

エ. レビューのまとめと国内で実施することを想定した場合の考察

糖尿病治療薬の医療経済評価を行うためには、糖尿病の病態推移モデルの構築が必要となるが、網膜症・腎症・神経障害といった細小血管障害や脳卒中・心筋梗塞といった大血管障害が並行して進展する糖尿病の病態推移モデルは非常に困難な作業と思われる。海外で用いられている病態推移モデルは、構造はマルコフモデルであっても実際のシミュレーションは個人ベースのシミュレーションにより、よりきめの細かい分析が可能な仕組みとなっている。このような分析モデルの構築には、合併症のステージ間推移確率や血糖値の変化が推移確率に与える影響に関する情報が必要である。海外では DCCT や UKPDS といった大規模臨床試験により血糖コントロールが合併症の発症・進展に与える影響に関する多くのエビデンスが発表されており、海外の病態推移モデルではこのようなエビデンスから得られた情報が多く利用されている。我が国でも JDDM、J-DOIT3 といった大規模研究、大規模試験が実施されており、今後糖尿病の病態推移モデル構築に有用なエビデンスが発表されることが期待される。

実際に我が国において糖尿病治療薬の医療経済評価を実施する場合には、海外におけるクリニカルエビデンスをベースに、人種差の影響に関する様々なエビデンスや専門家の意見等を参考にしながら、分析に必要なパラメータを設定していく必要があると考えられる。その際には、使用するエビデンスや仮設の確度により適切な範囲で感度分析を行うことによりパラメータの不確実性の影響について十分な検証を行うことが必要と思われる。

費用データについては、糖尿病関連の領域では近年多くの医療費に関する報告がされるようになってきており、それらを利用することにより一部のデータは設定が可能と考えられる。しかしそのような公表データを用いる場合であっても、使用する研究論文における背景情報と医療経済評価で想定する状況の違いに十分な注意を払い、適切なデータ設定を行うことが必要と思われる。

効用値データについては、糖尿病領域に限らず、我が国における基礎データは十分ではないと考えられるため、今後積極的に関連研究を行っていく必要があると考えられる。

2) C 型肝炎

ア. 各技術についての基本情報

(ア) 技術名

販売名：テラビック®錠 250mg TELAVIC® Tablet 250mg

一般名：(和) テラプレビル (英) Telaprevir

成分名：テラプレビル

(イ) 技術の概要

経口抗ウイルス薬。C型肝炎ウイルス遺伝子に存在する約 3300 のアミノ酸のうち、HCV の増殖に関わる酵素で、高反応部分の NS3/4 領域のプロテアーゼを選択的に阻害することにより C型肝炎の増殖を止め、その結果、最終的に C型肝炎ウイルスを死滅させるもの

厚生労働省研究班による「平成 24 年の C 型慢性肝炎に対する治療ガイドライン」では、未治療患者でジェノタイプ 1 型 (GT1) かつ高ウイルス量の場合、Pegylated interferon-alpha-2b (24 週)、リバビリン (24 週)、テラプレビル (12 週) の 3 剤併用治療を第 1 選択としている。

(ウ) 適応

セログループ I (ジェノタイプ I (1a)又は II (1b) の C 型慢性肝炎における次のいずれかのウイルス血症の改善

- (1) 血中 HCVRNA 量が高値の未治療患者
- (2) インターフェロン製剤単独療法、又は、リバビリン併用療法で無効又は再燃患者

(エ) 国内での承認等の状況

診療報酬算定方式：

算定方式：類似薬効比較方式 (I)

比較薬：リバビリン (レベトール：MSD)

補正加算：有用性加算 (I) (A=40%)

250mg1 錠 1015.80 円 (加算前) → 1422.10 円 (加算後) (12,798.90 円/日)

イ. 医療経済評価の実施状況

(ア) 海外の HTA 機関での評価

ア) NICE (英国)

TA252

Evidence Review Group Report 21 December 2011

- 分析: Markov モデルを用いた費用対効果分析:
- 比較: テラビック(12W)+ペグインターフェロン (24W) +リバビリン(24W) vs PR: ペグインターフェロン (48W) +リバビリン(48W)
- 分析の時間軸: 生涯, 1年サイクルでのシミュレーション
- 対象コホート: ジェノタイプ1型 HCV による慢性肝炎を有する患者
- 年齢、代償期疾患の重症度 (軽度慢性肝炎、中等度慢性肝炎、代償性肝硬変) の構成比率は、治療効果を検討した Phase III の RCT データによる。
- 効果: 主アウトカム: 持続性ウイルス性反応(SVR)
SVR となった患者: その後の肝疾患の進展リスクがない。
SVR にならなかった患者: その後の肝疾患の進展リスクが残る。
- 効用値: 健康関連 QOL は疾患の重症度および副作用など患者を対象として EQ-5D を用いて取得されたデータを活用
- 費用と資源消費: 過去の C 型慢性肝炎の抗ウイルス治療についての NICE の評価データを用いた。
- 感受性分析: 一元分析, シナリオ解析、および、確率的感受性分析
- CEA 結果:
基本ケース: 未治療患者に対しては、T12/PR は PR に対して増分費用対効果比が £13,553/QALY であり、既治療の患者では £8,688/QALY であった。
- 感受性分析
未治療患者: 早期の健康状態 (軽度、あるいは、中等度慢性肝炎) の効用値、治療期間と SVR に最も敏感であった。
既治療患者: 肝硬変 (代償性・非代償性) の効用値、および、治療期間と SVR に最も敏感であった。
- 勧告: ペグインターフェロン α とリバビリンと併用したテラプレビルは、以下の成人のジェノタイプ1型 C 型慢性肝炎 (代償期) の治療選択肢として、勧められる。
- 過去に未治療、あるいは、インターフェロン α (ペグレイトあるいは非ペグレイト) 単独あるいはリバビリン併用の既治療が部分的あるいは全く奏功しなかった既治療患者

イ) PBAC (オーストラリア)

Public Summary Document July 2012

- 比較対照: ペグインターフェロン α とリバビリン(PR: 48週間治療)
- 効果: ADVANCE トライアル (追加トライアル: PROVE1, PROVE2, Kumada 2011, ILLUMINATE) で未治療のジェノタイプ1型C型慢性肝炎に対してテラプレビルとPRとの併用 (PRの治療期間は治療に対するウイルス反応によって決定される) 投与は、48週間のPR+プラセボと比較してSVRとなる率が有意に高い。
- 安全性: ADVANCE 研究では、テラプレビル+PRはPRに比較して治療期間 (24週、または、48週) 全体で副作用が多く、安全性は低い。
- 医療経済モデル1

基本ケース: 未治療の患者であり、\$15,000 - \$45,000/QALYであり、既治療の患者では、その範囲内ではあるが、より低い値である。しかし、意図する経済モデルには、多数の不確実性がある。総じて、費用対効果の結果は非常に不確実であると考えられる。

使用数やPBSへの経済的影響の推定については不確実性が高い

IL28Bの遺伝子多様性 (ジェノタイプCC、CTとTT) によりテラプレビル+PR治療へのレスポンスは異なることから、その費用対効果にも不確実性を加えている。

PBACは、より有用なデータが現時点では用いられていないことから、スポンサー企業との価格についての交渉で、論議が起こることが考えられ、申請について判定延期とする。

ウ) CADTH (カナダ)

CDEC 最終勧告 February 15, 2012

- ジェノタイプ1型HCVによる感染患者において、それまでの治療歴およびその反応に応じた、すなわち、未治療、既治療で部分反応や再発、無反応などにおけるテラプレビル+PegIFN α /RBVとPegIFN α /RBVを比較した費用効用分析
- 分析の時間軸:生涯
- 効果:(SVRを指標として): ADVANCE 研究から未治療患者について、REALIZE から既治療の患者の効果に基づく。
- 安全性: ADVANCE および REALIZE で得られた副作用 (貧血、皮疹など) ならびに併発症のデータ
- 前提: 持続SVRが得られたら、基本的に治癒であり、その後の続発症はなし
- 医療経済モデル: 製造者の報告では、テラプレビル+PegIFN α /RBVはPegIFN α /RBVに比べて、QALYあたり、未治療患者では\$21,901、既治療で無反応では、\$36,255、そして部分反応では、21,579、そして既治療で再発患者は、\$1,467の結果であった。
- 限界: 結果は患者集団の特性 (肝線維の程度、年齢) にも感受性が高かった。より、保守的

なモデルでみると、既治療での再発例（増分費用対効果比が\$30,000以下）を除いて、全ての患者集団でテラプレビルは増分費用対効果比は\$50,000を超えると検討された。

- 勧告

カナダ薬剤専門委員会（The Canadian Drug Expert Committee (CDEC)）は、以下の全ての条件を満たすような患者すべてに、ジェノタイプ1型慢性C型肝炎患者で代償性である場合に、ペグインターフェロンα(PegIFNα)/リバビリン(RBV)との併用でテラプレビルを挙げることを勧告する。

- より減じた薬価
- 過去6ヶ月に渡るHCVRNAが検出レベル以上にある。
- 肝組織検査にもとづき、肝線維化がF2,F3,F4にある。
- 1度の治療のみ（12週間の治療期間）

(イ) 国内外の医療経済評価研究

- Liu S, et al: New Protease Inhibitors for the Treatment of Chronic Hepatitis C A Cost-Effectiveness Analysis. *Ann Intern Med.* 2012;156(4):279-90 (USA)
- Camma C, et. al. Cost-Effectiveness of Boceprevir or Telaprevir for Untreated Patients With Genotype 1 Chronic Hepatitis C. *Hepatology.* 2012 ;56(3):850-60 (Italy)

ウ. 医療経済評価研究のレビュー

(ア) 一覧

- Cammà C, Petta S, Enea M, Bruno R, Bronte F, Capursi V, Cicchetti A, Colombo GL, Di Marco V, Gasbarrini A, Craxì A; WEF Study Group. Cost-effectiveness of boceprevir or telaprevir for untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2012 Sep;56(3):850-60
- Liu S, Cipriano LE, Holodniy M, Owens DK, Goldhaber-Fiebert JD. New protease inhibitors for the treatment of chronic hepatitis C: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med.* 2012;156(4):279-90. PMID: 22351713 (USA : Stanford Univ.)
- Evidence Review Group Report commissioned by the NHS R&D HTA Programme on behalf of NICE Telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C 21 December 2011
- Jeremy Jones, Principal Research Fellow, SHTAC
- Debbie Hartwell, Research Fellow, SHTAC

- Louise Baxter, Research Fellow, SHTAC
- Petra Harris, Research Fellow, SHTAC

(イ) 文献ごとのチェックフォーマット

ア) Cammà C (2012)

| | |
|---|--|
| 書誌情報 | Cammà C, Petta S, Enea M, Bruno R, Bronte F, Capursi V, Cicchetti A, Colombo GL, Di Marco V, Gasbarrini A, Craxi A: WEF Study Group.. Cost-effectiveness of boceprevir or telaprevir for untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. <i>Hepatology</i> . 2012 Sep;56(3):850-60 |
| 2. 分析の立場 (Perspective) | A. 公的医療費支払者の立場 Perspective についての明記はなく、直接費用のみを算定していることから Public Payer の Perspective と判断。 |
| 3. 比較対象 (Comparator) | B. 臨床試験の比較対照 標準治療である DT (PegIFN+RBV) と新しい HCV プロテアーゼ阻害薬(Telaprevir, Boceprevir)を加えた TripleTherapy(TT)の比較であるが、加えて、Rapid Viral Response や IL28B における Polymorphysm での反応の違いなどを考慮にいれた検討(5 Arms) |
| 4. 分析手法 (Type of Evaluation) | A. 費用効果分析 長期シナリオ: Cost-Utility analysis (Δ Cost/ Δ QALY) Δ Cost/ Δ LYG 短期シナリオ: Δ cost/ Δ SVR (SVR:持続的ウイルス陰性) |
| 5. 分析期間 (Time Horizon) | A. 当該医療医療技術等に関連する影響を十分に捉えられる期間 長期シナリオ: > 20-year 以上 (Cohort 開始年齢: 50 才) |
| 6.0. 臨床的アウトカムのエビデンス | A. システマティックレビュー B. RCT Telaprevir の SVR についての RCT: ADVANCE, REALIZE study PR の SVR については、Systematic Review (IFN alpha-2a, 2b) |
| 6.0.1. 臨床的アウトカムのエビデンス の出所 | C. 両方 ADVANCE・REALIZE: 国際多施設 RCT Telaprevir+PR: <input type="checkbox"/> ADVANCE (Telaprevir Response—Guide therapy) Jacobson IM, ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. <i>N Engl J Med</i> . 2011 Jun 23;364(25):2405-16. PMID: 21696307 REALIZE Study Genotype-guided strategy Zeuzem S <input type="checkbox"/> Telaprevir for retreatment of HCV infection. <i>N Engl J Med</i> . 2011 Jun 23;364(25):2417-28. doi: 10.1056/NEJMoa1013086. PMID: 21696308 |
| 6.1. アウトカム指標の選択 (Selection of Outcome Measure) | A. QALY B. QALY 以外の指標→具体的に (LYG) 前述: Effectiveness: long-term :QALY, Life Year Gain(LYG), SVR rate(short-term scenario) |
| 6.2.1. 効用値の測定方法 (Measurement of Utility) | B. 間接法 他の研究から(SullivanSD et. al. Cost effectiveness of peginterferon alpha-2a plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin as initial therapy for treatment-naive chronic hepatitis C. PMID: 14974875 となっているが、これもさらに次の引用 ・Younossi ZM et.al. Impact of chronic liver disease on patients' utility. <i>Gastroenterology</i> 1999; 116:A1292 (実患者から HUI-MARKIII を用いて) ・Bennett WG et. Al. Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon-alpha 2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C. <i>Ann Intern Med</i> . 1997 Nov 15;127(10):855-65. PMID: 9382363 (肝臓専門医による SG/TTO による) ・Kim WR et al. Cost-effectiveness of 6 and 12 months of interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. <i>Ann Intern Med</i> . 1997 Nov 15;127(10):866-74. PMID: 9382364 (肝臓専門医 とナーススペシャリスト using a generic instrument) SF-36、Chronic Liver Disease Questionnaire |
| 6.2.2. 効用値の測定対象 (Target Sample of Utility Measurement) | A. 患者 C. 医療関係者 ひとつは 120 人の実患者だが、他の 2 編は専門医 Assessment of utilities and health-related quality of life in patients with chronic liver disease. Younossi ZM <i>Am J Gastroenterol</i> . 2001 ;96(2):579-83. |
| 6.2.2.1. 効用値データの出所 | B. 他国研究 アメリカのもの |

| | |
|--|---|
| 7.1. 費用測定単価 (Unit cost for Measurement of Cost) | A. 公定価格 |
| | 直接医療費のみを考慮、 PEGIFN・RBV・TVR・BOCの薬剤費用：薬局での購買価格 一部、ヨーロッパで販売価格がえられない薬剤（TVR・BOC）についてはアメリカでの Whole sale acquisition cost（卸購入価格） その他の医療費（外来・入院の頻度、費用、検査、薬剤、処置）：過去の研究を UpDate したもの |
| 7.2. 医療資源消費量のデータソース (Data Source of Health Care Resource Consumption) | C. 標準的な診療経過 D. 医療機関レベルでの医事会計データ？ |
| | Published study (Munari L Recombinant interferon alpha-2b therapy for chronic hepatitis C in Italy: an econic analysis. Forum Trends Exp Clin Med 1996;6:347-353)による医療資源消費データにもとづく。 この研究での費用は Conferenza delle Regioni e Provincie Autonome. Tariffa Unica Convenzionale per le prestazioni di assistenza ospedaliera. Regole e tariffe valide per il 2006. Rome, 15 December 2005.の DRG タリフと国民外来費用による。 (論文のアクセスできず、詳細不明) |
| 7.2.1. 医療資源消費データの出所 | A. 自国の研究や診療経過等 - |
| 7.3. 非関連医療費 (Unrelated Health Care Cost) | A. 非関連医療費を含めない |
| | Direct cost のみ |
| 7.4. 生産性損失の推計方法 (Estimation of Productivity Loss) | X. 記載なし |
| - 人的資本法の場合 | X. 記載なし |
| 8. 分析モデル (Modeling) | B. Markov Model |
| | 自然歴モデル 慢性肝炎 代償性肝硬変 非代償性肝硬変 肝細胞癌 A・B・C・D 移植 コホート：コーカサスの 50 才男性 体重 70kg G1CHC F2 Metavir 肝線維スコア |
| 9. 割引 (Discount) | A. 費用、アウトカムを同率で割引く |
| | 費用、アウトカムともに 3% |
| 11. 不確実性 (Uncertainty) | A. 1次元感度分析 C. 確率的感度分析 |
| | One-way (Tornado も含む) , two-way の deterministic SA も含む。 |
| 12. 財政的影響 (Financial impact) | X. 記載なし |

イ) Liu S (2012)

| | |
|---|---|
| 書誌情報 | Liu S, Cipriano LE, Holodniy M, Owens DK, Goldhaber-Fiebert JD. New protease inhibitors for the treatment of chronic hepatitis C: a cost-effectiveness analysis. Ann Intern Med. 2012;156(4):279-90. PMID: 22351713 (USA : Stanford Univ.) |
| 2. 分析の立場 (Perspective) | D. 社会の立場 Abstract および Model Parameter の一覧のみに記載されているのみ Cost は out-pocket expense を含む |
| 3. 比較対象 (Comparator) | D. その他 () □標準治療(PegIFN+RVB) □.New Protease 阻害薬 (Boceprevir+Telaprevir) を含めた 3 者併用 (Universal triple therapy) □IL28B による Polymorphosm(CC, TT, CT)の違い(ガイド)による 3 者併用療法 IL-B28 多型による治療効果の違い Non-CC : 標準的治療の効果(SVR) 30% TT(SVR) : 70% CC : (SVR) 70% TT(SVR): 90% |
| 4. 分析手法 (Type of Evaluation) | A. 費用効果分析 |
| 5. 分析期間 (Time Horizon) | A. 当該医療医療技術等に関連する影響を十分に捉えられる期間 生涯 (lifetime) |
| 6.0. 臨床的アウトカムのエビデンス | B. RCT RCT: プロテアーゼ阻害薬 : 第 3 相臨床試験(2 originals PMID: 21449783, 21696307, 2 briefing documents , 1 conference report) Telaprevir+PR : ADVANCE □Vertex Pharmaceuticals. Telaprevir 375-mg Film-Coated Tablet for the Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C. Antiviral Drugs Advisory Committee. Briefing Document (NDA 201-917). Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration; 28 April 2011. Accessed at www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AntiviralDrugsAdvisoryCommittee/UCM252562.pdf on 3 November 2011. □Levin J. Telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in genotype 1 HCV treatment-naïve patients: final results of phase 3 ADVANCE study [conference report]. Presented at the 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, 2 November 2010. Boceprevir+PR : SPRINT-2 investigation □Poordad F, et al: SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2011;364:1195-206. [PMID: 21449783] □Merck & Co. FDA Antiviral Drugs Advisory Committee Meeting. Boceprevir Capsules (NDA 202-258). Briefing Document. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration; 29 March 2011. Accessed at www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AntiviralDrugsAdvisoryCommittee/UCM252343.pdf on 3 November 2011 PR: IDEAL □McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, et al: IDEAL Study Team. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. N Engl J Med. 2009;361:580-93. [PMID:19625712] |
| 6.0.1. 臨床的アウトカムのエビデンスの出所 | C. 両方 自国を含めた国際多施設 RCT+FDA Advisory Committee Meeting Briefing Document |
| 6.1. アウトカム指標の選択 (Selection of Outcome Measure) | A. QALY その他として、非代償性肝硬変、肝細胞癌、肝移植の発症リスク |
| 6.2.1. 効用値の測定方法 (Measurement of Utility) | B. 間接法 年齢別 QOL は Medical Expenditure Panel Survey から、HCV によるものは以下の 5 文献から F0 : Salmon JA et al. Cost-effectiveness of treatment for chronic hepatitis C infection in an evolving patient population JAMA. 2003 Jul 9;290(2):228-37. PMID:12851278 引用 : Wong JB, et al. Pretreatment evaluation of chronic hepatitis C: risks, benefits, and costs. JAMA. 1998 Dec 23-30;280(24):2088-93. PMID: 9875876 (Expert Panel Assessment) F2-F4, decCir : Sherman Health values of patients with chronic hepatitis C infection Arch Intern Med. 2004 Nov 22;164(21):2377-82. PMID: 15557419 (対象 : C 型慢性肝炎患者 126 名 U-Maker: RS, SG, TTO) 論文では TTO 値を採用 LT:McLernon Health-state utilities in liver disease: a systematic review Med Decis Making. 2008 Jul-Aug;28(4):582-92 Epub 2008 Apr 18. PMID : 18424560 (1966~2006 9 月までの文献検索→30 論文の採用): 論文では TTO 値を採用 HCC : Chong Health-state utilities and quality of life in hepatitis C patients. Am J Gastroenterol. 2003 Mar;98(3):630-8 PMID: 12650799 (対象 : 193 人の C 型慢性肝炎患者 RS, SG, HUI-3, EQ-5D, SF-36) 論文では SG 値を採用 |
| 6.2.2. 効用値の測定対象 (Target Sample of Utility) | A. 患者 C. 医療関係者 |

| | |
|---|---|
| Measurement) | |
| 6.2.2.1. 効用値データの出所 | C. 両方 McLernon のSRは他国のものを含む Chong はトロントの患者 |
| 7.1. 費用測定単価 (Unit cost for Measurement of Cost) | C. その他 (commercial insurance claim data, whole prices) 年齢別基礎医療費 (Age specific baseline health care cost : 患者の out-of-pocket expense を含む) Meara E. et al. Trends in medical spending by age, 1963-2000 Health Aff (Millwood). 2004 Jul-Aug;23(4):176-83. PMID:15318578 C型慢性肝炎の線維化ステージ医療費 ・ Poret AWet. Al. Cost burden of illness for hepatitis C patients with employer-sponsored health insurance. Dis Manag. 2002;5:95-107. (論文が引けず : PubMed 検索になし) ・ Mitra D, Davis KL, Beam C, Medjedovic J, Rustgi V. Treatment patterns and adherence among patients with chronic hepatitis C virus in a US managed care population. Value Health. 2010;13:479-86. PMID: 20102555 Commercial insurance claims data からの算出 C型慢性肝炎の線維化ステージ医療費 (SVR 期) Mitra D, Davis KL, Beam C, Medjedovic J, Rustgi V. Treatment patterns and adherence among patients with chronic hepatitis C virus in a US managed care population. Value Health. 2010;13:479-86. PMID: 20102555 薬剤費用 : PegIFN+RBV : converted average wholesale prices to best prices by using conversion factor of 0.64, consistent with the Congressional Budget Office estimates. Protease 阻害薬 Pollack A. Second drug wins approval for treatment of hepatitis C. The New York Times. 23 May 2011:B2. |
| 7.2. 医療資源消費量のデータソース (Data Source of Health Care Resource Consumption) | D. 医療機関レベルでの医事会計データ |
| 7.2.1. 医療資源消費データの出所 | A. 自国の研究や診療経過等 - |
| 7.3. 非関連医療費 (Unrelated Health Care Cost) | A. 非関連医療費を含めない - |
| 7.4. 生産性損失の推計方法 (Estimation of Productivity Loss) | 含まれていないと思われる。 |
| - 人的資本法の場合 | X. 記載なし |
| 8. 分析モデル (Modeling) | B. Markov Model 自然歴モデル ; 妥当性の検証がされた既存のモデルを活用 chronic hepatitis C infection in an evolving patient population. JAMA. 2003;290:228-33Salomon JA, Weinstein MC, Hammit JK, Goldie SJ. Cost-effectiveness of treatment for 7. PMID: 12851278 |
| 9. 割引 (Discount) | A. 費用、アウトカムを同率で割引く 3%/年 |
| 11. 不確実性 (Uncertainty) | A. 1次元感度分析 B. 2次元(or 多次元)感度分析 C. 確率的感度分析 |
| 12. 財政的影響 (Financial impact) | X. 記載なし |
| その他のコメント. | L28 B guided response による検討 費用:外来、入院医療費、救急受診費用、検査費用、薬剤費用など直接医療費は含まれている。また、年齢別基礎医療費は含まれているが、生産性喪失は含まれていないよう : Societal?? |

ウ) Evidence Review Group Report commissioned by the NHS R&D HTA Programme on behalf of NICE(2011)

| | |
|---|---|
| 書誌情報 | Evidence Review Group Report commissioned by the NHS R&D HTA Programme on behalf of NICE Telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C 21 December 2011 Jeremy Jones, Principal Research Fellow, SHTAC Debbie Hartwell, Research Fellow, SHTAC Louise Baxter, Research Fellow, SHTAC Petra Harris, Research Fellow, SHTAC |
| 2. 分析の立場 (Perspective) | A. 公的医療費支払者の立場 NHS and PPS |
| 3. 比較対象 (Comparator) | A. 最も代替される医療技術等 UK NHS で通常用いられる代替治療 (PegIFN+RBV) |
| 4. 分析手法 (Type of Evaluation) | A. 費用効果分析 効果指標は QALY |
| 5. 分析期間 (Time Horizon) | A. 当該医療医療技術等に関連する影響を十分に捉えられる期間 分析期間は生涯 |
| 6.0. 臨床的アウトカムのエビデンス | A. システムティックレビュー 新規治療患者：ADVANCE Jacobson IM, et. al. ADVANCE Study Team Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2011 Jun 23;364(25):2405-16. PMID: 21696307 既治療：REALIZE Zeuzem S et.al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. N Engl J Med. 2011 Jun 23;364(25):2417-28. doi: 10.1056/NEJMoa1013086. PMID: 21696308 |
| 6.0.1. 臨床的アウトカムのエビデンス の出所 | C. 両方 国際多施設共同研究 |
| 6.1. アウトカム指標の選択 (Selection of Outcome Measure) | A. QALY - |
| 6.2.1. 効用値の測定方法 (Measurement of Utility) | B. 間接法 EQ-5D により測定 (CHC に対する UK RCT から) Wright M, Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. Health Technol Assess. 2006 Jul;10(21):1-113, iii. PMID: 16750059 |
| 6.2.2. 効用値の測定対象 (Target Sample of Utility Measurement) | A. 患者 Of the 196 cases (98 treatment, 98 controls) included in the mild hepatitis C RCT |
| 6.2.2.1. 効用値データの出所 | A. 自国研究 - |
| 7.1. 費用測定の単価 (Unit cost for Measurement of Cost) | A. 公定価格 B. 医療機関における原価など社会における医療資源消費を反映した費用 Health state cost: Shepherd were inflated to 2010 prices, using the Hospital and Community Health Services (HCHS) inflation index |
| 7.2. 医療資源消費量のデータソース (Data Source of Health Care Resource Consumption) | B. 臨床試験等における症例報告書 C. 標準的な診療経過 F. 専門家の意見 薬剤費、治療効果モニタリング費用 (外来受診費用を含む)、健康状態関連費用 Wright らによる Mild Hepatitis C study から (treatment, monitoring) Health state cost: Hartwell Grischenko の研究から 副作用：専門家の意見 |
| 7.2.1. 医療資源消費データの出所 | A. 自国の研究や診療経過等 - |
| 7.3. 非関連医療費 (Unrelated Health Care Cost) | A. 非関連医療費を含めない - |
| 7.4. 生産性損失の推計方法 (Estimation of Productivity Loss) | - |

| | |
|---------------------------------|--|
| - 人的資本法の場合 | - |
| 8. 分析モデル (Modeling) | B. Markov Model Hartwell らのモデルにもとづき、専門家（慢性肝炎、Health economist）の意見を入れて構築 |
| 9. 割引 (Discount) | A. 費用、アウトカムを同率で割引く 3.5% |
| 11. 不確実性 (Uncertainty) | A. 1次元感度分析 C. 確率的感度分析 D. その他（シナリオ解析） 一次元：Tornado（すべての変数） PSA:変数と分布は提出書類のリスト上 ほとんど（Majority）の変数 |
| 12. 財政的影響 (Financial impact) | 行われていない |
| その他のコメント. | Manufacture の提示しているデータは詳細が不明、 |

エ. レビューのまとめと国内で実施することを想定した場合の考察

(ア) クリニカルエビデンスに関するデータ

図表 6 に従来のジェノタイプ 1 型 C 型慢性肝炎の標準治療であった Pegylated interferon と Ribavirin との併用療法 (48 週間) と比較を行った国内外の代表的な臨床研究について示す。

国外の研究は国際的多施設研究であるが日本の施設は含まれていない。また、治療時の QOL 評価もされているが、国内の臨床研究では QOL 評価はされていない。

図表 6 主な Telaprevir の臨床試験

| | ADVANCE | | REALIZE | | | G060-A6(国内) | |
|------------------------------------|--------------------------------|-----------|--|-----------------------|-----------|--------------------------------|-------|
| Source | N Engl J Med. 2011;364:2405-16 | | N Engl J Med. 2011;364:2417-28 | | | J Hepatol. 2012 56:78-84 | |
| PubID | 21696307 | | 21696308 | | | 21827730 | |
| Samples | 1095 Rx-naïve patients | | 663 previously no or partial response, or relapse patients for initial treatment | | | 220 Rx-naïve patients in Japan | |
| Design | International multicenter RCT | | International multicenter RCT | | | multicenter open-label RCT | |
| (Phase III manufacturer supported) | | | | | | | |
| Arms | T12PR* (12-36W) | PR(48W) | T12PR36W | T12PR36 W(lead-in) | PR(48W) | T12RP24W | PR48W |
| N | 363 | 361 | 266 | 264 | 133 | 126 | 63 |
| Effectiveness | | | | | | | |
| SVR | 0.75 | 0.44 | 0.65 | | 0.17 | 0.73 | 0.49 |
| Relapse after VN | 0.09 | 0.28 | 0.13 | | 0.65 | 0.17 | 0.22 |
| QOL** | | | | | | | |
| before Rx | 0.89 | 0.89 | 0.89 | | 0.9 | | |
| at 12W | 0.72-0.76 | 0.77-0.79 | 0.72-0.76 | | 0.76-0.81 | | |
| Safety | | | | | | | |
| Serious AE | 0.09 | 0.07 | 0.12 | | 0.05 | | |
| Grade3 Rash | 0.06 | 0.01 | 0.03 | | 0.00 | 0.12 | 0.05 |
| Anemia (<10g/dl) | 0.36 | 0.14 | 0.39 | | 0.20 | 0.38 | 0.17 |

*T: Telaprevir P:Pegylated interferon, R: ribavirin

**EQ-5D による

(イ) 費用に関するデータ

Ishida H et. al.(Hepatol Res. 2004;28(3):125-136.)および Nakamura J. et.al. (Eur J Gastroenterol Hepatol. 2007 ;19(9):733-9)の費用対効果分析では、慢性肝炎等の外来治療については、専門家らによる標準的な治療パターンからの医療費推定、入院医療費については、自施設内データからの費用推定であり、汎用性の問題が残る。

(ウ) 利用可能なモデル (病態推移モデル等) の状況

ア) 海外における代表的モデル:

a. Bennett WG et.al. (Ann Intern Med. 1997 ;127(10):855-65.)

健康状態:慢性肝炎（軽症）、慢性肝炎（中等度）、肝硬変、非代償性肝硬変（腹水・非反応性腹水・肝性脳症1年目・2年目、食道静脈瘤1年目・2年目）、肝細胞癌、肝移植

b. Kim R et.al (Ann Intern Med. 1997 ;127(10):855-65.)

健康状態:慢性肝炎、肝硬変、非代償性肝硬変、肝細胞癌、肝移植

c. Shepherd J et.al. (Health Technol Assess. 2007;11(11):1-205, iii.)

健康状態:慢性肝炎（軽症）、慢性肝炎（中等度）、肝硬変、非代償性肝硬変、肝細胞癌、肝移植

イ) 国内実施研究におけるモデル:

a. Hayashida et.al. (J Epidemiol. 2002 ;12(1):22-32)

健康状態:慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌

b. Ishida H et.al.(Hepatol Res. 2004;28(3):125-136.)

健康状態: Bennett WG と同じ構造

c. Nakamura J et.al.(Eur J Gastroenterol Hepatol. 2007 ;19(9):733-9).

健康状態:慢性肝炎、肝硬変、非代償性肝硬変、肝細胞癌

(エ) その他の課題等

<経済評価実施の可能性について>

上記より可能であるが、費用データや効用値についてのわが国のより汎用性の高いデータが必要であり、今後の課題と考える。

Preliminary な検討には、Ishida H らのものがある。(Ishida H,et. al. Cost-effectiveness of telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. ISPOR Europe 2012 November 3 (Berlin))

3) 慢性閉塞性肺疾患

ア. 各技術についての基本情報

(ア) 技術名

下記の呼吸器・慢性閉塞性肺疾患（COPD）治療薬

| 治療薬名 | 商品名 | 比較薬 | 加算 | 外国価格調整 | 1日薬価 | 収載年月 |
|---|-------|----------------|-------------|---------------|--------|--------|
| チオトロピウム臭化物水和物 Tiotropium (長時間作用性抗コリン薬) | スピリーバ | セレベント | なし | 63%↑ (米英独) | 220.20 | H16.12 |
| インダカテロールマレイン酸塩 Indacaterol (長時間作用性 B2 刺激薬) | オンプレス | セレベント | 有用Ⅱ 15%↑ | なし | 139.60 | H23.9 |
| サルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル Salmeterol/fluticasone (B2 刺激薬・吸入ステロイド) | アドエア | セレベント フルタイド | なし | なし | 219.00 | H19.6 |

(イ) 技術の概要

慢性閉塞性肺疾患（Chronic Obstructive Pulmonary Disease : COPD）とは有毒な粒子やガスの吸入による進行性の疾患であり、運動時の呼吸困難や慢性の咳・痰等を伴う。主な原因は喫煙であり、他に粉塵や化学物質などがある。COPD による死亡者数は日本において、約 15000 人／年 1)、推定患者数は 500 万人以上 2)と試算されており、「気管支炎及び慢性閉塞性肺疾患」にかかる医療費は、年間約 1550 億円となっている 3)。また、世界では約 2 億 1000 万人の患者がいると推計され、COPD による死亡は、リスク（特にたばこの煙）を低減させるための介入がなされない場合、次の 10 年間で 30%以上増加すると予測されている 4)。

日本呼吸器学会「COPD 診断と治療のためのガイドライン第 3 版」によると 5)、COPD の診断は気動制限の有無を確認する呼吸機能検査（スパイロメトリー）によって行う。患者が最大量の吸入を行った後に強制的に呼出した空気の最大量を努力肺活量 (Forced Vital Capacity : FVC) と努力肺活量測定最初の 1 秒間の努力呼気量を 1 秒量 (FEV1) と呼んでおり、この数値の変化が COPD の重症度を反映する。患者の FEV1 実測値が同姓・同世代の健常者（予想値）に比べ 80%未満の場合は中等症以上と診断され、長時間作用抗コリン薬（チオトロピウム）もしくは β2 刺激薬（サルメテロールやインダカテロール）の投与、あるいはその両方の併用による管理が必要となる。また、増悪を繰り返す場合は吸入用ステロイド（フルチカゾン）等の追加を考慮する。

(ウ) 国内での承認等の状況ならびに適応

各薬剤の承認時期ならびに効能効果を以下にまとめる。

| 製品名 | 効能効果 | 用法用量 | 承認取得日 薬価収載日 |
|-----------------------------|---|--|--|
| スピリーバ 2.5µg レスピマット 60 吸入 | 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解 | 通常、成人には1回2吸入（チオトロピウムとして5µg）を1日1回吸入投与する | 2010年1月20日 2010年4月23日 （新剤型・新用量の新キット製品） |
| スピリーバ吸入用 カプセル 18µg | 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解。 | 1回1カプセル（チオトロピウムとして18µg）を1日1回本剤専用の吸入用器具（ハンディヘラー）を用いて吸入する。 | 2004年10月22日 2004年12月8日 |
| オンブレス吸入用 カプセル 150 µg | 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解 | 通常、成人には1回1カプセル（インダカテロールとして150µg）を1日1回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する | 2011年7月1日 2011年9月12日 |
| アドエア 250 ディスクス | 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤及び長時間作用型吸入 B2 刺激剤の併用が必要な場合） | 成人にはアドエア 250 ディスカス 1 吸入（サルメテロールとして 50µg、フルチカゾンプロピオン酸エステルとして 250µg）を 1 日 2 回吸入投与する。 | 2007年4月18日 2007年6月8日 （気管支喘息） 2009年1月21日 （COPD の適応追加） |

イ. 医療経済評価の実施状況

(ア) 海外の HTA 機関での評価

経済評価が実施されているものについて、下記の表にまとめた。

ア) チオトロピウム臭化物水和物

| HTA 機関 | 経済評価 | 手法 | 結果の要約 |
|--------|-------------|---|--|
| CADTH | 有 (2010) | 費用効果分析（サルメテロール、吸入ステロイド併用有無、との比較を行った 4 試験のシステムチックレビュー） | 費用対効果に優れる、しかし結果の解釈には注意が必要（肺機能の改善を認めたが、急性増悪、呼吸困難、入院、QOL、死亡等に変化なし） |

イ) インダカテロールマレイン酸塩

| HTA 機関 | 経済評価 | 手法 | 結果の要約 |
|--------|-------------|---------------------------------------|---|
| CADTH | 有 (2012) | 費用最小化分析（サルメテロール 50µg 1 日 2 回に比べ安価である） | 1 日投与量 75µg 以下であれば他の長時間作用性 B ₂ 刺激薬と同様に使用可能 |

| | | | |
|------|-------------|-------------------------------|---|
| PBAC | 有 (2011) | 費用最小化分析（サルメテロール・フルチカゾン配合剤と同じ） | 1日投与量 150 もしくは 300µg は COPD の治療薬として使用可能 |
|------|-------------|-------------------------------|---|

(イ) 国内外の医療経済評価研究

英文論文については下記の検索式によって関連論文を探した。

| | | |
|---------|--|-----|
| NHS-EED | "COPD" | 186 |
| | "COPD", "Indacaterol" | 1 |
| | "COPD", "Tiotropium bromide hydrate" | 0 |
| | "COPD", "Tiotropium" | 12 |
| | "COPD", "Salmeterol xinafoate" | 0 |
| | "COPD", "Salmeterol xinafoate", "Fluticason" | 10 |

日本語論文については医中誌より 1 論文のみ検索された。

ウ. 医療経済評価研究のレビュー

(ア) 一覧

ア) チオトロピウム臭化物水和物

- [1] Jan B.Oostenbrink, Maureen P.M.H. Rutten-van Mo'iken, Brigitta U, J.Mark FitzGerald. Probabilistic Markov model to assess the cost-effectiveness of bronchodilator therapy in COPD patients in different countries. Value Health 2005, 8:32-46.
- [2] 西村周三, 小林慎. 日本における COPD (慢性閉塞性肺疾患) 医療費とチオトロピウムの費用対効果. PharmaMedica 2005;23(3):165-174.
- [3] Lee KH, Phua J, Lim TK. Evaluating the pharmaco-economic effect of adding tiotropium bromide to the management of chronic obstructive pulmonary disease patients in Singapore. Respiratory Medicine 2006; 100(12): 2190-2196.
- [4] Maureen P. M. H. Rutten-van Mólken, Jan B. Oostenbrink, Marc Miravittles and Brigitta U. Modelling the 5-year cost effectiveness of tiotropium, salmeterol and ipratropium for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Spain. Eur. J Health Econ 2007; 8(2): 123-35.

- [5] Naik S, Kamal KM, Keys PA, Mattei TJ. Evaluating the cost-effectiveness of tiotropium versus salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2010; 2(1): 25-36.
- [6] Neyt M, Devriese S, Thiry N, Van den Bruel A. Tiotropium's cost-effectiveness for the treatment of COPD: a cost-utility analysis under real-world conditions. *BMC Pulmonary Medicine* 2010, 10:47.
- [7] Gani R, Griffin J, Kelly S, Rutten-van Molken M. Economic analyses comparing tiotropium with ipratropium or salmeterol in UK patients with COPD. *Primary Care Respiratory Journal* 2010; 19(1): 68-74.
- [8] Sun SX, Marynchenko M, Banerjee R, Cheng D, Mocarski M, Yin D, Yu AP, Wu EQ. Cost-effectiveness analysis of roflumilast/tiotropium therapy versus tiotropium monotherapy for treating severe-to-very severe COPD. *Journal of Medical Economics* 2011; 14(6): 805-815.
- [9] Mittmann N, Hernandez P, Mellström C, Brannman L, Welte T. Cost effectiveness of budesonide/formoterol added to tiotropium bromide versus placebo added to tiotropium bromide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Australian, Canadian and Swedish healthcare perspectives. *Pharmacoeconomics* 2011; 29(5): 403-414.
- [10] Zaniolo O, Iannazzo S, Pradelli L, Miravittles M. Pharmacoeconomic evaluation of tiotropium bromide in the long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Italy. *European Journal of Health Economics* 2012; 13(1): 71-80.
- [11] Chatterjee A, Shah M, D'Souza AO, Bechtel B, Crater G, Dalal AA. Observational study on the impact of initiating tiotropium alone versus tiotropium with fluticasone propionate/salmeterol combination therapy on outcomes and costs in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research* 2012; 13:15.

イ) インダカテロールマレイン酸塩

- [1] Price D, Gray A, Gale R, Asukai Y, Mungapen L, Lloyd A, Peters L, Neidhardt K,

Gantner T. Cost-utility analysis of indacaterol in Germany: a once-daily maintenance bronchodilator for patients with COPD. *Respiratory Medicine* 2011; 105(11): 1635-1647.

ウ) サルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル

[1] Chuck A, Jacobs P, Mayers I, Marciniuk D. Cost-effectiveness of combination therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Canadian Respiratory Journal* 2008; 15(8): 437-443.

[2] Earnshaw SR, Wilson MR, Dalal AA, Chambers MG, Jhingran P, Stanford R, Mapel DW. Cost-effectiveness of fluticasone propionate/salmeterol (500/50 micrograms) in the treatment of COPD *Respiratory Medicine* 2009; 103(1): 12-21.

各論文の要約についてはチェックフォーマット参照

(イ) 文献ごとのチェックフォーマット

ア) 西村周三 (2005)

| | |
|--|--|
| 書誌情報 | 西村周三, 小林周. 日本における COPD (慢性閉塞性肺疾患) 医療費とチオトロピウムの費用対効果. PharmaMedica 2005;23(3):165-174. |
| 2. 分析の立場 (Perspective) | X. 記載なし 分析は日本にて行われた |
| 3. 比較対象 (Comparator) | A. 最も代替される医療技術等 チオトロピウムの費用対効果をイプラトロピウム、サルメテロールおよびこれらの薬剤を使用しない通常治療の 4 群間で比較 |
| 4. 分析手法 (Type of Evaluation) | A. 費用効果分析 - |
| 5. 分析期間 (Time Horizon) | B. 2年、5年、10年等の時間を区切った期間 1年間 (1 サイクル 1 ヶ月) |
| 6.0. 臨床的アウトカムのエビデンス | B. RCT Oostenbrink らのオランダでの臨床試験のデータを用いたマルコフモデル (以下、オランダモデル) [1] に基づいてモデルを構築 入手可能な範囲で日本のデータを用いてシミュレーションを行ったが、各状態間の移行確率、急性増悪の発生率、および増悪時の重症の割合に関しては日本人を対象にしたデータがないため、オランダモデルで使用されている数値を利用 |
| 6.0.1. 臨床的アウトカムのエビデンスの出所 | C. 両方 - |
| 6.1. アウトカム指標の選択 (Selection of Outcome Measure) | B. QALY 以外の指標 期待医療費、Moderate 滞在期間、急性増悪累積回数 |
| 6.2.1. 効用値の測定方法 (Measurement of Utility) | X. 記載なし - |
| 6.2.2. 効用値の測定対象 (Target Sample of Utility Measurement) | X. 記載なし - |
| 6.2.2.1. 効用値データの出所 | X. 記載なし - |
| 7.1. 費用測定の単価 (Unit cost for Measurement of Cost) | A. 公定価格 薬価基準 |
| 7.2. 医療資源消費量のデータソース (Data Source of Health Care Resource Consumption) | D. 医療機関レベルでの医事会計データ F. 専門家の意見 急性増悪時の入院を要する場合の医療費は COPD の急性増悪と医療経済の総説[2]の数値を使用し、入院を要しない場合の医療費は専門家の意見により治療スケジュールを構築し、それに従い医療費の推定 慢性安定期の医療費はマルコフモデルの設定に従い推定 |
| 7.2.1. 医療資源消費データの出所 | A. 自国の研究や診療経過等 - |
| 7.3. 非関連医療費 (Unrelated Health Care Cost) | A. 非関連医療費を含めない - |
| 7.4. 生産性損失の推計方法 (Estimation of Productivity Loss) | Y. 該当しない |
| - 人的資本法の場合 | - |
| 8. 分析モデル (Modeling) | B. Markov Model [1]に基づいてマルコフモデルを構築し、COPD 患者のとりうる状態として、GOLD 基準より Moderate、Severe、Very Severe の 3 つの状態を定義 また、分析対象患者は、治療対象となる一般的な COPD 患者とし、シミュレーション開始時の各状態間の分布状況は、NICE study[3]による結果を用いた |
| 9. 割引 (Discount) | X. 記載なし - |