

各戦略の総費用 (Rotarix®の有無を問わず) は、新生児コホートで認められた費用の合計に相当する。

開業医受診費

認められた謝礼金超過を考慮するため、2012 年における払い戻しで提示された診察の総額を求めることを目的として、一般医受給者標本 (EGB) に基づいて試験が実施された (謝礼金超過及び強化を含む)。そこから、受診タイプ別 (一般医/小児科医/在宅) に 5 歳未満の小児の平均受診費が導出された。解析対象データベースは、平均費用 (患者の払い戻し提示額の年間合計/当該患者の処置数) が 23 ユーロ (この集団における小児科医受診の最小限料金) 以上である患者に限定されている。

GEARV における一般医受診、小児科医受診又は在宅受診の割合は不明である。B 型肝炎ワクチンの許容性評価で実施された収載後試験¹⁶の結果に基づき、接種責任医師がプライマリケア医師であり混合追跡 (小児科医、一般医又は母指保護センター) を受ける小児の分布が一般医と小児科医の間で 50% -50%であると仮定し、小児の 57%が一般医によって追跡され、43%が小児科医によって追跡されると判断された。

在宅受診について、特に脱水による小児の健康状態の速やかな悪化 (数時間) の可能性を考慮して、GEARV では在宅受診が多いと推定された。したがって、在宅受診が 15%という仮説が提案された。

病院医療費

病院医療費は、5 歳未満の小児における GEARV による病院救急科受診費及び入院費に相当する。

病院救急科受診費

フランスにおける 2009 年度の救急管理に関する入手可能データが病院解析同等性改善グループ (GACAH) によって発表された。

「救急受け入れ及び治療、2009」活動により平均救急受診費用の推定値を得ることができた。この費用は、INSEE によって発表された 2012 年度消費物価指数に関して調整された。

この平均救急受診費の推定値は、移送理由及び患者の年齢に依存しない。

5 歳未満の小児における GEARV による救急受診費は 137.39 ユーロと判断された。この推定は不確実性を伴う。なぜなら、救急受診の理由及び患者の年齢とは無関係だからである。しかし、乳児における GEARV の救急治療のために実際に動員される資源に関して、この総額の調整を可能にする公表データが存在しないため、企業はこの選択を維持した。

5 歳未満の小児における GEARV による入院費

5 歳未満の小児における GEARV による入院費は、利用可能な最後の年度である 2011 年の全国費用尺度 (ENC) から直接計算された。このように、解析に組み入れられた集団視点と一致させるため病院一括前払いは採用されず、ENC から得た費用の 100%が採用された。

¹⁶ POPCORN 試験 - 透明性委員会の見解、2013 年 7 月 26 日

GEARV による入院費は、主診断（ロタウイルス性胃腸炎）における診断別疾病分類コード A080 の入院に基づいて計算された。ENC に由来する費用は 2012 年度の消費物価指数に従って改訂された。

企業は、ROXANNE モデルで考慮された GEARV による平均入院費（1 823.58 ユーロ）を以前の推定値と比較し、一致すると判断した。企業は、2003 年（Fourquet et al. 2003）より後のフランスの試験は入手できなかったこと、ならびにロタウイルスワクチン接種の差分費用対効果比のモデリングに関してその後の 2 つの試験（Melliez、2005 及び Standaert、2008）のみがそれぞれ 1400 ユーロ及び 1556 ユーロと GEARV による平均入院費を推定したことを明示している。

モデリングに関する項（3.3.3.2.2.フランスにおけるロタウイルス感染負荷の推定）で、入院の主因として国際疾病分類コード（CIM10）、A080、A08 及び A09 を選択して GEARV による入院数が計算された。コード A080 は GEARV 固有である。GEARV による入院費の計算は、このコードをデータベース PMSI 2012 における主診断に含めて入院を特定して行われた。しかし、このコードを使用すると、GEARV の入院が実際より過小評価される。なぜなら、乳児の治療では最初から病院診断が行われることはなく、入院コード付け前に記録されることがないからである。企業との技術的意見交換後に、5 歳未満の小児における GEARV による入院の平均費用の根拠となった診断別疾病分類が説明され、主診断をコード CIM10 A080 を有する入院の分布が提示された。17 種の診断別疾病分類が特定された。

この費用は、ロタウイルスによる院内感染にも当てはめられた。したがって、PMSI 内でのロタウイルス性院内感染症例の分離、ENC からの追加費用の採用、及び関連診断における特異的診断別疾病分類コードの採用は困難と思われる。この選択の妥当性を裏付けるため、2007 年以前にフランスで実施され、ロタウイルス性院内感染に伴う病院費用を 1974～2485 ユーロと推定した試験が言及された。

治療及び接種の費用

経口水分補給液（SRO）の費用

GEARV の治療は対症療法である。小児の急性下痢の治療に関する勧告は、脱水を是正するための SRO 使用を推奨している。

急性下痢は特に 6 ヶ月から 2 歳の幼児（平均体重 7～12 kg）に発現する。この年齢の小児では、24 時間で 2 リットルの SRO は 150～300 mL/kg/日の溶液量に相当する。2 リットルの溶液を再調製するには 10 袋が必要である。急性期では治療が 2 日持続すると考えれば、GEARV の治療には 2 箱の SRO が必要である。

価格を 6.20 ユーロとして SRO の 10 袋入り箱の平均費用が推定された（フランスで市販されている各種製品に基づく Vidal データ）。GEARV の対症療法の平均費用は 12.40 ユーロと推定されている。

Rotarix®の費用

Rotarix®ワクチンは 2 回接種ワクチンである。有効性評価で提案された 1 回量あたり基準公定価格 TTC は █████ ユーロ/1 回量である。すなわち、完全接種計画あたり公定価格 TTC は █████ ユーロである。

Rotarix®ワクチン接種については追加受診費が考慮されなかった。乳児の生後 2 カ月目及び 3 カ月目の生後診察は不可欠であり、その時点で Rotarix®ワクチンを各種推奨ワクチンと同時に接種できる。

急性腸重積 (IIA) の費用

ROXANNE モデルは IIA の治療を組み入れていない。しかし、接種によって誘発される IIA の治療費推定値が提出された。

PMSI 2012 及び ENC 2011 のデータに基づき、フランスにおける IIA による入院(CIM10 コード、K56.1) の平均費用は 2518.21 ユーロとされた。コホートの 74%の乳児への接種実施から予想される 36 件の IIA による潜在的な追加平均入院費は 90656 ユーロである。

接種によって避けられる入院費を 23464030 ユーロ (割引率 4%) とすれば、IIA による追加費用は入院費の 0.3%を占める。

IIA が接種 3~7 日後に発現することを考慮し、IIA による追加費用を接種費自体に加えることが提案された (IIA と関連する追加費用を組み込んだ接種 1 回量あたり公定価格 TTC を得るため)。接種計画が 100%遵守されると仮定すれば、コホートの 75%の乳児への接種費は 50400000 ユーロである。36 件の IIA が増えると予想すれば、接種費が 50490656 ユーロに増加する、すなわち、完全接種計画あたり 0.15 ユーロ増加する (Rotarix®ワクチン 1 回量あたり 0.075 ユーロ)。

▶ 費用解析の結果

新生児 800000 人のコホートのうち 75%に接種されると、無接種状況と比較して費用の差を生じる。

表 6. 無接種と比較した Rotarix®の基準解析の費用に関する結果の概要 - 4%の割合で割り引いた費用 - (情報源：技術報告書：医療経済的評価、2014 年 2 月及び技術意見交換、2014 年 5 月)

	無接種 (ユーロ)	75%接種 (ユーロ)	差 (ユーロ)
総費用 (ユーロ)	52 434 191	65 378 833	12 944 642
患者あたり総費用	65.54	81.72	16.18
Rotarix®	██████	██████	██████
診察	██████	██████	██████
救急科受診	██████	██████	██████
入院	██████	██████	██████
院内感染	██████	██████	██████

接種率を 75%、Rotarix®による完全接種計画 (2 回接種) の公定価格 TTC を ███████ ユーロと仮定すれば、接種状況と無接種状況の費用差は 1294 万ユーロである。

3.4.2 費用の評価の批判的解析

▶ 考慮された費用

考慮された費用は、Rotarix®による接種を受けた又は受けなかった乳児に発現した GEARV の治療費である。

病院における入院/処置の場合の患者搬送費は組み入れられなかった。HAS の経済学的評価は、搬送費を不可欠な一部とする製造費の解析に基づいている。これら費用は、実施された費用評価に占める割

合は低いと思われるが、考慮していないことについて論拠を示すべきであった。しかし、この仮説は保守的であると思われる。

同様に、介護者（特に GEARV 罹患乳児の親）が費やした時間に相当する費用は解析で考慮されておらず、罹患小児とともに自宅にいるために親が中断した仕事の量的把握を行えるような公表データが存在しない。前述のように、この仮説も保守的と思われる。

Rotarix®と関連する副作用（特に腸重積）の費用は ROXANNE モデルで考慮されていない。これら副作用の発現率は接種回数と比較して非常に低いため、これまでのところ、これら副作用を考慮した有効性モデルは存在しない。その値は、生活の質の低下に関しても治療費に関してもわずかであろう（大半の副作用は一過性であり、特に治療を要することはない）。しかし、接種によって誘発される可能性がある IIA の治療費及び RDCR に対するその影響の推定は、基準解析のシナリオに従って提出された。ワクチン用量あたり価格に IIA による追加費用を組み入れるための方法の根拠が示されていないように思われる。

▶ 費用の指標、評定及び計算

費用の指標

費用の測定及び評定を可能にする情報源は言及されているが、原試験を提出すべきであった。

さらに、いくつかの試験は詳述又は技術報告書に添付する価値があった（開業医受診費の推定に使用された EGB に基づいて実施された試験、開業医受診費の推定で言及された POPCORN 試験）。

各 GEARV エピソードの治療回数を推定できる情報源が欠けている。

費用の評定及び計算

費用はモデルの健康状態別に提示されている。

開業医受診費

平均開業医受診費の推定については疑問点がある。

特に、EGB データベースに由来する試験を提示している報告は存在しない。しかし、以下については情報が示された：

- ▶ 平均費用が 23 ユーロ以上の患者に解析を限定した根拠
- ▶ 払い戻しで提示された総受診費から 5 歳未満の小児の平均受診費を導出した方法
- ▶ 謝礼金超過、不確定な増加及び補足的報酬の考慮
- ▶ 在宅受診費の推定では一般医師のみを考慮したという事実（5 歳未満の小児では、EGB で特定された小児科医による在宅受診数は非常に限られているため）
- ▶ 感度解析におけるこれら費用の変動上限の選択：
感度解析を常に接種が有利な方向に偏ることがないように、下限と対称な上限を設けることが提案された。

さらに、一般医受診、小児科医受診又は在宅受診の割合を定めるために用いた POPCORN 試験については以下の3つのことが言える：

- ▶ GEARV による受診の分布が B 型肝炎ワクチンと同じという仮説は考え難い（一方は治療、他方は予防）
- ▶ 57%の小児が一般医、43%が小児科医によって追跡されると判断され、小児の年齢は区別されていない。しかし、この仮説は費用計算にわずかな影響しか与えないと思われる。
- ▶ 15%が在宅受診を受けるとする保守的仮説の根拠が示されていない（しかし、このパラメータに関する感度解析が提案された）。

これらの情報は、開業医受診の平均費用推定に伴う不確実性に影響を及ぼすと思われる。企業は、技術的意見交換後に、POPCORN 試験によって定義された受診の割合について感度解析を提出した。企業は、100%の小児が開業医の診察室で受診すると判断した。この解析では RDCR/QALY が 25329 ユーロに達した。すなわち、基準解析の RDCR/QALY から 3.75%増加した（割引率 4%）。

EGB では一般医又は小児科医で受診した GEARV の小児の割合を決定できない場合、逆にすべての原因を併せて年間に一般医、小児科医又は在宅受診した 5 歳未満の小児の割合を決定することが考えられる。2012 年では 5 歳未満の小児の受診が 273 587 件特定され、その内訳は一般医受診が 72%、小児科医受診が 25%、在宅受診が 3%であった。この内訳に基づけば、RDCR/QALY は 24968 ユーロ、すなわち、基準解析から RDCR が 2.3%増加する。

病院医療費

病院救急科受診費について、救急科受診の理由及び患者の年齢を問わず、言及されたデータ源（GACAH, 2009）から受診の平均費用を推定できる。この推定が 5 歳未満の小児の GEARV による救急科受診の平均費用の決定に用いられた。

5 歳未満の小児の救急科受診費は、入院に移行しない救急科受診を抽出できる SNIIRAM 及び EGB-PMSI から決定できる。施設のセクター（私営セクター及び公営セクター）に応じて 2 種の方法が考えられる：

- ▶ 公営施設では、救急受診は、病院サービス外の診察とみなされる。情報は、PMSI を介して入手可能である（救急科受付及び治療（ATU）サービス、救急診察料金）。
- ▶ 私営施設では外部活動が存在しない。病院受診は開業医受診とみなされている。情報は EGB のサービス表から入手できる（ATU 及び FAU：年間救急パッケージ）。

EGB では、開業医及び病院医療消費のデータが患者別に整理されている。年齢に従って対象集団から抽出できる。逆に、救急科受診を受診原因と関連づけるのは不可能であろう。

企業は、このタイプのデータベース解析にアクセスできず、代わりに FHF 試験を用いた（GACAH）。特別試験を考慮できたはずである。

GEARV による 5 歳未満の小児の救急科受診については平均費用推定に不確実性があることを考慮し、変動が±20%の感度解析が提案された。PMSI データから推定された GEARV による 5 歳未満の小児の平均救急受診費に関する感度解析を優先的に提示できたはずである（PMSI では、入院に移行しない救急科受診は DG 外施設の外部診察（RSF-ACE）のファイルにある。これは ATU サービスに相当する。これは、同様にサービスコードから、OQN 外施設の RSFA で特定される）。企業はこれら全情報に直接アクセスせず、ENC のみアクセスした（外部診察以外の費用を計算）。この

パラメータの推定に伴う不確実性を軽減するために公的研究機関が実施した試験を提案できたはずである。

さらに副次的なことだが、GACAH 2009 発表に由来する救急診察の平均費用の推定値を 2012 年 12 月のものに適合させるため INSEE が 2012 年に発表した消費物価指数が使用された。もっと新しい指数を優先的に使用できたはずである。

5 歳未満の小児における GEARV による入院の平均費用の PMSI 2012 データを介する測定、及びその全国費用尺度 (ENC 2011) によるその評価は、方法指針に関する HAS 勧告に適合する。

平均費用の評価は、共通法による全国費用調査 (ENCC) の均一患者群 (GHM) 別に提示されたデータに基づいて行われた。企業は、技術的意見交換後に、5 歳未満の小児における GEARV による入院の平均費用の評価の基になった GHM について説明した。しかし、特定された 17 GHM (主診断で CIM10 コード A080 を有する入院の分布) について。単純化するため、入院の 98.8% を占める最初の 5 GHM について 5 歳未満の小児における GEARV による入院の平均費用の計算を行うことができたはずである :

- ▶ -06M021 - 他の胃腸炎及び種々の消化器疾患、18 歳未満、レベル 1
- ▶ -06M022 - 他の胃腸炎及び種々の消化器疾患、18 歳未満、レベル 2
- ▶ -06M023 - 他の胃腸炎及び種々の消化器疾患、18 歳未満、レベル 3
- ▶ -06M024 - 他の胃腸炎及び種々の消化器疾患、18 歳未満、レベル 4
- ▶ -06M02T - 他の胃腸炎及び種々の消化器疾患、18 歳未満、非常に短い持続時間

ENC で採用されている費用における公営と私営の分布に関する考慮が言及されていない。

データが不足し、また、PMSI ではロタウイルス性院内感染症例を分離するのが困難であることを考慮し、5 歳未満の小児における GEARV による入院の平均費用をロタウイルス性院内感染の費用に含めることが選択された。この選択は、技術的意見交換後に考察された : この方法は、できる限り最も低い費用の推定を採用している (院内感染は、市中感染より早く治療されるものの、市中感染より重症度の高い疾患である)。この方法は議論の余地がある : 入院中に院内感染が起こるとロタウイルス感染と無関係の入院費用に追加費用がプラスされる (特に最初の入院の期間延長)、しかし GEARV による入院の平均費用よりおそらく少ない。この選択は、ロタウイルス性院内感染の費用を過大評価する危険性があり、保守的とは思われない。

さらに、企業の行った選択の妥当性を裏付けるため、2007 年より前にフランスで実施され、ロタウイルス性院内感染に伴う病院費を推定した調査が参照されている : 院内感染による入院延長を評価した方法を明示すべきであった。

治療及び接種の費用

Rotarix®の接種は追加受診費を生じないと仮定された。その理由は、生後2ヵ月及び3ヵ月における強制的生後検査のための診察時点で接種を考慮できるからである。この仮説は妥当であると思われる。

GEARV の治療は対症療法である。脱水を是正することを目的とする SRO のみが解析で考慮されている。

▶ 費用解析の結果

特定された参考資料に従えば、フランスにおける GEARV 治療費について実施された調査は 2007 年より前に行われた。したがって、ROXANNE モデルについて算出された費用は文献データによって直接確認できなかった。これらの以前の試験からは析数のみ得られ、このモデルで推定された費用と過去の推定との一致を裏付けることができる。

さらに、Rotarix®接種と無接種の比較について行われた基準解析の費用に関する結果の総括を提示する技術報告書の表に、患者あたり総費用が記載されている。接種費用は健康な被験者に関するものであるため、患者という概念は極めて疑わしく思われる。逆に、接種が有効であれば、2つのシナリオの間で患者数が異なる。

3.5 結果の提示及び感度解析

3.5.1 企業によるプレゼンテーション

▶ 医療経済学試験の結果

基準解析

接種率を 75%、割引率を 4%、乳児コホートを 800000 人、完全接種計画（2 回接種）の公定価格 TTC を █████ ユーロと仮定すれば、無接種と比較した差分費用対効果比は 24413 ユーロ/QALY、獲得年数あたり 86580 ユーロである。

接種によって発現する可能性がある IIA の費用を考慮し、基準解析のシナリオに従えば、無接種戦略と比較した RDCR は 24578 ユーロ/QALY、すなわち、0.65%増加に相当する。

▶ 不確実性及び感度解析の考慮

モデルの結果に関する不確実性を検討するため、決定論的解析及び確率的感度解析が実施された。

決定論的解析

提出された一変量感度解析は下記のパラメータを対象とした：

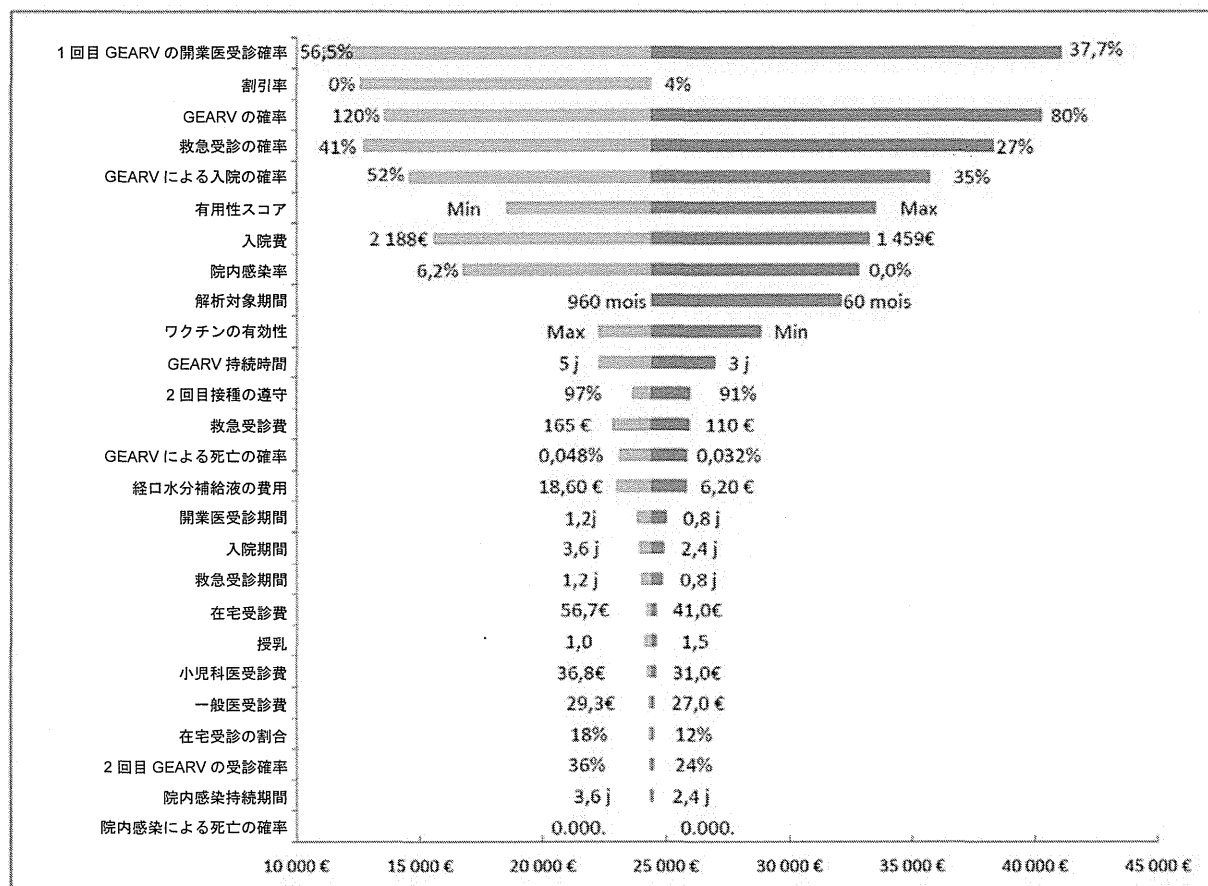
- 構造化パラメータに関する不確実性：
 - ▶ 解析対象期間（月）
 - ▶ 割引率
- 遷移確率（1 回目エピソード）：
 - ▶ 完全な授乳
 - ▶ ロタウイルス性院内感染の割合

- ▶ プライマリケア受診の確率 (GEARV の 1 回目エピソード)
- ▶ 救急受診の確率
- ▶ GEARV による入院の確率
- ▶ ロタウイルス性院内感染による死亡の確率
- ▶ GEARV による死亡の確率
- 遷移確率 (2 回目エピソード) :
 - ▶ 2 回目 GEARV による受診の確率
- 有用性スコア : 下限及び上限に従う全スコアの変動
- 持続時間 :
 - ▶ GEARV
 - ▶ 開業医受診
 - ▶ 救急受診
 - ▶ 入院
 - ▶ 院内感染
- ワクチンデータ :
 - ▶ 接種計画遵守 (2 回目接種)
 - ▶ 全スコアを併合した変動
- 費用 :
 - ▶ 一般医受診
 - ▶ 小児科医受診
 - ▶ 在宅受診
 - ▶ 救急受診
 - ▶ 市中 GEARV/院内感染による入院
 - ▶ 経口水分補給液
 - ▶ 在宅受診の割合

RDCR の変動に最も大きな影響を及ぼすパラメータは以下のとおりである :

- 価格 : 払い戻し価格が基準価格の 50% であれば、Rotarix® 接種戦略は優勢である。払い戻し価格が基準価格の 75% であれば、Rotarix® 接種戦略の QALY あたり費用は 1358 ユーロである。
- GEARV を発症する確率及び医療使用レベルとして表れるロタウイルス流行の程度。トルネードグラフ (図 2、生涯) によれば、RDCR は特に GEARV 発症確率に対する感度が高く、医療利用の確率に対する感度も高い。このような場合、流行が小規模であるか又はプライマリケア医療システム利用がそれほど徹底的でなければ、RDCR は 35000~41000 ユーロ/QALY である。
- 割引率 : 割引率が 0% から 4% に変化すれば RDCR は 12567 ユーロ/QALY から 24413 ユーロ/QALY に変化する。
- 有用性に関する仮説 : RDCR は 18534~33532 ユーロ/QALY である。
- GEARV/院内感染による入院費 : RDCR は 15563~33263 ユーロ/QALY である。
- 解析対象期間 : RDCR は 24413~32124/QALY である。

図 2. トルネードグラフ、生涯 - 情報源：技術報告書 - 医療経済的評価地平線、2014 年 2 月及び技術意見交換、2014 年 5 月



解析対象期間を 5 年に固定すれば、RDCR は 32124 ユーロ/QALY である。これは、GEARV 発現確率、医療（開業医受診及び救急受診）利用、及び入院費によって決定されるロタウイルス流行の程度に対する感度が極めて高い。

解析対象期間を生涯とした場合の結果と比較して、解析対象期間を 5 年と定めた場合は PDCR に対する割引の重みが大きく低下する。逆に、有用性のそれは高くなる。

確率論的感度解析

確率論的解析の実施は下記の段階に基づいている：

- **パラメータの分布の選択。** 院内感染、有用性スコア、割引率、開業医受診又は在宅受診の費用、入院期間、ワクチン有効性、2 回接種遵守は均一分布するとされた。授乳率、GEARV 発現率、医療使用率、GEARV 又はロタウイルス性院内感染による死亡率、救急受診費、及び入院費は正規分布するとされた。
- **一変量解析の最も影響力のある変数に関するモンテカルロシミュレーションに従う最初の確率論的解析が 1000 シミュレーションで実施された。**
- **確率論的感度解析におけるこれら変数の重みを提示するための回帰の実施**

- 散布グラフ及び合格曲線の作成に最も強い影響を及ぼす変数に関する新たな最終モンテカルロシミュレーションの実施。

企業の要求する価格を用いて対象期間を生涯とすれば、合格曲線（図 6）は 75%のシミュレーションで 32745 ユーロ/QALY 以下の RDCR、95%のシミュレーションで 48954 ユーロ/QALY 以下の RDCR を示す。逆に解析対象期間を 5 年とすれば、合格曲線（図 7）は 75%のシミュレーションで 50801 ユーロ/QALY 以下の RDCR、95%のシミュレーションで 72246 ユーロ/QALY 以下の RDCR を示す。

図 6. Rotarix® の RDCR/QALY の合格曲線 - 期間生涯 - 情報源：企業：技術報告書 - 医療経済的評価、2014 年 2 月及び技術意見交換、2014 年 5 月

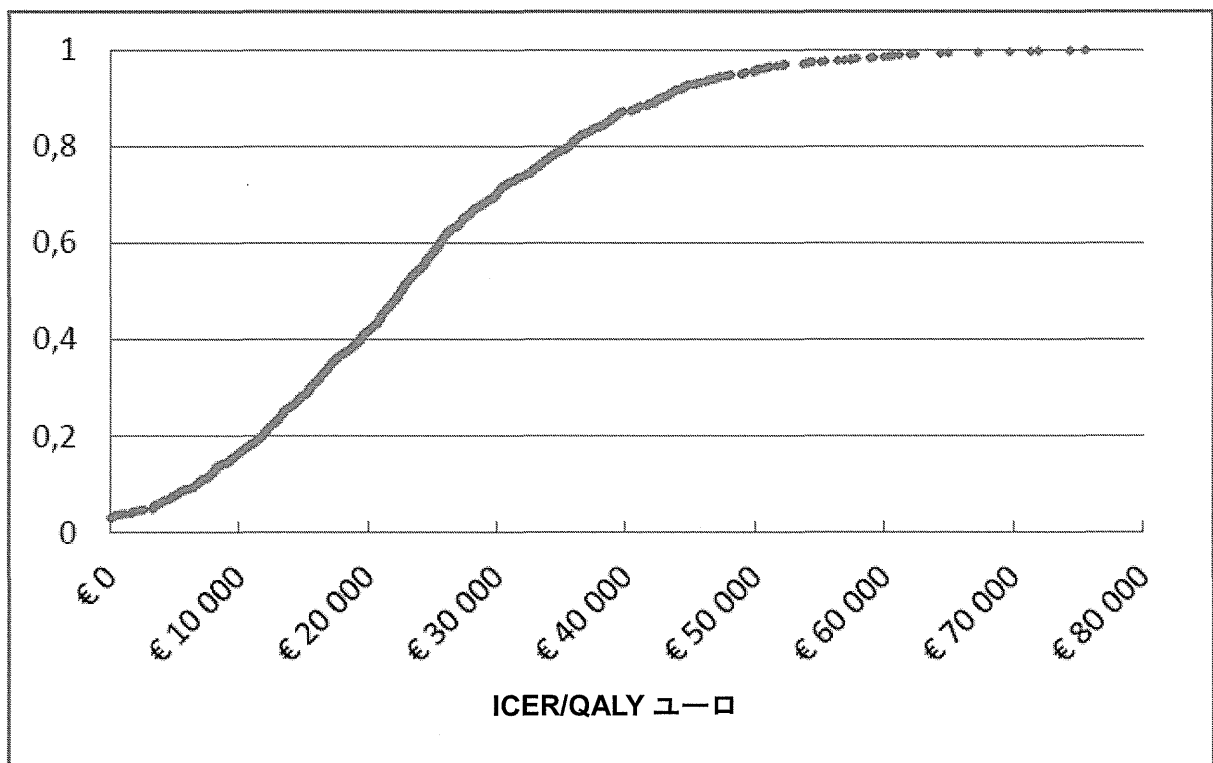
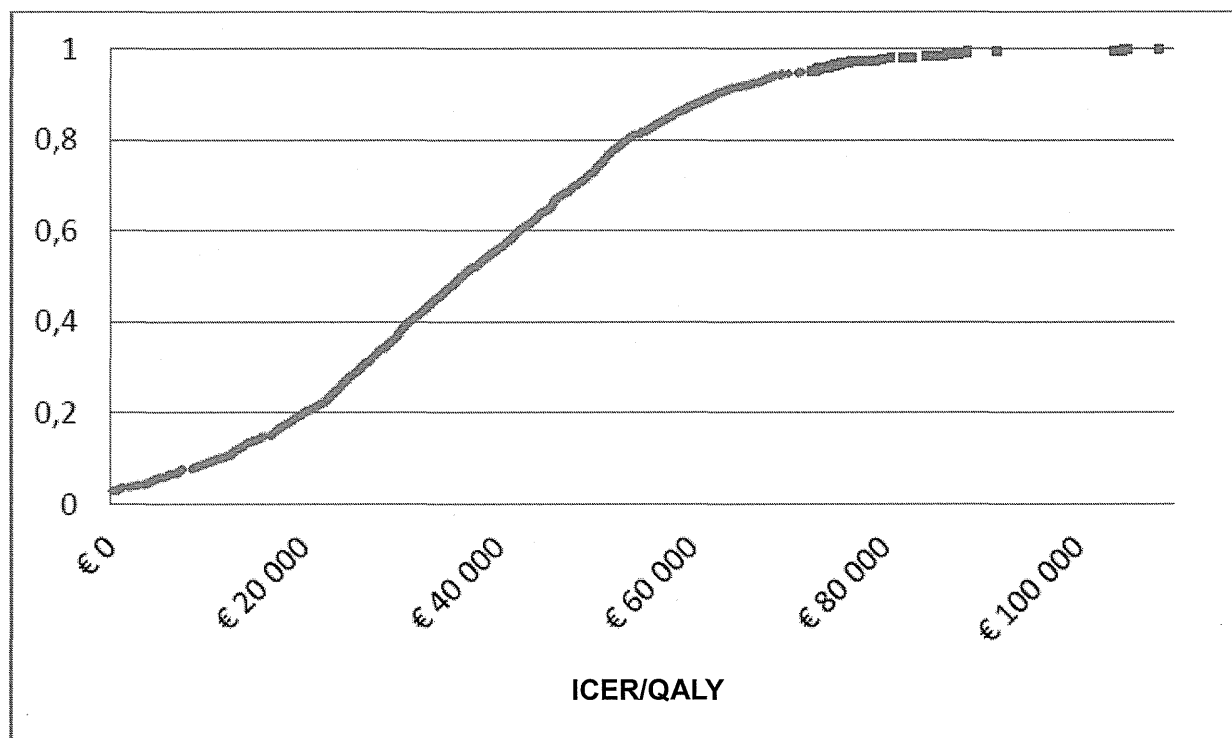


図 7. Rotarix® の RDCR/QALY の合格曲線 - 期間 5 年 - 情報源：企業：技術報告書 - 医療経済的評価、2014 年 2 月及び技術意見交換、2014 年 5 月



試験の限度解析及び妥当性解析

モデルの妥当性

このモデルは、ロタウイルスワクチン接種に関する HCSP の見解で言及された Melliez のモデル (Melliez 2005, 2008) と構想、構造及び実施が似ているにもかかわらず、バリデーションされなかった。

モデルの限界

RDCR 推定値が以前の 2 つの結果と比較された：

- Standaert (2008) が用いたものと同じモデルに基づき、44583 ユーロ/QALY に達した推定値。提出されたモデルと Standaert (2008) のモデルの差は、Rotarix® の価格 (57 ユーロ/1 回量 PPTTC) 及び GEARV による入院費推定値に関するものである。
- 2 種のモデルに基づく 2 つの推定値。最初のモデル (Melliez 2008) は、提出モデルの基になったものであり、RDCR が 94000 ユーロ/QALY である。この推定値は、解析対象期間 3 年、生後 3 年間の疾患負荷、GEARV による入院あたり 1400 ユーロの費用、及び割引率 3% に基づいている。第 2 のモデル (Jit 2009, 2010) は、生後 5 年間の GEARV 負荷を記述する確率論的コホートモデルである。このモデルは、ベルギー、イングランド及びウェールズの当局によって使用された。このモデルは、解析対象期間 5 年、割引率 3%、GEARV による入院費 1240 ユーロ、親の生活の質に対する影響の考慮、及び集団免疫に基づいている。フランスでは、Jit et al. (2010) が 48000~65000 ユーロ/QALY の RDCR を推定している。

一口（1回量の価格 62 ユーロ）の RDCR を得た。シナリオに従えば、Jit et al 2010 によると 39～46.80 ユーロの 1 回量あたり価格で 30000 ユーロの閾値に達する。企業によれば、企業の要求する 1 回量あたり公定価格 TTC の [] ユーロは価格範囲 [] ～ [] X ユーロ] の中間である。さらに、ロタウイルス感染の負荷推定の困難さが言及され、主に下記に関するモデルの限界も言及された：

- ロタウイルス感染の自然経過の極度の単純化に基づくモデリングの静的構造
- 年齢が低すぎる乳児、5 歳を超えた小児、成人などの接種不適格者に対する集団免疫を考慮していないこと
- GEARV 及び院内感染による入院費用の推定

3.5.2 結果の提示及び感度解析に関する批判的解析

▶ 医療経済学試験の結果

差分費用対効果比の推定値は QALY あたりで表されている。使用資源は費用カテゴリに従って提示されている。基準解析の主要な結果の提示は明確であり、HAS の勧告に適合している。支払者間の費用分担に関するデータは提出されていない。比較された戦略は各種の治療法を含む。

▶ 不確実性及び感度解析の考慮

感度解析の結果は明確に提示されている。

決定論的感度解析

HAS の勧告に従って、一変量感度解析の結果がトルネードグラフとして表されている（図 2 及び 3）。

モデルに含まれているパラメータ、ならびにその下限及び上限が明確に提示されている（表 39、技術報告書、ページ 69）。ワクチンの有効性低下がモデルで考慮され、ワクチン有効性低下のシナリオは妥当であると考えられる。逆に：

- 期待された解析対象期間 3 年の解析は提出されなかった(3.2.2.構造選択に関する批判的結果参照)。
- ワクチンの有用性及び有効性のパラメータについては、変動限度に従う感度解析を優先しないという選択は妥当である。しかし、企業は、すべての有用性パラメータをあわせた変動に基づく感度解析の選択について明確に説明しているが、対象期間 5 年の解析では生涯と比較してワクチンの有用性及び有効性の重みが大きい理由を説明していない。
- 選択された期間の如何を問わず、RDCR は GEARV 発症確率及び医療使用レベルとして現れるロタウイルス流行の程度に対する感度が極めて高い。医療システム利用の確率は GEARV 発現確率によって左右されると思われるため、この 2 つのパラメータの関数としての RDCR の変動及び妥当性を把握するため、両パラメータを併せた二変量決定論的解析を実施できたはずである。この種の解析は、確率分布が従属的な他のパラメータ対についても実施できる。

確率論的感度解析

シミュレーション数は方法論的に妥当であると思われる。散布図及び合格曲線の図示は明確である。確率論的解析モジュールは、CEESP への資料提出の際に用いられた基準解析と同じ Excel フォーマットで提出されていない。このモジュールは、HAS の方法指針の発表前にソフトウェア@risk で作成された。この説明は説得力が弱い、その理由は以下のとおりである：

- ▶ HAS の方法指針は 2011 年 11 月から入手できる。
- ▶ 企業は、この資料を最初に提出する際にこの問題について CEESP に知らせていなかった。

採用された統計学的分布パラメータが明確に提示されていない。表 39（技術報告書、ページ 69）と同様に、統計分布を明確に示す総括表、場合によっては、そのパラメータの計算を可能にする統計指標及び源データ提出すべきであった。

一般に、パラメータ分布の選択の大多数が疑問視される。例えば、有用性の均一分布、院内感染の均一分布、及び費用記述又は GEARV 発現確率の正規分布が選択されたことは議論の余地がある。

企業は、これらパラメータ（有用性、院内感染、費用）に関する以前のデータが利用可能（あるいは、場合によっては、パラメータの通常分布の選択には適していない）か否かを示しておらず、利用可能であれば、パラメータの統計分布の通常の規格を、基準解析に利用すべきであり、提出で採用された規格を感度解析に含めるべきであった。

PSA は、多変量（一般に 10～15）解析の最も影響力のある変数に基づいて Roxanne モデルで実施されている。しかし、これら影響を与えるパラメータの採用を可能にする選択及び基準がほとんど考証されていない。同様に、RDCR について確率論的感度解析に用いられた各変数の重み付けを推定する回帰の結果も提出されていない。

HAS の勧告に従って、確率論的解析の結果は合格曲線の形で提示されている。合格曲線（図 6）は、シミュレーションの約 60% の RDCR が基準 RDCR（24413 ユーロ/QALY）以下であることを示している。基準解析の RDCR 値に伴う無視できない程の不確実性が考察されていない。

シナリオにおける感度解析

要求価格の変動に関するシナリオにおける感度解析は明確に提示されている。補足保守的シナリオにおける解析を提出すべきであった。例えば、ワクチン遵守に関する保守的シナリオにおける解析を提出できたはずである。

試験の限度解析及び妥当性解析

モデルの妥当性

ROXANNE モデルの正式バリデーションプロセスが欠落していることが説明された。しかし、HAS 勧告の遵守を確認することは経済モデルの方法論的頑健性の評価に寄与するが、内部及び外部妥当性のプロセス欠落を「補える」わけではないことを強調しておくことは重要である。

モデルの限界

ROXANE モデル（マルコフ静的モデル、全年齢群の接種不適格者に対する集団免疫が考慮されていない）、データ（GEARV による受診確率あるいは受診後の救急診察又は入院の確率を推定できるデータが欠落）、及び費用（特に GEARV 又は院内感染による入院費用の推定）に関する特定の限界が明確に言及されている。

しかし、批判的解析で言及された他の限界は説明に値する。特に：

- 健康状態の定義のレベルで単純化した「強い」仮説が RDCR に関する不確実性に及ぼす影響は十分考察されていない。
- 有用性パラメータに対する RDCR の高い感度及び特に短期（5 年）の解析における有用性の重みが十分考察されていない。同様に、他の利用可能情報源（Brisson et al., 2010, Hoffmann et al. 2011）からの感度解析も実施すべきであった。

さらに、ROXANNE モデルの結果と考察で言及された他のモデルの結果の比較により以下の所見が得られる：

- 企業は、その結果を、さらに、同じ仮説を採用し 2008 年から時間又は構造を変化させずにより近いモデル（Melliez, 2008）の基準解析と比較すべきであった。例えば、解析対象期間 3 年及び割引率 3% で補足的結果（感度解析）を提出すべきであった。
- Jit モデル（2009 年及び 2010 年）と ROXANNE モデルの間に存在する真の差を考慮すると、Jit モデルからの ████████ ユーロの請求価格 TTC/1 回量の決定は 30000 ユーロの RDCR/QLAY に相当し、議論の余地がある。

主に潜在的比較対照（Rotateq®）が存在しないことに起因する方法論的限界、小児（特に 5 歳未満の小児）における生活の質の再現性のある推定が可能な手段が存在しないこと、及び接種の間接的効果などを考慮すれば、ヒトロタウイルスワクチン接種の経済的影響の検討を最適化できる予算に及ぼす影響に関する試験などの補足的解析を提出すべきであった。

4. 別紙 3 - 批判的解析の概要

詳細な解析で特定された重要な要素は 3 レベルに従って階層化されている。

副次的問題点 (-)：要素は現行勧告に適合しないが、根拠があり、結論にわずかな影響しか及ぼさないと予想される。

重要な問題点 (+)：要素は現行勧告に適合せず、結論に大きな影響を及ぼすと予想される（特に、不確実性に関して）。

重大な問題点 (++)：要素は現行勧告に適合せず、経済試験を全面的又は部分的に無効にする。

表 7. 経済的評価の批判的解析の概要

問題点の内容	-	+	++
構造選択			
比較対照として Rotateq®が考慮されていないことの考証が不十分である	X		
選択された解析対象期間（生涯）は、HCSP の見解（2013）で重視された年齢による GEARV 重症度の時間的推移及び解析対象期間と照らし合わせて不適切である		X	
モデリング			
モデルで GEARV の重症度が考慮されていないことの考察が不十分	X		
モデルで季節性及び厳密に均一ではない年間出生児分布が考慮されていない	X		
使用されたデータ（ワクチンの有効性及び遵守）はプロトコール適合集団の結果に基づいている	X		
健康状態の指標及び評定			
Martin et al.（2008）の試験のアンケート EQ-5D からの有用性指標の使用に関する限界が説明されていない		X	
有用性低下及びモデルの結果に対するその影響に関する「強い」仮説が十分説明されていない		X	
モデリングに対する副作用（特に腸重積）の影響が考慮されていない		X	
費用の指標及び評定			
開業医受診及び病院救急科受診の費用推定に関する考察が不十分	X		
IIA 費用の考慮が不十分	X		

GEARV エピソード後の医療利用の推定に用いる情報源に関する説明が欠落	X		
結果の提示及び感度解析			
有用性低下の推定を利用できる他の情報源 (Brisson et al. (2010) 及び Hoffman (2010)) を用いた有用性に関する感度解析が存在しない		X	
Excel フォーマットの確率論的解析モジュールが存在しないことの説明に説得力がない	X		
確率論的感度解析で異例な統計分布を選択した理由の説明が不十分	X		
GEARV の確率と医療システム利用のパラメータの相関関係について考察されていない	X		
解析対象期間 3 年の感度解析 (決定論的解析及び確率論的解析) が実施されていない	X		

5. 別紙 4 - 企業との意見交換

下記の技術的質問リストを企業に提出した。「太字で記載した質問は優先的処理しなければならない。」と記載してある。

企業は HAS に文書で回答を提出した。

▶ 構造選択

▶ Rotarix®の比較対照として Rotateq®ワクチン (Rotarix®の競合品) を提示するのが妥当であったであろう。適切なすべての比較対照を考慮していないことは提出された試験の大きな限界である (特に 2 種のワクチンの接種計画が異なる、すなわち Rotarix®では 2 回接種、Rotateq®では 3 回接種であるため)。Rotarix®と Rotateq®の比較を行わないという選択を説明するために提示された論拠は、同じ有効性レベルを有する市販ワクチン 2 種のいずれかによる接種を HCSP が勧告している事実及びフランスでは Rotateq®ワクチンが乳児の 2%にしか接種されないという事実を強調している。しかし、企業は、この 2 種のワクチンの比較データが存在するかどうかに触れておらず、存在する場合、データが使用されていない理由を示すことが望まれる。

さらに、Rotateq®ワクチンが乳児の 2%にしか接種されていないと述べている企業の説明は明確ではない。この推定の基になった基準集団及びこの基準集団に占める Rotarix®の割合に関する詳しい説明が必要である。

▶ 2.5%の割引率は 2010 年に発表された HAS 勧告に適合していない。この割引率は 2013 年 9 月の未来総局によって提案されているものと一致する。割引率の選択は現行の HAS 勧告に適合しなければならない。割引率 4%、対象期間下限 30 年、2%以上の低下を組み入れた基準解析を行うことが望まれる。0%、2.5%、3% (Melliez 試験と同様)、及び 5%の割引率を感度解析で検証できる。

▶ 企業は、費用・有効性評価が適切ではないと思われる理由を明示した。しかし、HAS 勧告に従えば、費用・有用性タイプの解析を実施する場合は延長寿命あたり費用の評価の結果を示す補足的解析が望まれる。

- ▶ HCSP は、その最近の報告書で、最初の 3 年間で解析対象期間として選択している。この期間を選択しなかった理由は何か？

▶ モデリング

- ▶ モデルは、重症度に応じて GEARV を考慮するのではなく、医療システム利用を招いた GEARV 遷移のシミュレーションを重要視している。GEARV の重症度を考慮しないことがモデルの結果に伴う不確実性に及ぼす影響について考察することが望まれる。

- ▶ 特に初感染によって誘導された免疫応答が重症 GEARV に対する自然保護を徐々に付与するという仮説（技術報告書、3.3.2.1.2 項、ページ 21）はモデルで考慮されたか？考慮されたのであれば、どのように考慮されたのか？考慮されなかった場合、この仮説を考慮しないことがモデルの結果に伴う不確実性に及ぼす影響に関する考察を行うことが望まれる。

- ▶ モデルは初回接種後 3~7 日間に確認された急性腸重積のわずかなリスク増大を組み入れていない。それに伴う結果（費用及び有用性に関する）がモデリングされていない。これら事象を考慮しないことがモデルの結果に及ぼす影響について考察することが望まれる。

- ▶ 接種率 75% を選択した根拠を示すことが望まれる。

企業は、接種の有効性が接種率に依存しないと説明しているが（解析対象集団、ページ 13）、表 35 及び 36（接種の欄、ページ 67）の内容は 85% 及び 75% の接種率を用いたという「印象を与える」。これらの表にこれら数値が記載されていることについて説明することが望まれる。

- ▶ 季節的変動及びモデルの結果に対する影響に関する考慮（又は考慮なし）に関する説明が望まれる。

▶ 健康の指標及び結果

生活の質

- ▶ GEARV 症例における乳児に対する有用性スコアを選択及び概算するために使用された主な発表（Brisson、2010; Huppertz、2007; Martin、2008; Hoffman、2011）の結果を詳細に比較することが望まれる。

- ▶ モデルの健康状態に伴う有用性スコアを評定するため、EQ-5D を利用している Martin et al. (2008) の発表が採用された。

- この発表で採用された方法について記述することが望まれる（国、データの特質、有用性スコアの推定方法）
- 採用された方法の選択について考察することが望まれる（アンケート EQ-5D が小児集団に最も適した健康状態の分類システムではないため）。

- ▶ 有用性スコアに関する仮説を Martin et al. (2008) の試験に基づいて改めることが望まれる（例えば、小児の年齢を問わず、救急診察のみに関する有効性低下の強い仮説）。

- ▶ フランスにおけるロタウイルス感染流行に伴う QALY 低下の算出に必要な各健康状態における推移持続時間に関する補足的説明。例えば、市中 GEARV エピソードの持続時間を概算するため、調査「感染性腸管疾患調査」の利用のみを言及し、推定の変動及び推定の頑健性を裏付けられる他の情報源の存在（または存在せず）について詳細が示されていない。これは、院内感染が発現した場合のエピソード持続時間延長の推定にも当てはまる。

- ▶ 親の生活の質はモデルで考慮されていないように思われる。この選択の確認、場合によってはその妥当性を裏付ける根拠が必要である。

費用の指標

- ▶ 表 36 で提示された費用は割り引かれているか？割り引かれているとすれば、その割引にどんな割引率が用いられたのか？ 割引率は HAS の現行勧告に適合するものであることが望まれる。
- ▶ この表にはかなりの数の過誤が記載されている。訂正することが望まれる：
 - 患者あたり総接種費用 [REDACTED] ユーロ（提示された [REDACTED] ユーロではなく）
 - 患者あたり総費用の差 15.50 ユーロは、提示されたもの（66.71 ユーロ～84 ユーロ）と一致しない
- ▶ 下記の 2 試験は詳細に説明するか又は技術報告書に添付する価値があった：

Cemka-Eval 社と共同で EGB に基づいて実施した試験、及び開業医受診費の推定に使用された POPCORN 試験。

すなわち、企業が推定した平均開業医受診費用は疑問視される。例えば、実施された EGB 試験では、払い戻しで提示された受診費総額から 5 歳未満の小児の平均受診費を導出した方法について説明することが望まれる。

さらに、一般医受診、小児科医受診、又は在宅受診の割合を定めるために使用された POPCORN 試験では、下記のことが言える：

 - GEARV による受診の分布が B 型肝炎ワクチンのそれと同じであるという仮説について考察することが望まれる（一方は治療、他方は予防）。
 - 企業が提示した在宅受診の割合が 15% という仮説の論拠が望まれる。
 - さらに、このパラグラフで企業が提示している計算を検証することが望まれる。
- ▶ POPCORN 試験を介して定めた一般医受診、小児科医受診又は在宅受診の割合は、EGB 試験で 5 歳未満の小児集団について認められたものと比較すべきである。これら分布が異なる場合、このパラメータについて感度解析を実施することが望まれる。
- ▶ 企業は、5 歳未満の小児の GEARV による平均入院費の評定の基礎となった GHM について説明していない。さらに、ENC で採用された費用の公営施設と私営施設の間の分布について考慮したか否かについて説明することが望まれる。
- ▶ PMSI のデータから推定された 5 歳未満の小児における GEARV による救急受診の平均費用について感度解析を行うことが望まれる。
- ▶ 企業は、5 歳未満の小児における GEARV による平均入院費をロタウイルス性院内感染の費用に組み入れることを選択した。GEARV 発現によって入院期間が延長される場合、GHM 別に院内 GEARV の費用計算を調整することが望まれる。さもなければ、この選択及び基準解析の結果に対するその影響について考察することが望まれる。特に、初期入院と関連する追加費用しか考慮されておらず、完全な入院費が考慮されていない。
- ▶ 企業が特定した参考資料によれば、フランスにおける GEARV 治療に伴う費用について実施された試

験は 2007 年より前のものである。ROXANNE モデルについて算出された費用は文献データで直接確認できない。これらの以前の試験から概算値のみ得られ、このモデルで推定された費用と過去の推定との一致を裏付けることができる。過去の推定と一致すると思われる企業の発言の基になったデータが必要である。

▶ 結果の提示及び感度解析

- ▶ 3、5 及び 50 年の解析対象期間の基準解析の結果（健康の結果、RDCR）が必要であり、適切な感度解析（決定論的及び確率論的解析）が望まれる。この基準解析で使用された割引率は、HAS 勧告で現行の割引率であるべきである。
- ▶ 確率論的感度解析の Excel モジュールを提出すること。
- ▶ 有用性スコアのパラメータ及びワクチンデータについて。企業は、下限及び上限に従って併合した変動に関する感度解析のみを示している。これらパラメータを使用した方法について説明することが望まれる。
- ▶ 確率論的解析では、RCDR について得られた 1000 シミュレーションの回帰で得られた最も影響力のあるパラメータの選択基準について説明することが望まれる。
- ▶ 費用では γ 分布に基づき、有用性では β 分析に基づく確率論的感度解析が望まれ、遷移確率も望まれる。場合によっては、分布の利用が不可能である理由を示すことが望まれる。
- ▶ 企業は、ワクチン有効性の経時的低下率について言及していない。このパラメータに関する感度解析が望まれる。
- ▶ 提出された経済試験の結果と Jit 試験のフランス部分を比較することが望まれる。