 1,239,055 ¥/QALY (10,774 US\$/QALY).

Stability of ICER

Figure 2 shows the results of one way sensitivity analyses. Items are listed in the order of the magnitude of ICER change in terms of yen per QALY, while those change ICER less than 200,000 ¥/QALY (1,739 US\$/QALY) are not reported.

Between NCCN-guided treatment vs. RS-guided treatment, ICER is most sensitive to the change of the cost of

the 21-gene RT-PCR assay, which ranges from ¥672,402 (US\$5,847) to ¥5,322,588 (US\$46,283). It is also sensitive to the change of the utility weight for a health status after adjuvant therapy without distant recurrence, which ranges from ¥2,861,163 (US\$24,880) to ¥5,725,775 (US\$49,789). The changes of ICER by the change of all items fall in a range from ¥672,402 (US\$5,847) to ¥5,725,775 (US\$49,789). Among the values used in the outcome estimation, DRFS₁₀ of patients who are reclassified as intermediate risk by RS criteria from low risk by NCCN criteria, has the largest impact on the result. Among costs of treatments, the cost of adjuvant chemotherapy is most influential to the result.

Between St Gallen-guided treatment and RS-guided treatment, ICER is most sensitive to the change of the assumption on the use of adjuvant chemotherapy among patients classified as intermediate risk by St Gallen criteria, which ranges from ¥788,230 (US\$6,854) to ¥2,989,020 (US\$25,991). It is also sensitive to the change of the cost of the 21-gene RT-PCR assay, which ranges from ¥290,593 (US\$2,527) to ¥2,187,518 (US\$19,022). The changes of ICER by the change of all items fall in a range from ¥290,593 (US\$2,527) to ¥2,989,020 (US\$25,991). Among values used in the outcome estimation, DRFS₁₀ of patients who are reclassified as high risk by RS criteria from intermediate risk by St Gallen criteria, has the largest impact on the result. Among costs of treatments, the cost of adjuvant chemotherapy is most influential to the result.

Overall, the change of ICERs by the change of assumptions and values is limited from ¥290,593 (US\$2,527) to ¥5,725,775 (US\$49,789).

Budget impact

Table 5 shows the result of the budget impact estimation. Annual costs per case by the scenario are calculated from our economic model. RS-guided treatment accompanies high costs in the first year, which probably reflects that the

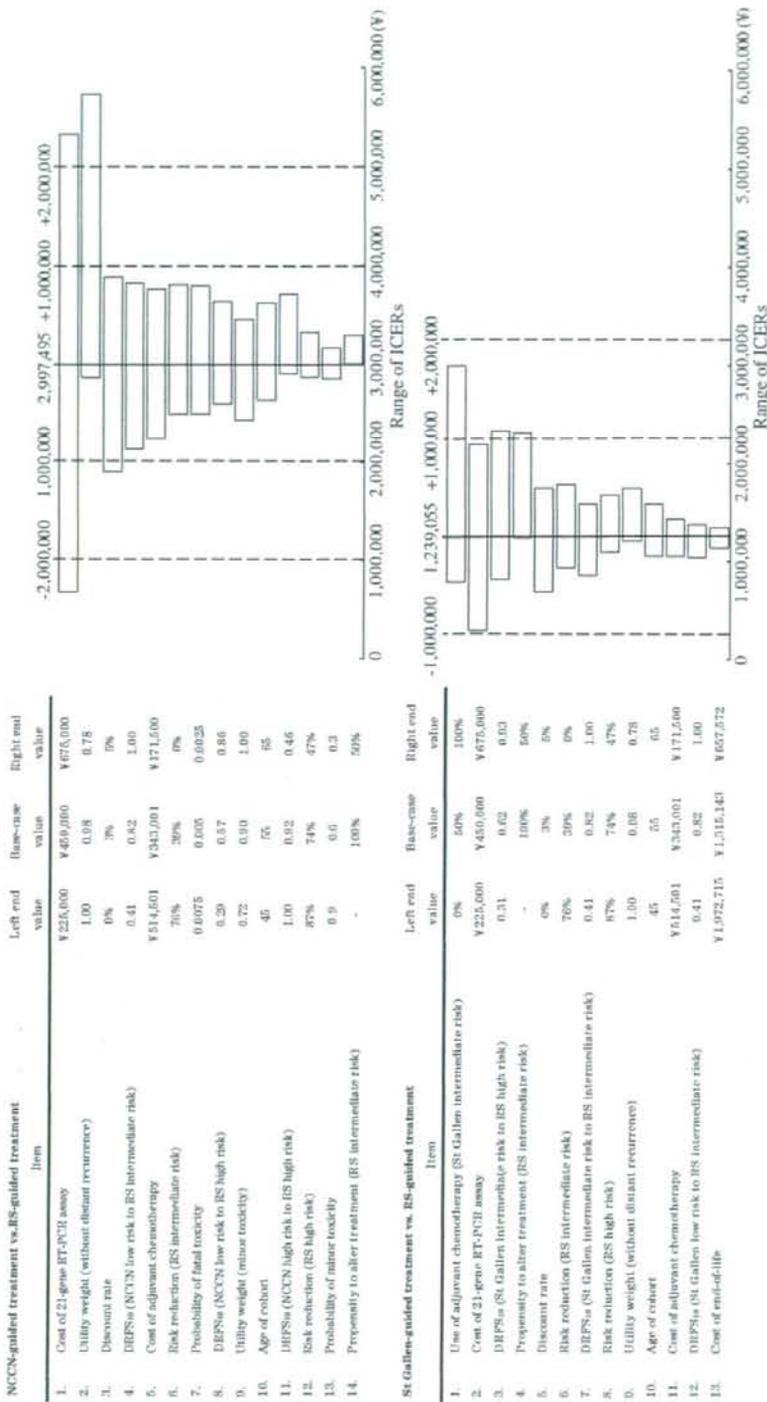


Fig. 2 Results of sensitivity analyses. Abbreviations: National Comprehensive Cancer Network (NCCN), reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR), recurrence score (RS), distant recurrence free survival in 10 years (DRFS₁₀) incremental cost-effectiveness ratio (ICER)

Table 5 Result of budget impact estimation

1. Annual cost per case		First year	Second year	Third year	Fourth year	Fifth year
NCCN ^a -guided treatment vs. RS ^b -guided treatment	NCCN-guided treatment	¥1,677,915	¥535,596	¥541,683	¥548,444	¥579,241
	RS-guided treatment	¥1,976,790	¥536,596	¥542,448	¥548,958	¥579,614
St Gallen-guided treatment vs. RS-guided treatment	St Gallen-guided treatment	¥1,657,096	¥536,627	¥543,647	¥551,397	¥582,994
	RS-guided treatment	¥2,002,128	¥536,594	¥542,439	¥548,939	¥579,581
2. Annual incidence		2008	2010	2011	2012	
Incidence of breast cancer		43,939	45,569	46,150	46,731	
Incidence of LN ⁻ , ER ⁺ , ESBC		12,610	13,078	13,245	13,412	
3. Budget impact estimation		2008	2009	2010	2011	2012
NCCN-guided treatment vs. RS-guided treatment	Cost of NCCN-guided treatment	¥21,158 million	¥28,274 million	¥35,572 million	¥42,937 million	¥50,733 million
	Cost of RS-guided treatment	¥24,927 million	¥32,140 million	¥39,553 million	¥46,972 million	¥54,844 million
	Incremental cost	¥3,769 million	¥3,866 million	¥3,961 million	¥4,035 million	¥4,111 million
	Budget impact	¥2,638 million	¥2,706 million	¥2,773 million	¥2,825 million	¥2,877 million
St Gallen-guided treatment vs. RS-guided treatment	Cost of St Gallen-guided treatment	¥20,856 million	¥28,025 million	¥35,346 million	¥42,743 million	¥50,576 million
	Cost of RS-guided treatment	¥25,247 million	¥32,465 million	¥39,845 million	¥47,307 million	¥55,183 million
	Incremental cost	¥4,351 million	¥4,440 million	¥4,518 million	¥4,546 million	¥4,607 million
	Budget impact	¥3,046 million	¥3,108 million	¥3,163 million	¥3,195 million	¥3,225 million

^a National Comprehensive Cancer Network^b Recurrence Score