

Health Economics at CADTH

**MEETING WITH JAPANESE RESEARCH TEAM
MARCH 19, 2015**

CADTH Evidence
Driven.

Budget Questions

- How much of the annual budget do you set up for the CDR process?
 - For the expected budget for FY 2015-16, we expect to spend approximately 26% of our budget in the CDR program

- Does funding come from the governments, pharmaceutical companies (or industry groups) and/or others?
 - Our funding for CDR is expected to come from
 - Governments – 72%
 - Industry – 28%

1

CADTH Evidence
Driven.

Budget Questions

- Who will cost the cost incurred for a review process (e.g. pharmaceutical companies pay for the cost?)
 - Funding received from Federal, provincial and territorial governments
 - 2014 started charging industry application fees.
 - Fees varying depending on schedule (see table) but a full fee is \$72,000.

2

CADTH Evidence Driven.

Budget Questions

Table 1: Application Fee Schedule

Schedule	Application Type ^a	Fee
A	Submission for a new drug for review of a single indication	\$72,000
	Submission for an existing drug for the review of a new indication	
	Submission for a new combination product for review of a single indication	
B	Each subsequent new indication ^b filed at the same time or sequentially for the three application types listed in schedule A	\$57,600
	Resubmission based on new clinical information with or without new cost information	
C	Submission for a new combination product (funded components or CADTH designated tailored reviews)	\$36,000
	Submission for a subsequent entry biologic	
D	Resubmission based on new cost information only	\$7,000
	Request for a resubmission based on a reduced price during the embargo period	
	Request for reconsideration of an embargoed CDEC recommendation	

3

CADTH Evidence Driven.

Staffing Question

- How many people work for CDR?
 - ~160 staff at CADTH
 - Clinical research support for CDR:
 - 4 clinical research managers
 - 9 clinical research officers
 - 2 clinical research assistants

4

CADTH Evidence
Driven.

Staffing Question

- How many people work for CDR?
 - **Health Economics (HE) team is matrixed...**
 - That means individuals on the HE team can work on a number of CADTH products
 - Also, contractors are used – if they have appropriate qualifications and expertise

5

CADTH Evidence
Driven.

Methodology Questions

- Please describe the scope of the technologies to be assessed.
 - Are all outpatient drugs assessed by CDR?
 - All prescription drugs (including cancer drugs through pCODR)
 - May be submitted by manufacturer or drug plans
 - *The following should be made directly to drug plans:*
 - Line extensions of marketed products, including new dosage forms with the same route of administration and new strengths of the same dosage form.
 - Generic products.

6

CADTH Evidence
Driven.

Methodology Questions

- Do you re-evaluate of drugs in post-marketing phase?
 - A CDR submission can be only be filed for drugs that have Health Canada's official approval for marketing in Canada or are very likely to receive approval within 90 calendar days for the indications to be reviewed by CDR.
 - CDR will re-evaluate drugs (e.g., Resubmission) if:
 - New clinical information in support of improved efficacy and safety
 - New cost information that significantly affects the cost-effectiveness of the drug

7

CADTH Evidence
Driven.

Methodology Questions

- When performing an economic evaluation, who is responsible for analyzing data and developing the models? (e.g. manufacturers, academic groups, etc)
- Please describe the process of submitting the above analysis results.
- Please explain the review or double-checking processes for the above analysis results.

8

CADTH Evidence Driven.

Methodology Questions

- Manufacturers are responsible for providing pharmacoeconomic information as part of the submission package to CDR
- The CDR review team reviews and conducts an appraisal of the pharmacoeconomic information submitted by the manufacturer
- The results and conclusions reported in the *Common Drug Review Clinical Review Report* are used in the assessment of the pharmacoeconomic information submitted by the manufacturer.

9

CADTH Evidence Driven.

Methodology Questions

- During this stage, the review team:
 - Determines whether the submitted pharmacoeconomic evaluation is supported by the available clinical evidence.
 - Results provided by the manufacturer are confirmed, using the supplied economic model.
 - When relevant, the economic model is rerun and revised cost-effectiveness estimates are determined
 - Prepares cost comparison tables
 - Prepares a *Common Drug Review Pharmacoeconomic Review Report* in accordance with the review template.

10

CADTH Evidence
Driven.

Methodology Questions

- A secondary HE is responsible for checking numbers included in the report for accuracy, and where re-analysis of the model has been conducted, the secondary HE reviewer is responsible for confirming the results
- **Conflict of interest.**
 - CADTH guidance on conflict of interest, strictly adhered to in selection of team

11

CADTH Evidence
Driven.

Methodology Questions

- How are external researchers (from universities, research institutes, etc.), citizens, or patient groups involved in the process?
 - Network of economists developed from academic centres in Canada, that may be part of the CDR review team
 - May be contracted to provide specific information in relation to the submission or resubmission
 - Information submitted by a patient group describes the experiences and perspectives of patients living with the condition for which a drug in a CDR submission or resubmission is indicated and the impact of drug therapy on the lives of those with that illness or condition.

12

CADTH Evidence
Driven.

Methodology Questions

- Please describe the discussion process and its implementation system on an interpretation and/or conclusion (e.g. cost-effectiveness of the technology) for the above analysis results.
- How are the external researchers (from universities, research institutes, etc), citizens, or patient groups involved in the process?

13

CADTH Evidence
Driven.

Methodology Questions

- Three Canadian Drug Expert Committee members (CDEC), including one public member, are assigned early in the review process as “discussants” for each drug under consideration at a scheduled committee meeting.
- The public member prepares a brief written overview report summarizing the patient group input, and the other two discussants each prepare an overview report summarizing the clinical and pharmacoeconomic evidence.
- No new clinical or economic information is included in the overview reports
- CADTH staff review the discussant reports to ensure the data are accurate and no new information that was not reviewed in the CDR review report(s) is introduced.

14

CADTH Evidence
Driven.

Methodology Questions

- The final discussant reports are subsequently provided to all CDEC members in advance of the meeting.
- Relevant CADTH staff and external reviewers contracted by CADTH may actively participate in the presentation of information. The staff role includes provision of administrative and secretariat support.
- CADTH staff and external reviewers do not have the right to vote.
- Specialist experts attend the CDEC meeting upon invitation but do not vote on the recommendation.
- Manufacturers, patients, and others (except as described above) are not entitled to attend any CDEC meeting, either as observers or to make an oral presentation or submission.

15

CADTH Evidence
Driven.

Methodology Questions

- Do you have an explicit threshold to refer for economic evaluations? If yes, what are the approximate values of them? If no, how do you determine whether a healthcare technology is cost-effective or not?
 - No
 - Cost effectiveness is considered with other aspects by CDEC including: clinical effectiveness, harms, therapeutic need, population affected
 - Generally accepted thresholds:
 - \$20K/QALY good value for money
 - \$50k/QALY reasonable value for money

16

CADTH Evidence Driven.

Methodology Questions

- How much time is required from determining a target technology to evaluate to reaching an interpretation and/or conclusion of the analysis results?
 - CDR: from date of "Acceptance for Review" to date of issuance of embargoed CDEC recommendation – 180 calendar days
 - Optimal Use (OU)/Therapeutic Reviews – 9 to 12 months
 - Factors influencing timeline:
 - Customer's timeline for making decisions
 - Existence of HTA evidence or if synthesis is required
 - Project complexity and required resources

17

CADTH Evidence Driven.

Methodology Questions

- Please explain as precisely as possible about each process of selection/determination, analysis, review and evaluation of the technology
 - Topic identification and scoping for OU projects
 - degree of pan-Canadian interest;
 - size of population affected;
 - magnitude of potential expenditures or cost savings;
 - magnitude of potential population health gains;
 - evidence of substantial variability in utilization patterns, or of inappropriate or over use
 - The customer(s) timeline for making decisions

18

CADTH Evidence
Driven.

Methodology Questions

- A clinical review team develops a protocol for the review of the topic with input from all stakeholders, HTERP members, and other experts, as required.
- The clinical review team designs and conducts an independent systematic literature search to address the protocol.
- An economics team will develop an economic analysis to address the economic impact of the technology. The team will also seek input from clients, committee members, and external health economist, as required.
- HTERP members may also be asked to provide input on supplemental issues (i.e., clinical issues not addressed directly by the systematic review) that may be important for HTERP to develop recommendations.

19

CADTH Evidence
Driven.

Methodology Questions

- The Expert members on HTERP are consulted at the protocol stage and over the course of the project to ensure the clinical relevance of the project.
- Recommendations or guidance for a given project are normally developed over the course of three HTERP meetings that occur 4-6 weeks apart.
 - At the first meeting, the CADTH assessments are presented to the Panel along with stakeholder feedback received on the draft report(s). Members have the opportunity to discuss the available evidence and ask questions of the review team.
 - Draft recommendations/ guidance are developed at the second meeting, which are then posted for stakeholder feedback.
 - At the third meeting, the recommendations are finalized based on the feedback received.

20

CADTH Evidence
Driven.

Methodology Questions

- **HTERP deliberative framework:**
 - Background/context
 - Clinical need
 - Clinical benefit
 - Harms
 - Patient preferences
 - Economic impact
 - Implementation
 - Legal
 - Ethics
 - Environmental impact

21

CADTH Evidence
Driven.

Impact Questions

- What organization is in charge of the appraisal, decision-making on the price and availability of healthcare technologies (e.g. reimbursement)?
 - Healthcare in Canada is delivered through a publicly funded system
 - Administered on a provincial or territorial basis, within guidelines set by the federal government.

 - For CDR: Federal, provincial, and territorial drug benefit plans
 - For Optimal Use/Therapeutic Reviews: Ministries of health, regional health authorities, health care institutions, etc.

22

CADTH Evidence Driven.

Impact Questions

- How the results of economic evaluations are incorporated into the decision-making process of the price and availability of healthcare technologies?
 - Recommendations by CDEC and HTERP are non-binding to CADTH clients and customers.
 - Clients and customers make their own decisions (e.g. drug-listing, uptake of technology, etc.) based on the *CDEC Final Recommendation* or *HTERP Recommendations* in addition to other factors, including the customer's mandate, jurisdictional priorities, and financial resources.

23

CADTH Evidence Driven.

6) BC (カナダ)

British Columbia PharmaCare 視察報告

1. BC PharmaCare とは

BC PharmaCare は、バンクーバー (BC) 州の住民を対象とした処方薬、医療用品、薬剤管理サービスの費用を給付する公的保険サービスである。BC PharmaCare では、以下に示す複数の保険プランが用意されている；

- Fair PharmaCare : 収入ベースのプランであり BC 州の住民の大半が加入
- Plan B : 認証を受けた老人ホームに永住する者が対象
- Plan C : BC 州から収入補助を受ける者が対象
- Plan D : 州の嚢胞性繊維症診療所に登録された者が対象
- Plan F : 国の医療または財政支援を受ける子供が対象
- Plan G : 精神医療サービスセンターに登録された者が対象
- Plan P : 在宅で緩和ケアを受ける者が対象

給付の対象は BC PharmaCare の総合リストに掲載されている医薬品・医療用品で、BC 州内で処方されたものであり、これらはホームページより検索し参照することが可能である。また、BC PharmaCare がカバーする薬剤管理サービスの費用は、調剤費、薬歴調査費などである。なお、以下のような医薬品は給付の対象外となる；

- BC PharmaCare が評価し給付対象としない医薬品
- 企業が PharmaCare での償還を要求しなかった医薬品
- PharmaCare が償還を検討中の医薬品
- 臨床試験の治療の一部として利用可能な場合
- 民間または連邦の保険者

など

2. BC PharmaCare での医薬品の償還可否に関連する組織

Medical Beneficiaries Pharmaceutical Service Division (MBPSD) はバンクーバー州 (BC) 保健省の一部門であり、地域住民の健康アウトカム向上に資するべく、州の医薬品・医療保険

プログラムの運営・管理を行う。MBPSD には、計 145 名の正規職員（20 名の薬剤師）が在籍し、以下の 4 つの部門で構成されている；①Drug Intelligence and Optimization (DIO)、②Policy, Outcomes, Evaluation and Research (POER)、③Business Management, Supplier Relations, System (BMSRS)、④Medical Beneficiary。このうち DIO が、BC PharmaCare における医薬品の保険償還可否の決定や適正使用を促進する役割を持つ。医薬品の処方リストは継続的に更新され、その綿密な過程と体系的な方法によって、臨床的効果および費用対効果の観点から適切な医薬品が収載されるよう管理されている。

3. カナダ（バンクーバー州）における医薬品の評価プロセス

カナダにおける医薬品の評価プロセスは 3 つの段階に分けられる。すなわち、段階 1: Health Canada（カナダ保健省）の評価、段階 2: Common Drug Review (CDR) の評価、段階 3: 州保健省（ここではバンクーバー州保健省とする）の評価である。まず、カナダ保健省の評価では、企業からの申請に基づき、医薬品の有効性、安全性、品質の評価が行われ、カナダにおける販売承認の可否に関する意思決定が行われる。次に、Canadian Agency for Drug and Technologies in Health (CADTH) による CDR の過程では、費用対効果の観点から評価が実施され、当該医薬品の公的保険における償還の適否に関して推奨が行われる。

バンクーバー州における評価は、カナダ保健省および CDR での評価に基づいて実施される。CDR による医薬品の評価の結果が「Do Not List」（保険償還の対象として不適切）と非推奨であった場合、BC 保健省は CDR の報告書、患者の意見などを考慮した上で、保険償還可否の意思決定を行う。一方、CDR が保険償還の対象として適切であると推奨した場合、BC 保健省は企業からの申請を受け、Drug Benefit Council (DBC) に諮問する。DBC は情報をもとに検討・保険償還に関する推奨を行い、BC 保健省は DBC の推奨結果、経済的考慮（財政影響分析およびプログラムの持続可能性）、償還方針との整合性などを包括的に考慮した上で、BC PharmaCare のもとでの償還可否の意思決定を行う。なお、BC 保健省による医薬品の評価の流れは図 1 に示される。

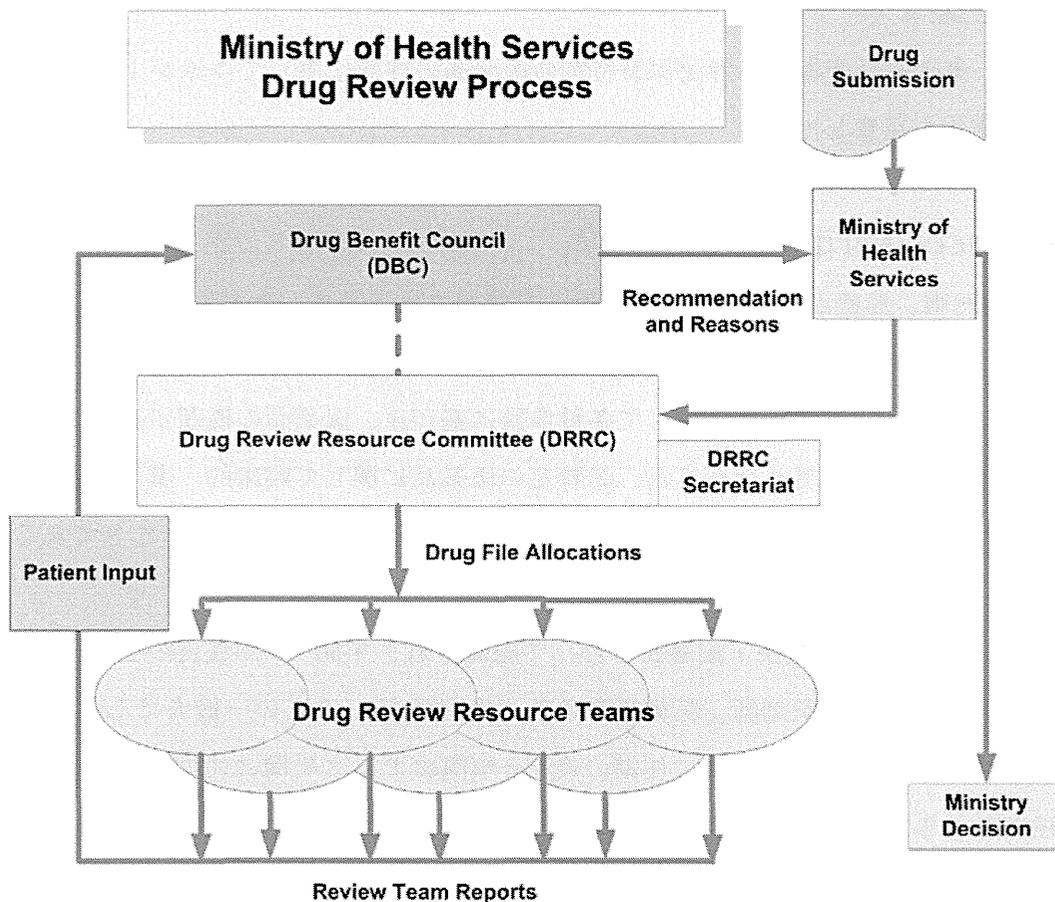


図 1. バンクーバー州における医薬品の評価の過程

(<http://www2.gov.bc.ca/gov/topic.page?id=AD8E4224D5FE4ACA905154B384914934>)

3-1. Drug Review Resource Committee (DRRC)

DRRC は DBC の分科委員会であり、個々の申請に関する照会事項など BC 保健省における評価に必要な資料の準備を行う。DRRC は Drug Review Resource Teams (DRRTs) と呼ばれる文献レビューの専門家チームに対して、個々の申請に関するレビュー報告書作成の作業を割り当てる。

3-2. Drug Review Resource Teams (DRRTs)

DRRT は担当する医薬品についての報告書を作成する。BC 保健省の評価の過程において、企業は DRRT の報告書の内容を検討し、DBC に対してコメントを提出することが出来る。

3-3. 患者の意見の組み入れ

BC 保健省は、患者や介護者、患者団体が特定の医薬品の評価に関してコメントを提出することが出来る仕組みを用意している。

3-4. Drug Benefit Council (DBC)

DBC は医療専門職、医薬品評価専門家、一般人で構成される独立した諮問機関であり、BC 保健省に対して、PharmaCare の医薬品償還リストへの掲載についての推奨を行う。DBC の主な役割は、①医薬品サービス部門に対して各種申請に基づき、医薬品の償還が適切な状態や基準も含めてリスト掲載の推奨を行うこと、②特定の医薬品に関して臨床的・薬剤経済学的側面からアドバイスを行うこと、③Common Drug Review を補完する機能を担うことである。

DBC は 12 名のメンバー（議長・副議長含む）で組織され、年間 10 回程度の会議を行う。構成は 9 名の専門家（医師、薬剤師、医療経済学者、倫理学者）、3 名の一般人であり、BC 保健省大臣が任命する。はじめの 1 年間の任期の後、2 年間および 3 年間の任期延長が可能であり、最長の任期は 6 年間である。DBC メンバーは専門家と一般人の場合に分けて、それぞれ資格・基準を設けている。また、利益相反に関するガイドラインや守秘義務についても定めがある。

医薬品の評価に際して、DRRT の報告書、企業からのコメント、患者団体のコメント、その他の評価に関連した資料は DBC に提出され、メンバーはそれらをもとに評価を行う。最終的に DBC は医薬品の保険償還についての推奨結果（掲載可、条件付で掲載可、掲載不可、申請価格での掲載不可）とその理由を BC 保健省に報告する。推奨はメンバーの合意に基づき決定される。もし統一した合意が形成されない場合、投票が行われ出席メンバーの過半数の賛成をもって推奨の決定が行われる。なお、DBC は以下を考慮した上で、保険償還の適否を決定する；

- 医薬品の臨床的効果と健康アウトカムに関して利用可能な情報
- BC 州の人々にとって利用価値があるか
- PharmaCare が同様の効き目の医薬品を償還しているか
- 診療実態と倫理的側面に対する配慮
- DRRT 評価報告書に対する企業のコメント
- CDR による評価報告書

3-5. BC 保健省による意思決定

医薬品の BC PharmaCare における保険償還可否の意思決定に際して、BC 保健省は以下を考慮する；

- DBC の推奨
- 同種の医薬品に対する PharmaCare の償還方針
- PharmaCare のどのプランのもとで償還するか
- PharmaCare のもとで償還する予算が十分であるか

3-6. BC PharmaCare の評価にかかる時間

CDR の推奨が出されてから BC PharmaCare における償還可否が決定するまでの時間は、優先度やテーマの複雑さによって変化するが、標準的な評価（例：フマル酸ジメチル）に 9 ヶ月程度の時間を要する。なお、複雑な評価（例：セレコキシブ）では 12 ヶ月程度、優先度の高い評価（インフリキシマブ（後発バイオ医薬品））では 6 ヶ月程度である。

3-7. 透明性確保・情報提供

BC PharmaCare はホームページを通じて、以下のような情報開示・情報提供を行っている；
(<http://www2.gov.bc.ca/gov/topic.page?id=D1A5394E2B5F4A358A65C07D202E8955>)

- 医薬品の評価過程
- Drug Benefit Council の構成・役割など
- 利益相反（COI）のガイドライン
- 医薬品の評価のタイムライン
- 医薬品の評価の申請書式
- 医薬品の保険償還とその考え方
- 償還品目の検索
- 患者意見のインプット

2. 医療経済評価研究のための QOL 値測定ツールおよび国内での測定値

1) EQ-5D-5L 日本語版の value set 開発

EuroQOL 5D-5L (EQ-5D-5L) 日本語版タリフの開発

研究分担者	東京大学大学院薬学系研究科	五十嵐中
研究分担者	国際医療福祉大学薬学部	池田俊也
研究協力者	岡山大学医学部	斎藤信也
研究協力者	立命館大学生命科学部	下妻晃二郎
研究協力者	国立保健医療科学院	白岩健
研究協力者	国立保健医療科学院	福田敬
研究協力者	新潟医療福祉大学医療技術学部	能登真一
研究協力者	クレコンリサーチ&コンサルティング	小林慎

1. 背景と目的

EuroQOL 5D 質問票は、完全な健康を 1・死亡を 0 とする QOL 値の評価指標として世界で汎用されている。海外の HTA 機関でも、英国 NICE やフランス HAS など、EQ-5D を QOL 値を評価する際のスタンダードとして推奨する機関が多く見られる。

これまで EQ-5D の評価法としては、5 項目 3 水準の EQ-5D-3L が汎用されてきた。日本でも、2001 年に Tsuchiya らが EQ-5D-3L (当時は単純に EQ-5D) の QOL 値への換算表 (タリフ) を開発し、日本オリジナルのタリフが構築されている数少ない質問票として使われてきた。

EQ-5D-3L は測定が容易である反面だが、天井効果や小規模の変化に対する感度の低さが指摘されていた。これに対応すべく、各項目の水準数を 3 段階から 5 段階に拡張した EQ-5D-5L が提案され、本部の了承を得た上で、2011 年に日本語版の質問票を分担者らで確定した。

さらにタリフ (換算表) について、2013 年 4 月に日本語版タリフ作成研究に関する EuroQOL 本部の承認を取得し、2014 年にかけて調査を実施した。本年度は、すべての調査を完了させ、公式タリフを作成したので、この結果を報告する。

2. 方法

EuroQOL 本部が推奨する手法に基づいて、タリフの構築に関する調査を実施した。

実際の調査は EuroQOL 本部が開発したソフトウェア"EQ-VT"を用いて行われる。EQ-VT は JAVA ベースのプログラムで、Firefox ソフトウェア上で動作する。本年度の調査に先立ち、2013 年 3 月にシンガポールで行われたワークショップに池田・五十嵐・能登が参加し、操作手法を習得した。あわせて、2012 年から 2013 年にかけて、EuroQOL 本部と協力してソフトウェアの日本語化作業を行った。

EQ-VT による調査は、回答者の背景や Visual Analogue Scale (VAS) および EQ-5D-5L そのものを用いた回答者の健康状態の評価に引き続き、本来の目的である仮想的な健康状態に対する評価がなされる。健康状態の評価は、時間得失法 (Time Trade Off, 以下 TTO と略記) が 10 問、離散選択分析 (Discrete Choice Experiment, 以下 DCE) が 7 問実施される。

EuroQOL の推奨基準に従い、実際の調査はすべて対面で実施した。PC を設置した調査会場を準備し、そこに回答者が集まる形で実施した。性・年齢で調整して、回答者のリクルートを行った。EQ-VT の操作 (すなわち PC の操作) は、すべてインタビュアーが実施した。地域性なども考慮して、調査は東京・岡山・名古屋・大阪・新潟の 5 箇所で実施した。調査会場の運営およびインタビュアー・回答者の募集は、アンテリオ株式会社に委託した。

調査対象者数は 1 か所 200 名・5 か所で 1,000 名を目標に設定した。

TTO・DCE とともに、繰り返し回答を考慮したパネルデータとして解析を実施した。TTO のデータは、i) 回答者の繰り返しのみを考慮する回帰モデル (以下、GLS モデル) ii) 回答者の繰り返しのほか、地域特性 (都市部・地方の 2 段階および 5 か所の調査エリア)・インタビュアー特性 (合計 31 名) をも考慮した混合モデル (以下、Mixed モデル) の 2 通りで分析を行った。

3. 結果

5 か所合計で 1,026 名が調査を完了した。

表 1-1 と 1-2 に、TTO ベースの解析結果を示した。なお N3, N4, N5 は、1 項目でもレベル 3・レベル 4・レベル 5 があつた場合に減算されるパラメータである (該当する項目が何項目あつても数値は一定)。どの項目でも、数値の逆転 (悪い水準で QOL 値が高くなる) は観測されなかつた。

表 2 に、DCE ベースの解析結果を示した。DCE のタリフは、条件付きロジットモデルを当てはめた上で、“55555”の健康状態に対する QOL 値が TTO の数値と一致するように規格化して定めた。DCE ベースの推計値でも、数値の逆転は観測されなかった。

図 1 に、TTO に組み込んだ 86 の健康状態に対する実測値とモデルからの推計値をプロットしたものを示す。DCE からの推計値は数値がやや高めに、Cross walk を用いて EQ-5D-3L のタリフから計算した仮タリフによる推計値は数値がやや低めになっている。仮タリフの数値と TTO 実測値を比較すると、誤差の絶対値が 0.05 を超えた健康状態が 86 個中 70 個、0.1 を超えた健康状態が 86 個中 29 個あった。モデルによる推計では GLS・Mixed とともに 0.05 超は 6-9 個、0.1 を超えたものはゼロで、タリフを再構築することには十分な意義があったと考えられる。

移動の程度がレベル 5 の健康状態で、仮タリフと実測値の乖離が大きくなった。3L の質問票では「ベッドに寝たきりである(confined to bed)」だったものが、5L では「歩き回ることができない(unable to walk about)」に表現が改められており、「寝たきり」という言葉がなくなったことで、TTO の数値が改善したことが考えられる。

以上の結果を踏まえ、簡便性を考慮して、GLS モデルで N3,N4,N5 のパラメータのないモデルによるタリフを、日本における EQ-5D-5L の公式タリフとして定めた。(表 1-1 の「GLS-ベース」)

4. 考察と結論

本年度は、5 か所の調査結果を統合して、日本語版 EQ-5D-5L タリフを確定された。今後の日本における QOL 研究および医療経済評価研究の基礎となるデータが確立した点で、本研究は極めて意義深いものとする。